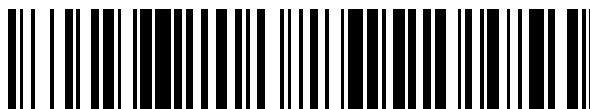


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 060**

51 Int. Cl.:

C07D 231/28 (2006.01)

C07D 239/62 (2006.01)

C07D 311/56 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2017** **PCT/US2017/044197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2018** **WO18022899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2017** **E 17754873 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3490975**

54 Título: **Ácidos hidroxámicos O-sustituidos**

30 Prioridad:

28.07.2016 US 201662367917 P

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

18.11.2021

73 Titular/es:

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (100.0%)
3400 North Charles Street
Baltimore, MD 21218, US

72 Inventor/es:

TOSCANO, JOHN, P.;
NOURIAN, SAGHAR y
GUTHRIE, DARYL, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 878 060 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

Ácidos hidroxámicos O-sustituidos

5 Antecedentes

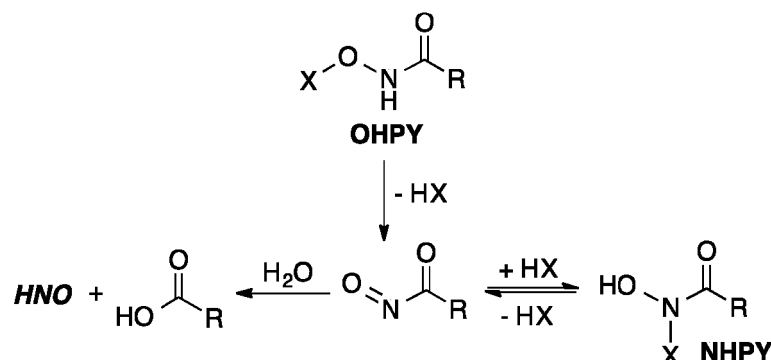
El nitroxilo (HNO), un terapéutico potencial para la insuficiencia cardíaca (Paolocci N., Saavedra W.F., Miranda K.M., Martignani C., Isoda T., Espey M.G., Hare J.M., Fukuto J.M., Feelisch M., Wink D.A., Kass D.A. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2001, 98, 10463-10468 y Feelisch, M. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A. 2003, 100, 4978-4980), es conocido por su alta reactividad. Este dimeriza de manera espontánea para producir ácido hiponitroso, el cual posteriormente se deshidrata para formar óxido nitroso (N₂O) (Shafirovich, V.; Lyman, S. V. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A. 2002, 99, 7340-7345; Fukuto, J. M.; Bartberger, M. D.; Dutton, A. S. y Paolocci, N.; Wink, D. A.; Houk, K. N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801). Debido a la reactividad química inherente del HNO, este no se puede usar directamente y, por lo tanto, se necesitan donadores para su generación *in situ*. Más allá de la sal de Angeli (AS), el ácido de Piloty (PA), los compuestos de aciloxi nitroso (AcON), (hidroxilamino)pirazolona (HAPY) y derivados del ácido (hidroxilamino)barbitúrico (HABA), solamente se ha informado de un número limitado de donadores de HNO compatibles fisiológicamente (Nakagawa, H. J. Inorg. Biochem. 2013, 118, 187-190; Nakagawa, H. Nitric oxide 2011, 25, 195-200; Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348 y Guthrie, D. A.; Nourian, S.; Takahashi, C. G.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1349-1356). El documento WO2013059194 divulga el ácido de Meldrum, el ácido barbitúrico y derivados de pirazolona sustituidos con hidroxilamina como donadores de HNO. Miao y King, Nitric Oxide, (2016), volumen 57, págs. 1-14 también divulga donadores de HNO.

Una de las estrategias principales para la generación de HNO está basada en la hidrólisis de los intermedios de nitrosocarbonilo. En 1992, Nagasawa *et al.* informó sobre derivados de *N*-hidroxicianamida *N,O*-bis-acilados, como donadores de HNO, pero solamente en condiciones enzimáticas o básicas (Nagasawa, H. T.; Lee, M. C.; Kwon, C. H.; Shirota, F. N.; DeMaster, E. G.; Alcohol 1992, 9, 349-353). Junto con el HNO, el cianuro tóxico es uno de los subproductos de la hidrólisis. Se desean otros grupos salientes no tóxicos para aplicaciones de HNO compatibles fisiológicamente. También se ha informado sobre ácidos hidroxámicos *O*-acilados con grupos salientes de arenosulfonilo como donadores de HNO (Lee, M. J. C.; Nagasawa, H. T.; Elberling, J. A.; DeMaster, E. G. J. Med. Chem. 1992, 35, 3648-3652 y Fukuto, J. M.; Hszieh, R.; Gulati, P.; Chiang, K. T.; Nagasawa, H. T. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 187, 1367-1373). Estos compuestos generan HNO después de la hidrólisis del intermedio de nitrosocarbonilo en condiciones básicas. Dado que estos donadores informados generaron menos del 5 % de HNO a pH neutro, se necesitan donadores más reactivos para una generación más eficaz de HNO. En 2012, se informó sobre derivados de hidroxilamina *N,O*-bis-acilados modificados con grupos salientes de arenosulfonilo (Sutton, A. D.; Williamson, M.; Weismiller, H.; Toscano, J. P. Org. Lett. 2012, 14, 472-475). Los estudios mecanísticos revelaron que la química de descomposición de estos donadores es más complicada de lo esperado inicialmente. Estos compuestos generan especies de nitrosocarbonilo en condiciones fisiológicas y después de la hidrólisis adicional liberan HNO sin activación enzimática; pero la hidrólisis de amida y la migración de acilo fueron otras dos rutas que compiten con la generación de HNO. Recientemente, se ha informado sobre ácidos hidroxámicos *N*-sustituidos con grupos salientes para generar HNO en condiciones fisiológicas (Nourian, S.; Zilber, Z. A.; Toscano, J. P. "Development of *N*-Substituted Hydroxamic Acids with Pyrazolone Leaving Groups as Nitrosocarbonyl Precursors", *manuscrito en revisión* y Nourian, S. y Toscano, J. P. Development of Novel Precursors to Nitrosocarbonyl Intermediates. Sesión abierta presentada en: 36th Reaction Mechanisms Conference; 26-29 de junio de 2016; St. Louis, Mo). Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que generen HNO con un rendimiento excelente, en condiciones no enzimáticas, fisiológicamente relevantes, sin producir subproductos tóxicos.

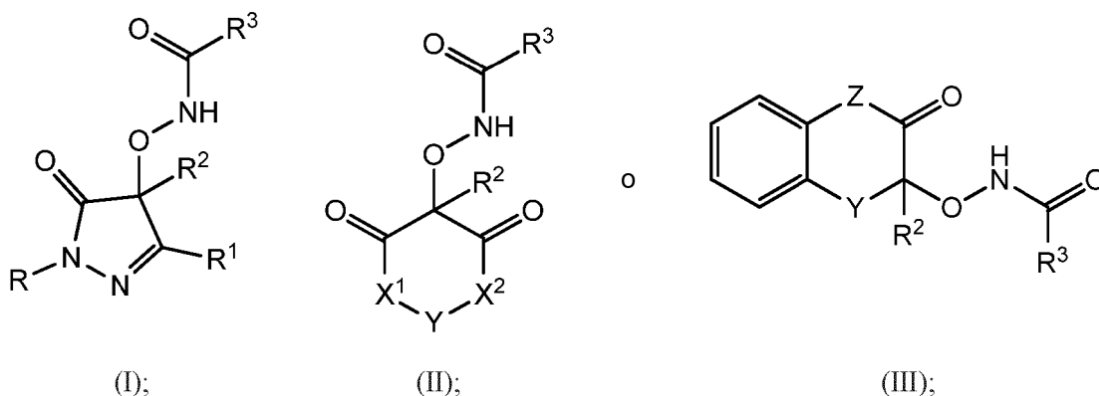
Sumario

La presente divulgación se refiere a ácidos hidroxámicos *O*-sustituidos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, kits que comprenden dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la divulgación generan intermedios de nitrosocarbonilo en condiciones fisiológicas. Véase el esquema 1. Después de la desprotonación y pérdida de HX (por ejemplo, una pirazolona), el intermedio de nitrosocarbonilo posteriormente se hidroliza a HNO. Puede existir competencia entre la hidrólisis a HNO y el atrapamiento por el subproducto HX al ácido hidroxámico *N*-sustituido (NHPY) correspondiente, dependiendo de la concentración relativa de HX.

Esquema 1. Reactividad de los ácidos hidroxámicos O-sustituídos con buenos grupos salientes X

En una realización particular, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₅-C₇), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆);

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -C(=O)NR⁴R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C₆-C₁₀);

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), -NR⁶R⁷ y -OR⁸;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo y bencilo;

cada uno de X¹ y X² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, NR⁹, S, CR¹⁰ y CR¹⁰R¹¹;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en C(=O), C(=S), C(=NR⁹) y CR¹⁰R¹¹;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

en donde dicho alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), perhaloalcoxi (C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C₁-C₆), -C(=O)NR⁴R⁵, -C(=O)-heterocicloalquilo (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₅-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₆), haloalquilsulfanilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfanilo (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), haloalquilsulfonilo (C₁-C₄), haloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), -S(O)₂-NH₂, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-heterocicloalquilo (C₅-C₇), -S(=O)(=NR⁸)alquilo (C₁-C₆), -NR⁴R⁵, N-alquilaminosulfonilo (C₁-C₆) y N,N-dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆).

Los compuestos y/o las composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar una serie de afecciones que son

sensibles a la terapia con nitroxilo. Por ejemplo, los compuestos y/o composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar o prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares, alcoholismo, disfunción vascular y cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar una enfermedad cardiovascular, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar u otra afección sensible a la terapia con nitroxilo. En realizaciones particulares, los compuestos y/o composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar insuficiencia cardíaca. En una realización particular, un compuesto y/o una composición de la divulgación se puede usar para tratar insuficiencia cardíaca descompensada (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada aguda). En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar insuficiencia cardíaca sistólica. En realizaciones particulares, los compuestos y/o composiciones de la divulgación se pueden usar para tratar insuficiencia cardíaca diastólica.

Breve descripción de las figuras

Habiendo descrito por lo tanto la presente materia objeto divulgada actualmente en términos generales, ahora se hará referencia a las figuras acompañantes, que no están necesariamente dibujadas a escala y en donde:

La **FIG. 1** muestra precursores de HNO conocidos: sal de Angeli (AS), el ácido de Piloty (PA), los compuestos de aciloxi nitroso (AcON), (hidroxilamino)pirazolona (HAPY) y derivados del ácido (hidroxilamino)barbitúrico (HABA).

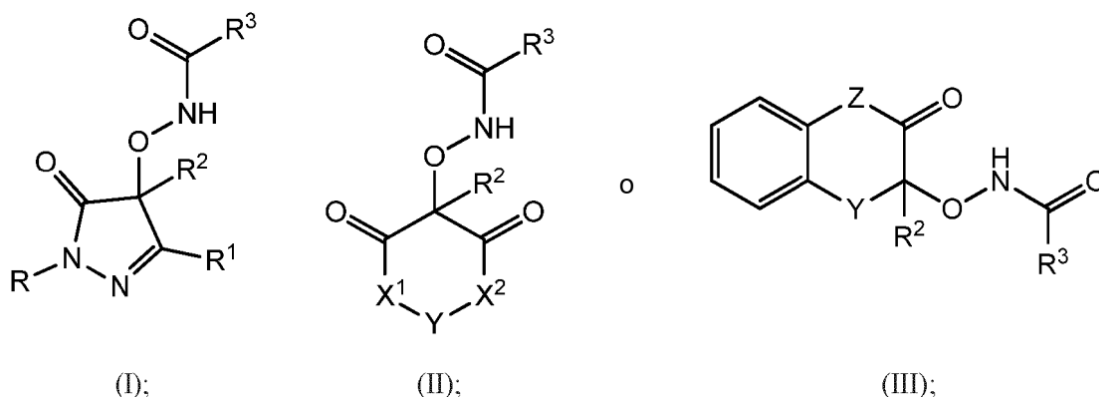
La **FIG. 2** muestra la estructura cristalográfica por rayos X del compuesto 1; las esferas blancas, negras y grises representan átomos de carbono (C), oxígeno (O) y nitrógeno (N), respectivamente.

La **FIG. 3** muestra el análisis por RMN ^1H de la descomposición del compuesto 1 en presencia de 0,5 mM de 3,4-dimetil-1-fenilpirazolona en tampón fosfato 0,25 M que contiene 0,2 mM del quelante metálico, ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), a pH 7.4, H_2O al 80 %, D_2O al 10 % y DMSO- d_6 al 10 % a 37 °C en atmósfera de argón; los espectros se recogieron al inicio del experimento y después de que se completara la descomposición.

Descripción detallada

La invención incluye los siguientes:

(1.) Un compuesto de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R y R^1 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), perhaloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), heteroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquilo ($\text{C}_5\text{-C}_7$), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$, $\text{C}(=\text{NR}^4)\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$);

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{OR}^8$;

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo y bencilo;

cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, NR^9 , S, CR^{10} y $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en C(=O), C(=S), C(=NR⁹) y CR¹⁰R¹¹;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

5 cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

10 en donde dicho alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), perhaloalcoxi (C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C₁-C₆), -C(=O)NR⁴R⁵, -C(=O)-heterocicloalquilo (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₅-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₆), haloalquilsulfanilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfanilo (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), haloalquilsulfinilo (C₁-C₄), haloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfinilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), -S(O)₂-NH₂, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-heterocicloalquilo (C₅-C₇), -S(=O)(=NR⁸)alquilo (C₁-C₆), -NR⁴R⁵, *N*-alquilaminosulfonilo (C₁-C₆) y *N,N*-dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆).

(2.) El compuesto del anterior (1.), en donde el compuesto es de fórmula (I).

20 (3.) El compuesto del anterior (1.), en donde el compuesto es de fórmula (II).

(4.) El compuesto del anterior (1.), en donde el compuesto es de fórmula (III).

(5.) El compuesto del anterior (2.), en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆),

25 arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (5 o 6 miembros), en donde dicho alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

30 (6.) El compuesto del anterior (2.), en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

(7.) El compuesto del anterior (2.), en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y fenilo.

35 (8.) El compuesto del anterior (2.), en donde R es metilo o fenilo.

(9.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (2.) y (5.) a (8.), en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dicho alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

45 (10.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (2.) y (5.) a (8.), en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dicho alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, fenilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

50 (11.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (2.) y (5.) a (8.), en donde R¹ es metilo o fenilo, en donde dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

(12.) El compuesto del anterior (3.), en donde X¹ y X² son independientemente O o NR⁹.

55 (13.) El compuesto del anterior (3.), en donde X¹ y X² son O.

(14.) El compuesto del anterior (3.), en donde X¹ y X² son NR⁹.

(15.) El compuesto del anterior (4.), en donde Z es O o S.

60 (16.) El compuesto del anterior (4.), en donde Z es O.

(17.) El compuesto del anterior (4.), en donde Z es S.

65 (18.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (3.), (4.) y (11.) a (17.), en donde Y es C(=O) o CR¹⁰R¹¹.

(19.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (3.), (4.) y (11.) a (17.), en donde Y es C(=O).

(20.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (3.), (4.) y (11.) a (17.), en donde Y es CR¹⁰R¹¹.

5 (21.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (20.), en donde R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -C(=NOR⁴)R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C₆-C₁₀), en donde dicho arilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

10 (22.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (20.), en donde R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), -C(=NOR⁴)R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) y fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

15 (23.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (20.), en donde R² es metilo, -C(=NOR⁴)R⁵ o fenilo y R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁-C₆).

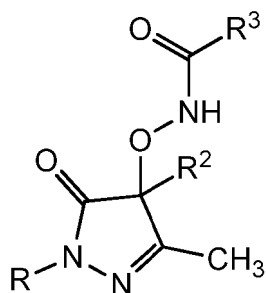
(24.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (20.), en donde R² es metilo o -C(=NOR⁴)R⁵ y

R⁴ y R⁵ son cada uno metilo.

20 (25.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (24.), en donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), fenilo, -NR⁶R⁷ y alcoxi (C₁-C₆), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

25 (26.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (24.), en donde R³ es alquilo (C₁-C₆), -NR⁶R⁷ o alcoxi (C₁-C₆).

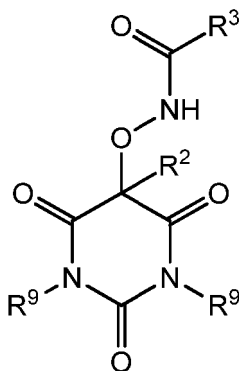
(27.) El compuesto del anterior (2.), en donde el compuesto de fórmula (I) es:



(I').

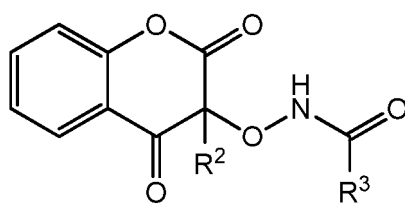
30

(28.) El compuesto del anterior (3.), en donde el compuesto de fórmula (II) es:



(II').

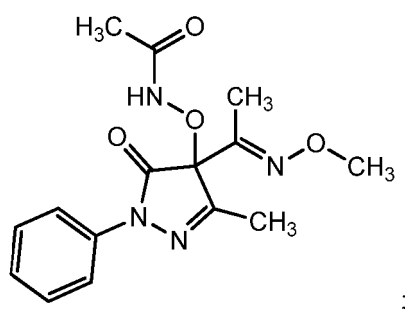
35 (29.) El compuesto del anterior (4.), en donde el compuesto de fórmula (III) es:



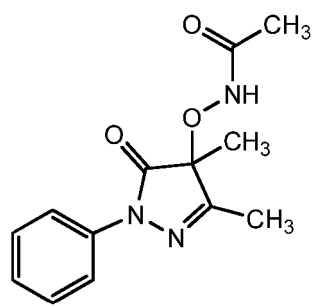
(III').

(30.) El compuesto del anterior (1.), en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

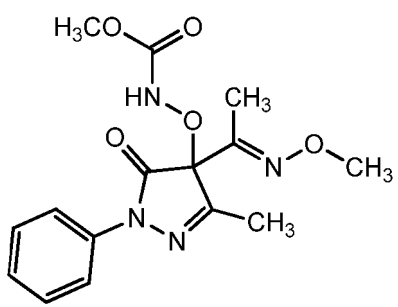
5



;

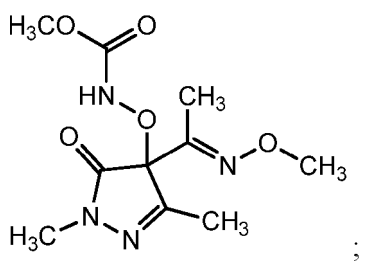


;

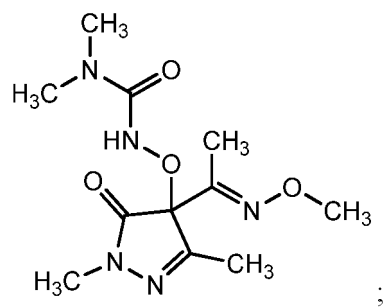
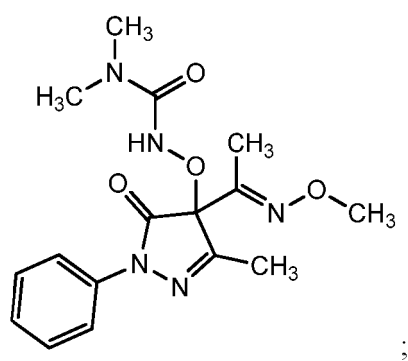
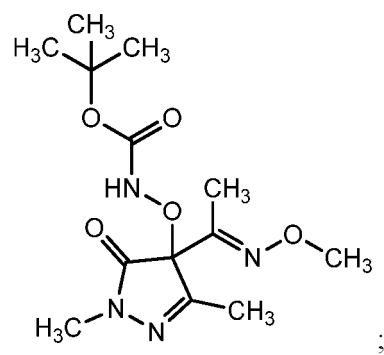
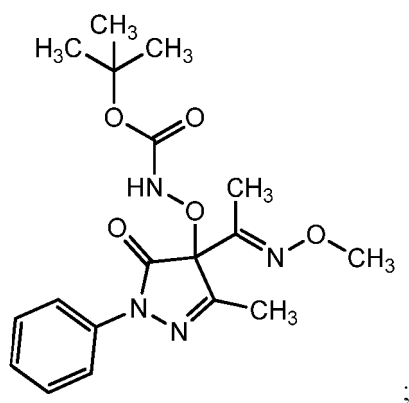


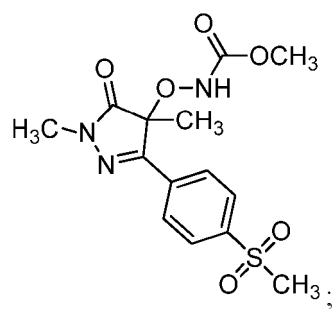
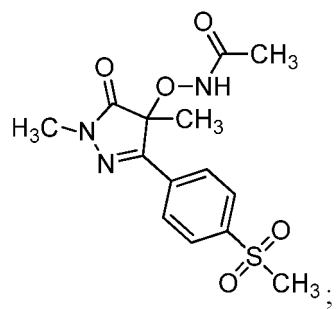
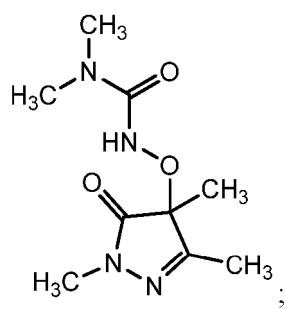
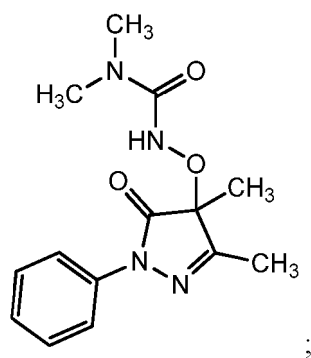
;

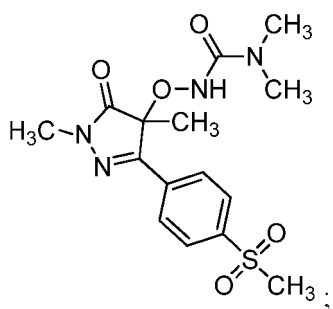
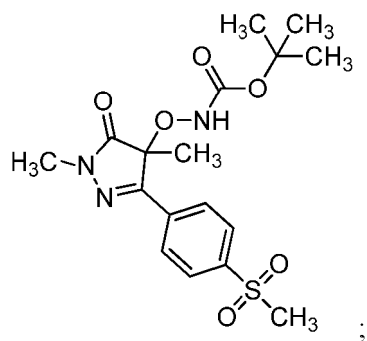
10



;



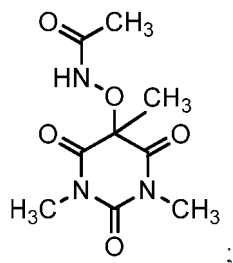
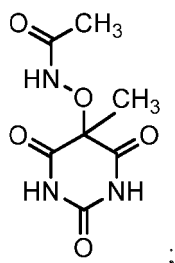


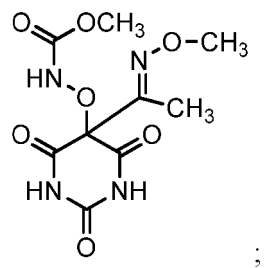
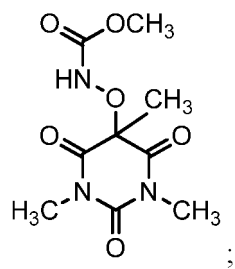
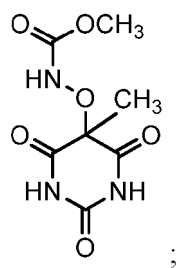
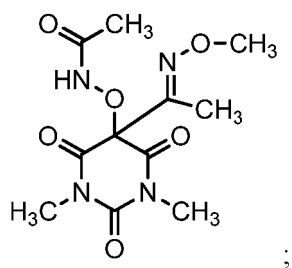
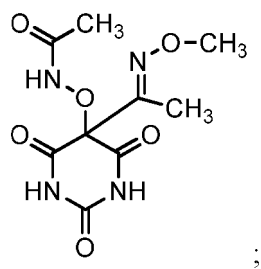


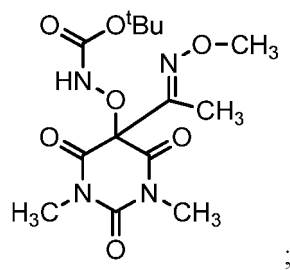
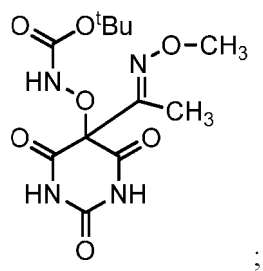
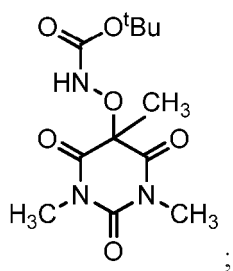
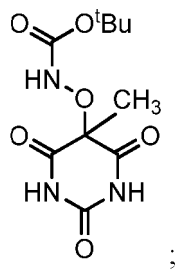
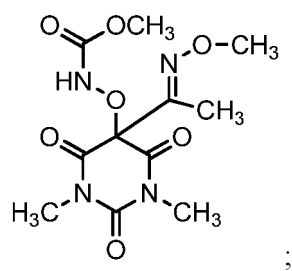
5 y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

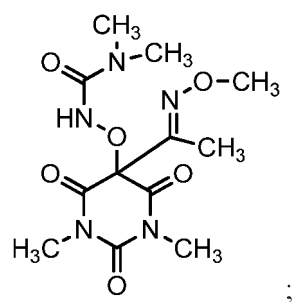
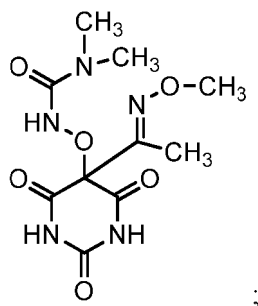
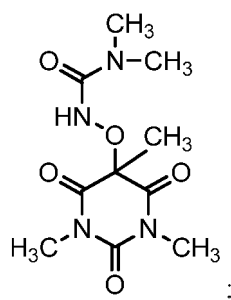
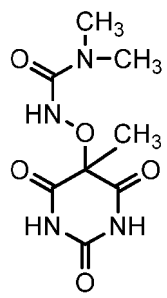
(31.) El compuesto del anterior (1.), en donde compuesto de fórmula (II) se selecciona entre el grupo que consiste en:

10



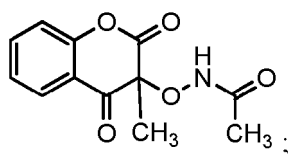


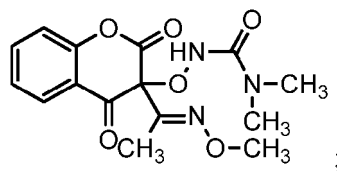
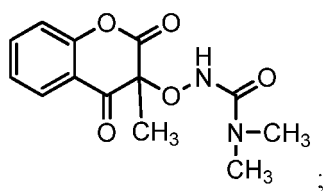
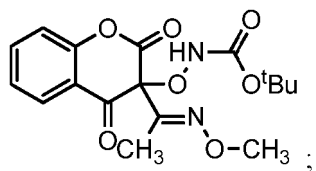
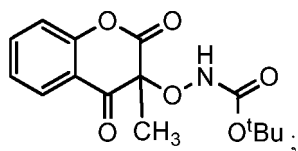
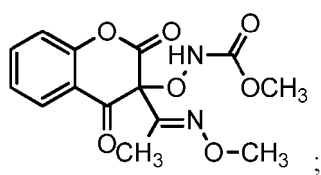
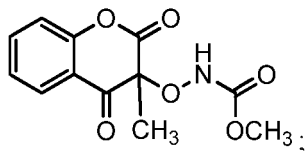
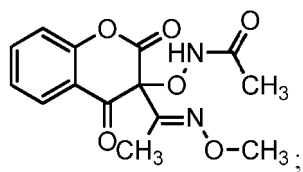




10 y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(32.) El compuesto del anterior (1.), en donde compuesto de fórmula (III) se selecciona entre el grupo que consiste en:





15 y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(33.) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de los anteriores (1.) a (32.) y un
excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 (34.) La composición farmacéutica del anterior (33.), en donde la composición farmacéutica es adecuada para
administración oral.

(35.) La composición farmacéutica de los anteriores (33.) o (34.), en donde la composición farmacéutica se formula

para administración en forma sólida.

(36.) La composición farmacéutica de una cualquiera de los anteriores (33.) a (35.), en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa o cualquier mezcla de los mismos.

(37.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (32.) o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los anteriores (33.) a (36.) para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

(38.) El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores (1.) a (32.) o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los anteriores (33.) a (36.) para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

(39.) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1.) a (32.) o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los anteriores (33.) a (36.) para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

Definiciones

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de cualquier agente terapéutico divulgado en el presente documento, cuya sal puede incluir cualquiera de varios contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica y cuya sal es farmacéuticamente aceptable. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad ácida, diversas realizaciones a modo de ejemplo de contraiones son sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad básica, una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir como contraión, a modo de ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluensulfonato. Por consiguiente, se puede preparar una sal a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas divulgadas en el presente documento que tienen un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas sin sustituir o hidroxil-sustituidas; dicitlohexilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alquilo inferior-*N*-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; *N*-metil-D-glucamina y aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas divulgadas en el presente documento que tienen un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia, no en sí mismo un agente terapéutico, usado como transportador, diluyente, adyuvante, aglutinante y/o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un paciente o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de un compuesto o composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria para su administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Gennaro, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1ª, 2ª y 3ª eds., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como sabrán los expertos en la técnica, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar una serie de funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes tamponantes, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, (2) almidones, almidón de maíz y almidón de patata, (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa, tal como o croscarmelosa sódica, (4) tragacanto en polvo, (5) malta, (6) gelatina, (7) talco, (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, (10) glicoles, tales como propilenglicol, (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol,

manitol y polietilenglicol, (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, (13) agar, (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, (15) ácido algínico, (16) agua libre de pirógenos, (17) solución salina isotónica, (18) solución de Ringer, (19) alcohol etílico, (20) soluciones de pH tamponado, (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas, empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

"Forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para un ser humano o un animal. Cada forma farmacéutica unitaria puede contener una cantidad predeterminada de un agente terapéutico calculado para producir un efecto deseado.

A menos que se indique claramente lo contrario, un "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que incluye pero no se limita a un ser humano. Por lo tanto, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En realizaciones particulares, el paciente es un mamífero. En ciertas realizaciones, el paciente es un ser humano.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad tal de un agente terapéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que en combinación con sus parámetros de eficacia y potencial toxicidad, así como basándose en el cocimiento del médico especialista, debe ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede administrarse en una o más dosis.

"Tratamiento", "tratar" y similar es un enfoque para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluidos resultados clínicos. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, inhibir y/o suprimir la aparición y/o el desarrollo de una afección o reducir la gravedad de dicha afección, tal como reducir el número y/o la gravedad de los síntomas asociados a la afección, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la afección, reducir la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la afección, potenciar el efecto de otra medicación que un paciente está tomando para la afección y/o prolongar la supervivencia de pacientes que tienen la afección.

"Prevención", "prevenir" y similares se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una afección en un paciente que no tiene, pero que se encuentra en riesgo de desarrollar una afección. Un paciente "que se encuentra en riesgo" puede o no puede tener una afección detectable y, puede o puede no mostrar una afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que un paciente tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una afección y que se conocen en la técnica. Un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la afección que un paciente sin dicho factor o factores de riesgo.

"Inotropo positivo" se refiere a un agente que causa un aumento en la función contráctil del miocardio. Los inotropos positivos a modo de ejemplo son agonistas del receptor beta-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de la fosfodiesterasa y sensibilizadores de calcio. Los agonistas beta-adrenérgicos incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. Los análogos y derivados de dichos compuestos están incluidos también dentro de los inotropos positivos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.663.351 divulga un profármaco de dobutamina que se puede administrar por vía oral.

Una afección que es "sensible a la terapia con nitroxilo" incluye cualquier afección en cuya administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la afección, tal como se definen esos términos en el presente documento. Una afección cuyos síntomas se suprimen o disminuyen al administrar un donador de nitroxilo es una afección sensible a la terapia con nitroxilo.

"Hipertensión pulmonar" o "HP" se refiere a una afección en la que la presión arterial pulmonar está elevada. La definición hemodinámica actual de PH es una presión arterial pulmonar media ("MPAP") en reposo mayor o igual a 3,33 kPa (25 mmHg). Badesch *et al.*, J. Amer. Coll. Cardiol. 54 (Suppl.): S55-S66 (2009).

"N/E" significa no evaluado.

"alquilo (C₁-C₆)" se refiere a estructuras de hidrocarburo saturadas, lineales y ramificadas, que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁-C₆) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo y similares.

"Alqueno (C₂-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo y similares.

"Alquino (C₂-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 2, 3, 4, 5 o

6 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

- 5 "Perhaloalquilo (C₁-C₄)" se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄) en el que cada átomo de hidrógeno se reemplaza por halo, seleccionándose cada halo de manera independiente. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo (C₁-C₄) incluyen -CF₃, -CCl₃, -CF₂CF₃, -CCl₂CF₃, -CClFCClF₂, -CF(CF₃)₂, -CBr(CF₃)(CFCl₂) y similares.

- 10 "Haloalquilo (C₁-C₄)" se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄) en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halo pero en donde el haloalquilo (C₁-C₄) contiene menos halos que un perhaloalquilo (C₁-C₄) que tiene el mismo número de átomos de carbono que el haloalquilo (C₁-C₄). Cada halo de un haloalquilo (C₁-C₄) se selecciona de manera independiente. Los ejemplos de grupos haloalquilo (C₁-C₄) incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CHFCl, -CH₂CF₃, -CHClCHF₂, -CHFCHClF, -CH(CF₃)₂, -CH(CF₃)(CH₃), -CBr(CHF₂)(CHCl₂) y similares.

- 15 "Heteroalquilo (C₁-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S y en donde los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P y S y Si puede estar ubicado en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ y -CN. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.
- 20

- 25 "Alcoxi (C₁-C₆)" se refiere a un -O-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi (C₁-C₆) incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares.

"Cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃-C₆) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

- 30 "Heterocicloalquilo (C₅-C₇)" se refiere a un heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dichos heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a la estructura principal a través de un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C₅-C₇) incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidro-oxazinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, ditiolanilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dihidrotiofenilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazinilo, tetrahidro-oxazinilo, 1,2,3-triazinilo y similares.
- 35

- 40 "Heteroarilo (de 5 o 6 miembros)" se refiere a un anillo heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, es decir, un anillo aromático monocíclico que comprende al menos un heteroátomo en el anillo, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando el heteroarilo (5 o 6 miembros) comprende un átomo o átomos de nitrógeno o azufre, el átomo de nitrógeno o el átomo o los átomos de azufre están opcionalmente oxidados para formar el N-óxido o el S-óxido u óxidos. Un grupo heteroarilo (5 o 6 miembros) puede estar unido a la estructura principal a través de un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilos (5 o 6 miembros) incluyen piridilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, tiofenilo y similares.
- 45

- 50 "Ariilo (C₆-C₁₀)" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente que puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos ariilo (C₆-C₁₀) incluyen sin limitación fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetralinilo. En algunas realizaciones, el ariilo es fenilo.
- 55

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

"Oxo" se refiere a un átomo de oxígeno que está unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

- 60 Un compuesto de la divulgación puede contener uno, dos o más centros asimétricos y por lo tanto puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La divulgación abarca los compuestos con todas dichas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas, a menos que se especifique de otra manera específicamente. Cuando un compuesto de la divulgación contiene un doble enlace olefínico, un doble enlace C=N o cualquier otro centro de asimetría geométrica, este pretende incluir todos los
- 65 "isómeros geométricos", por ejemplo, ambos isómeros geométricos *Z* y *E*, a menos que se especifique de otra manera específicamente. Todos los "tautómeros", por ejemplo, amina-imina, enamina-enimina, enamina-imina, urea-isourea,

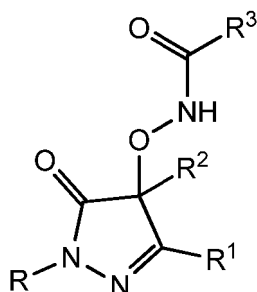
cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, se pretende que también estén incluidos en la divulgación a menos que se indique lo contrario específicamente.

A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras con la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radioactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

Compuestos de la divulgación

Un aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₅-C₇), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆);

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -C(=NOR⁴)R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C₆-C₁₀);

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), -NR⁶R⁷ y -OR⁸;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), fenilo y bencilo;

en donde dicho alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), perhaloalcoxi (C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C₁-C₆), -C(=O)NR⁴R⁵, -C(=O)-heterocicloalquilo (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₅-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₆), haloalquilsulfanilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfanilo (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), haloalquilsulfinilo (C₁-C₄), haloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfinilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), -S(O)₂-NH₂, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-heterocicloalquilo (C₅-C₇), -S(=O)(=NR⁸)alquilo (C₁-C₆), -NR⁴R⁵, N-alquilaminosulfonilo (C₁-C₆) y N,N-dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆).

En una realización, R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (5 o 6 miembros), en donde dicho alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es hidrógeno, metilo o fenilo sin sustituir. En otra realización, R es metilo o fenilo sin sustituir.

En otra realización, R es H. En otra realización, R es alquilo (C₁-C₆) sin sustituir. En otra realización, R es alquilo (C₁-

C₆) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es ácido metilcarboxílico. En una realización, R es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es metilo o etilo. En otra realización, R es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo. En otra realización, R es *terc*-butilo. En otra realización, R es heteroarilo (5 o 6 miembros) sin sustituir. En otra realización, R es heteroarilo (5 o 6 miembros) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es heteroarilo (5 miembros) sin sustituir. En otra realización, R es heteroarilo (5 miembros) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es heteroarilo (6 miembros) sin sustituir. En otra realización, R es heteroarilo (6 miembros) sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I).

En otra realización, R es fenilo sin sustituir. En otra realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y metilsulfonilo. En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre halo y metilsulfonilo. En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o monosustituido o disustituido con halo. En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o monosustituido o disustituido con flúor. En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o monosustituido o disustituido con cloro. En otra realización, R es o fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o monosustituido o disustituido con bromo. En otra realización, R es fenilo monosustituido con halo. En otra realización, R es fluorofenilo. En otra realización, R es 4-fluorofenilo. En otra realización, R es 2-fluorofenilo. En otra realización, R es clorofenilo. En otra realización, R es 4-clorofenilo. En otra realización, R es 2-clorofenilo. En otra realización, R es bromofenilo. En otra realización, R es 4-bromofenilo. En otra realización, R es 2-bromofenilo. En otra realización, R es fenilo, en donde el fenilo está sin sustituir o monosustituido o disustituido con metilsulfonilo. En otra realización, R es fenilo monosustituido con metilsulfonilo. En otra realización, R es 4-metilsulfonilfenilo.

En una realización, R¹ es alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dicho alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R¹ es alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dicho alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, fenilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R¹ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dicho alquilo, alcoxi, arilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I).

En otra realización, R¹ es alquilo (C₁-C₆). En una realización, R¹ es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo. En otra realización, R¹ es etilo. En otra realización, R¹ es *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es *terc*-butilo.

En una realización, R¹ es metilo, trifluorometilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo o etilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es metilo, trifluorometilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo o etilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo o *iso*-propilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo o *terc*-butilo. En otra realización, R¹ es trifluorometilo.

En otra realización, R¹ es alcoxi (C₁-C₆). En otra realización, R¹ es metoxi, etoxi o propoxi. En otra realización, R¹ es metoxi o etoxi. En otra realización, R¹ es metoxi. En otra realización, R¹ es etoxi.

En otra realización, R¹ es fenilo sin sustituir. En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), perhaloalcoxi (C₁-C₄), -NR⁴R⁵, heterocicloalquilo (C₅-C₇), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfanilo (C₁-C₄), alquilsulfanilo (C₁-C₆), -S(O)₂-NR⁶R⁷, -S(O)₂-fenilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C₁-C₆), -C(=O)-heterocicloalquilo (C₅-C₇), -C(=O)NR⁴R⁵, -C(=O)NH-S(O)₂(C₁-C₆), -S(=O)(=NR⁸)alquilo (C₁-C₆) o -S(O)₂-heterocicloalquilo (C₅-C₇).

En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, metilo, *terc*-butilo, metilsulfino, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, metiltio, *N,N*-dimetilsulfonamida, trifluorometiltio, metoxiformilo, (metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden-2,2,2-trifluoroacetamida, imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanilo, carboxilo, propan-2-sulfonilo, morfolin-4-sulfonilo, morfolin-4-carbonilo, morfolinilo, (2-metoxietil)(metil)amino, *N,N*-dimetilcarboxamida, 4,4-difluoropiperidin-1-carbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piridinilo, bencenosulfonilo, carboxamida, ácido (formamido)propanoico, *N*-metanosulfonilcarboxamida, imino(oxo)propan-2-il-λ⁶-sulfanilo, *N,N*-dimetil-1-sulfonamida o *N*-metiloxi-*N*-metil-1-sulfonamida.

En otra realización, R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido con 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2,3-dicloro, 2,4-dicloro, 3,5-dicloro, 2-cloro-4-flúor, 2-flúor, 3-flúor, 3-cloro-4-metanosulfonilo, 4-bromo, 3-bromo-4-metoxi, 2-trifluorometilo, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 3,5-*bis*(trifluorometilo), 2-metilo, 3,5-dimetilo, 4-*terc*-butilo, 2-metoxi, 4-metoxi, 2-etoxi-4-flúor, 3,4-dimetoxi, 4-metoxi-3-metilo, 2-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 2-metilsulfino, 4-metilsulfonilo, 3-metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 4-etanosulfonilo, 4-metanosulfonil-3-metoxi, 4-metianesulfonil-3,5-dimetilo, 3-fluoro-4-metoxi, 4-(trifluorometil)sulfonilo, 4-metiltio, 3-fluoro-4-(metilsulfino), 3-fluoro-4-metilsulfonilo, 3-metil-4-metilsulfonilo, 3-metil-4-metilsulfonilo, 3,5-difluoro-4-metilsulfonilo, 4-*N,N*-dimetilsulfonamida, 4-(trifluorometil)tio, 4-metoxiformilo, 4-(metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden-2,2,2-trifluoroacetamida, 4-[imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanilo], 4-[imino(oxo)propan-2-il-λ⁶-sulfanilo], 4-carboxilo, 4-(propan-2-sulfonilo), 4-(morfolin-4-sulfonilo), 4-(morfolin-4-carbonilo), 4-metanosulfonil-3-(morfolin-4-ilo), 4-metanosulfonil-3-[(2-metoxietil)(metil)amino], 4-*N,N*-dimetilcarboxamida, 4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonilo), 3-(dimetilamino)-4-metanosulfonilo, 4-metanosulfonil-3-(4-metilpiperazin-1-ilo), 4-bencenosulfonilo, 4-carboxamida, ácido 4-(formamido)propanoico, 4-metanosulfonil-3-(trifluorometilo), 4-*N*-metanosulfonilcarboxamida, 3,4-dimetanosulfonilo, 4-*N,N*-dimetil-1-sulfonamida o 4-*N*-metoxi-*N*-metil-1-sulfonamida.

En otra realización, R¹ es heteroarilo (5 o 6 miembros). El heteroarilo está sin sustituir en una realización, monosustituido en otra realización, disustituido en una realización más o trisustituido en otra realización, en donde el o los sustituyentes se seleccionan de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En una realización, R¹ es tienilo. En otra realización, R¹ es tienilo sustituido con -S(O)₂NHOH. En otra realización, R¹ es piridilo. En otra realización, R¹ es piridil-N-óxido. En otra realización, R¹ es furilo. En otra realización, R¹ es furilo sustituido con -S(O)₂NHOH.

En una realización, R¹ es fenilsulfanilo, fenilsulfonilo o fenilsulfino. En otra realización, R¹ es fenilsulfanilo. En otra realización, R¹ es fenilsulfonilo. En otra realización, R¹ es fenilsulfino.

En otra realización, R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆). En otra realización, R¹ es ciclopropilo o ciclobutilo. En otra realización, R¹ es ciclopropilo o ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclobutilo o ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclohexilo. En otra realización, R¹ es ciclohexilo.

En otra realización, R¹ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfino, fenilo o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, metilo, *terc*-butilo, metilsulfino, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, metiltio, *N,N*-dimetilsulfonamida, trifluorometiltio, metoxiformilo, (metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden-2,2,2-trifluoroacetamida, imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanilo, carboxilo, propan-2-sulfonilo, morfolin-4-sulfonilo, morfolin-4-carbonilo, morfolinilo, (2-metoxietil)(metil)amino, *N,N*-dimetilcarboxamida, 4,4-difluoropiperidin-1-carbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piridinilo, bencenosulfonilo, carboxamida, ácido (formamido)propanoico, *N*-metanosulfonilcarboxamida, imino(oxo)propan-2-il-λ⁶-sulfanilo, *N,N*-dimetil-1-sulfonamida y *N*-metoxi-*N*-metil-1-sulfonamida. En otra realización, R¹ se selecciona entre metilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, metilo, *terc*-butilo, metilsulfino, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, metiltio, *N,N*-dimetilsulfonamida, trifluorometiltio, metoxiformilo, (metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden-2,2,2-trifluoroacetamida, imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanilo, carboxilo, propan-2-sulfonilo, morfolin-4-sulfonilo, morfolin-4-carbonilo, morfolinilo, (2-metoxietil)(metil)amino, *N,N*-dimetilcarboxamida, 4,4-difluoropiperidin-1-carbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piridinilo, bencenosulfonilo, carboxamida, ácido (formamido)propanoico, *N*-metanosulfonilcarboxamida, imino(oxo)propan-2-il-λ⁶-sulfanilo, *N,N*-dimetil-1-sulfonamida y *N*-metoxi-*N*-metil-1-sulfonamida.

En una realización, R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -C(=NOR⁴)R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) o arilo (C₆-C₁₀), en donde dicho alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los

compuestos de fórmula (I). En otra realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6) y $-C(=NOR^4)R^5$.

5 En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^2 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo o etilo. En otra realización, R^2 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo o *terc*-butilo. En otra
10 realización, R^2 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo.

15 En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde cada uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra
20 realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde cada uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde cada uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es metilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es etilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es metilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es propilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es metilo y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es butilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es etilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es propilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es propilo y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es fenilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es fenilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre
30 los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I) y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I) y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es bencilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es bencilo y R^5 metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es bencilo y R^5 etilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquilsulfinilo (C_1-C_6), $-C(=O)NR^6R^7$ y $-S(O)_2-NR^6R^7$.
40

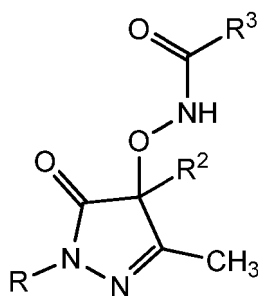
En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6), $-C(=NOR^4)R^5$ o fenilo, en donde dichos alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6) y $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 se selecciona entre metilo, etilo, propanoato de etilo, $-(C=NOCH_3)CH_3$, $-(C=NOfenil)CH_3$, $-(C=NO-4-bromofenil)CH_3$, $-(C=NObencil)CH_3$, $-(C=NO-(2-metilpropil))CH_3$, $-(C=NOetil)CH_3$, $-(C=NOterc-butil)CH_3$, fenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(metilsulfinil)fenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, N,N-dimetilfenil-1-sulfonamida, N,N-dimetilfenil-1-carboxamida o 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo. En
50 otra realización, R^2 se selecciona entre metilo, $-(C=NOCH_3)CH_3$ o fenilo. En otra realización, R^2 es metilo o $-(C=NOCH_3)CH_3$.

En una realización, R^3 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ y $-OR^8$. En otra realización, R^3 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ y alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, R^3 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), $-NR^6R^7$ y alcoxi (C_1-C_6).
55

En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo o etilo. En otra realización, R^3 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo o *terc*-butilo. En otra
60 realización, R^3 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo. En otra realización, R^3 es etilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es *terc*-butilo.

65 En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es

- alquilo (C₁-C₆). En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es alquilo (C₁-C₆). En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es metilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es metilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es etilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es etilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es propilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es propilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es butilo. En otra realización, R³ es -NR⁶R⁷, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es butilo.
- En otra realización, R³ es alcoxi (C₁-C₆). En otra realización, R³ es metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. En otra realización, R³ es metoxi o etoxi. En otra realización, R³ es metoxi o propoxi. En otra realización, R³ es metoxi o butoxi. En otra realización, R³ es etoxi o propoxi. En otra realización, R³ es etoxi o butoxi. En otra realización, R³ es propoxi o butoxi. En otra realización, R³ es metoxi. En otra realización, R³ es etoxi. En otra realización, R³ es propoxi. En otra realización, R³ es butoxi.
- En otra realización, R³ es fenilo sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R³ es fenilo sin sustituir. En otra realización, R³ es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R³ es metilo, *terc*-butilo, dimetilamino, metoxi, butoxi o fenilo. En otra realización, R³ es metilo, dimetilamino, metoxi o butoxi.
- En otra realización, R es metilo y R¹ es metilo. En otra realización, R es etilo y R¹ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R¹ es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I) y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I) y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I) y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es *terc*-butilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es fenilo sin sustituir. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionados de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionados de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I). En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R¹ es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionados de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I).
- En otra realización, R es metilo y R² es metilo. En otra realización, R es metilo y R² es etilo. En otra realización, R es etilo y R² es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es etilo. En otra realización, R es metilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es etilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo.
- En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *terc*-butilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo.
- En otra realización, R es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R es etilo y R³ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo y R³ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es metilo. En otra realización, R es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R es etilo y R³ es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es etilo. En otra realización, R es *terc*-butilo y R³ es etilo. En otra realización, R es



(I');

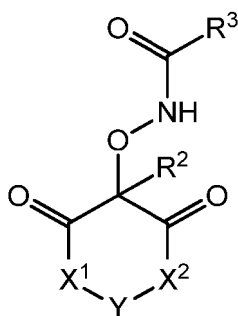
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido anteriormente junto con los compuestos de fórmula (I).

En una realización, R es metilo y R² es metilo. En otra realización, R es metilo y R² es etilo. En otra realización, R es etilo y R² es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es etilo. En otra realización, R es metilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es etilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es metilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es etilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *iso*-propilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es *tert*-butilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R es etilo y R³ es metilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es metilo. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es metilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es metilo. En otra realización, R es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R es etilo y R³ es etilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es etilo. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es etilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es etilo. En otra realización, R es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R es etilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R es metilo y R³ es *tert*-butilo. En otra realización, R es etilo y R³ es *tert*-butilo. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es *tert*-butilo. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es *tert*-butilo. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es *tert*-butilo. En otra realización, R es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R es etilo y R³ es metoxi. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es metoxi. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es metoxi. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es metoxi. En otra realización, R es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R es etilo y R³ es etoxi. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es etoxi. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es etoxi. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es etoxi. En otra realización, R es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R es etilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R es metilo y R³ es *tert*-butoxi. En otra realización, R es etilo y R³ es *tert*-butoxi. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es *tert*-butoxi. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es *tert*-butoxi. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es *tert*-butoxi. En otra realización, R es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R es etilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R es *iso*-propilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R es *tert*-butilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R es fenilo sin sustituir y R³ es dimetilamino.



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 5 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $C(=NR^4)R^5$, $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C_6-C_{10});
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), $-NR^6R^7$ y $-OR^8$;
- 10 cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), fenilo y bencilo;
- cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, NR^9 , S, CR^{10} y $CR^{10}R^{11}$;
- 15 Y se selecciona entre el grupo que consiste en $C(=O)$, $C(=S)$, $C(=NR^9)$ y $CR^{10}R^{11}$;
- cada uno de R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),
- 20 en donde dicho alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), perhaloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_4), perhaloalcoxi (C_1-C_4), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)NR^4R^5$, $-C(=O)$ -heterocicloalquilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_5-C_7), alquilsulfanilo (C_1-C_6), haloalquilsulfanilo (C_1-C_4), perhaloalquilsulfanilo (C_1-C_4), alquilsulfinilo (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), cicloalquilsulfonilo (C_3-C_6), haloalquilsulfinilo (C_1-C_4), haloalquilsulfonilo (C_1-C_4), perhaloalquilsulfinilo (C_1-C_4), perhaloalquilsulfonilo (C_1-C_4), $-S(O)_2-NH_2$, $-S(O)_2-NR^6R^7$, $-S(O)_2$ -fenilo, $-S(O)_2$ -heterocicloalquilo (C_5-C_7), $-S(=O)(=NR^8)$ alquilo (C_1-C_6), $-NR^4R^5$, N -alquilaminosulfonilo (C_1-C_6) y N,N -dialquilaminosulfonilo (C_1-C_6).
- 25 En una realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $C(=NR^4)R^5$, $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) o arilo (C_6-C_{10}), en donde dicho alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II). En otra realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II). En otra realización, R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6) y $-C(=NOR^4)R^5$.
- 30 En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^2 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo.
- 35 En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es etilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5
- 40 En otra realización, R^2 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo.
- 45 En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde al menos uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es etilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5
- 50 En otra realización, R^2 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo.

es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es propilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es butilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es etilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es propilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es propilo y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es butilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II). En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II) y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II) y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es bencilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es bencilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es bencilo y R^5 es etilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquilsulfinilo (C_1-C_6), $-C(=O)NR^4R^5$ y $-S(O)_2-NR^6R^7$.

En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6), $-C(=NOR^4)R^5$ o fenilo. En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6) o $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es metilo, etilo, etilpropanoato, $-(C=NOCH_3)CH_3$, $-(C=NOfenil)CH_3$, $-(C=NO-4-bromofenil)CH_3$, $-(C=NObencil)CH_3$, $-(C=NO-(2-metilpropil))CH_3$, $-(C=NOetil)CH_3$, $-(C=NOterc-butil)CH_3$, fenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, N,N-dimetilfenil-1-sulfonamida, N,N-dimetilfenil-1-carboxamida o 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo. En otra realización, R^2 es metilo, $-(C=NOCH_3)CH_3$ o fenilo. En otra realización, R^2 es metilo o $-(C=NOCH_3)CH_3$.

En una realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ o $-OR^8$. En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ o alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), $-NR^6R^7$ o alcoxi (C_1-C_6).

En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo o etilo. En otra realización, R^3 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo. En otra realización, R^3 es etilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es *terc*-butilo.

En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es metilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es metilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es etilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es etilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es propilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es propilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es butilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es butilo.

En otra realización, R^3 es alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o etoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o propoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es etoxi o propoxi. En otra realización, R^3 es etoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es propoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es metoxi. En otra realización, R^3 es etoxi. En otra realización, R^3 es propoxi. En otra realización, R^3 es butoxi.

En otra realización, R^3 es fenilo sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes se seleccionan de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II). En otra realización, R^3 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II). En otra realización, R^3 es metilo, *terc*-butilo, dimetilamino, metoxi, butoxi o fenilo. En otra realización, R^3 es metilo, dimetilamino, metoxi o butoxi.

En una realización, al menos uno de X^1 y X^2 es O. En otra realización, cada uno de X^1 y X^2 es O. En otra realización, al menos uno de X^1 y X^2 es NR^9 . En otra realización, cada uno de X^1 y X^2 es NR^9 . En otra realización, al menos uno de X^1 y X^2 es NH. En otra realización, cada uno de X^1 y X^2 es NR^9 , en donde R^9 es H. En otra realización, al menos uno de X^1 y X^2 es NR^9 , en donde R^9 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, cada uno de X^1 y X^2 es NR^9 , en donde R^9 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, al menos uno de X^1 y X^2 es NR^9 , en donde R^9 es metilo. En otra realización,

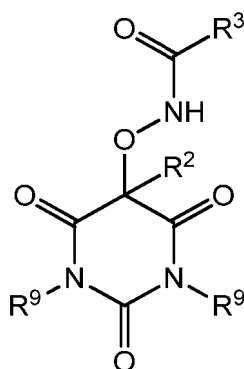
menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es *terc*-butilo.

En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo y R^3 es *terc*-butoxi.

En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es metoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es etoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es *iso*-propoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es *terc*-butoxi. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es *terc*-butoxi.

En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo y R^3 es dimetilamino. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde uno de R^4 y R^5 es metilo y el otro es etilo y R^3 es dimetilamino.

Otro aspecto of la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (II'):



(II');

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente junto con los compuestos de fórmula (II).

En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra

realización, R² es etilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *terc*-butilo.

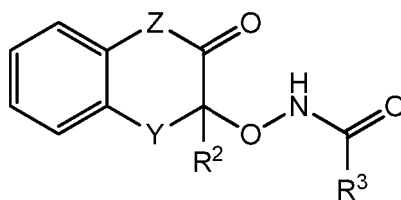
En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *terc*-butilo.

En otra realización, R² es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *terc*-butoxi.

En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *terc*-butoxi.

En otra realización, R² es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es etilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es dimetilamino.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III):



(III);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -

$C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C_6-C_{10});

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), $-NR^6R^7$ y $-OR^8$;

- 5 cada uno de R^4 , R^3 , R^6 , R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), fenilo y bencilo;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $C(=O)$, $C(=S)$, $C(=NR^9)$ y $CR^{10}R^{11}$;

- 10 Z se selecciona entre el grupo que consiste en O y S y

cada uno de R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

- 15 en donde dicho alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), perhaloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_4), perhaloalcoxi (C_1-C_4), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)NR^4R^5$, $-C(=O)$ -heterocicloalquilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_5-C_7), alquilsulfanilo (C_1-C_6), haloalquilsulfanilo (C_1-C_4), perhaloalquilsulfanilo (C_1-C_4), alquilsulfino (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), cicloalquilsulfonilo (C_3-C_6), haloalquilsulfino (C_1-C_4), haloalquilsulfonilo (C_1-C_4), perhaloalquilsulfino (C_1-C_4), perhaloalquilsulfonilo (C_1-C_4), $-S(O)_2-NH_2$, $-S(O)_2-NR^6R^7$, $-S(O)_2$ -fenilo, $-S(O)_2$ -heterocicloalquilo (C_5-C_7), $-S(=O)(=NR^8)$ alquilo (C_1-C_6), $-NR^4R^5$, *N*-alquilaminosulfonilo (C_1-C_6) y *N,N*-dialquilaminosulfonilo (C_1-C_6).
- 20

- 25 En una realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $C(=NR^4)R^5$, $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) o arilo (C_6-C_{10}), en donde dicho alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6), $-C(=NOR^4)R^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dicho alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6) o $-C(=NOR^4)R^5$.
- 30

- En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^2 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo o etilo. En otra realización, R^2 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *terc*-butilo.
- 35

- 40 En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde cada uno de R^4 y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es etilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es propilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es metilo y R^5 es butilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es butilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es propilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es etilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es butilo y R^5 es propilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$ en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III) y R^5 es metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III) y R^5 es etilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde al menos uno de R^4 y R^5 es bencilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es bencilo y R^5 metilo. En otra realización, R^2 es $-C(=NOR^4)R^5$, en donde R^4 es bencilo y R^5 etilo.
- 45
- 50
- 55
- 60

- 65 En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquilsulfino (C_1-C_6), $-C(=O)NR^4R^5$ y $-S(O)_2-NR^6R^7$.

En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6). $-C(=NOR^4)R^5$ o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6) o $-C(=NOR^4)R^5$. En otra realización, R^2 es metilo, etilo, etilpropanoato, $-(C=NOCH_3)CH_3$, $-(C=NO\text{fenil})CH_3$, $-(C=NO-4\text{-bromofenil})CH_3$, $-(C=NO\text{bencil})CH_3$, $-(C=NO-(2\text{-metilpropil}))CH_3$, $-(C=NO\text{etil})CH_3$, $-(C=NO\text{terc-butil})CH_3$ fenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(metilsulfinil)fenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, N,N-dimetilfenil-1-sulfonamida, N,N-dimetilfenil-1-carboxamida o 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo. En otra realización, R^2 es metilo, $-(C=NOCH_3)CH_3$ o fenilo. En otra realización, R^2 es metilo o $-(C=NOCH_3)CH_3$.

En una realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ o $-OR^8$. En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), fenilo, $-NR^6R^7$ o alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6), $-NR^6R^7$ o alcoxi (C_1-C_6).

En otra realización, R^3 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo o etilo. En otra realización, R^3 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^3 es metilo. En otra realización, R^3 es etilo. En otra realización, R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^3 es *terc*-butilo.

En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es metilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es metilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es etilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es etilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es propilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es propilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde al menos uno de R^6 y R^7 es butilo. En otra realización, R^3 es $-NR^6R^7$, en donde cada uno de R^6 y R^7 es butilo.

En otra realización, R^3 es alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, R^3 es metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o etoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o propoxi. En otra realización, R^3 es metoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es etoxi o propoxi. En otra realización, R^3 es etoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es propoxi o butoxi. En otra realización, R^3 es metoxi. En otra realización, R^3 es etoxi. En otra realización, R^3 es propoxi. En otra realización, R^3 es butoxi.

En otra realización, R^3 es fenilo sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes se seleccionan de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^3 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre los sustituyentes divulgados anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III). En otra realización, R^3 es metilo, *terc*-butilo, dimetilamino, metoxi, butoxi o fenilo. En otra realización, R^3 es metilo, dimetilamino, metoxi o butoxi.

En una realización, Y es $C(=O)$. En otra realización, Y es $C(=S)$. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es H. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es metilo. En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$. En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde al menos uno de R^{10} y R^{11} es H. En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde cada uno de R^{10} y R^{11} es H. En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde al menos uno de R^{10} y R^{11} es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde cada uno de R^{10} y R^{11} es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde al menos uno de R^{10} y R^{11} es metilo. En otra realización, Y es $CR^{10}R^{11}$, en donde cada uno de R^{10} y R^{11} es metilo.

En una realización, Z es O. En otra realización, Z es S.

En una realización, Y es $C(=O)$ y Z es O. En otra realización, Y es $C(=O)$ y Z es S. En otra realización, Y es $C(=S)$ y Z es O. En otra realización, Y es $C(=S)$ y Z es S. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$ y Z es O. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$ y Z es S. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es H y Z es O. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es H y Z es S. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_6) y Z es O. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_6) y Z es S. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es metilo y Z es O. En otra realización, Y es $C(=NR^9)$, en donde R^9 es metilo y Z es S.

En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es metilo y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es etilo y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es *iso*-propilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es *iso*-

propilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *terc*-butilo.

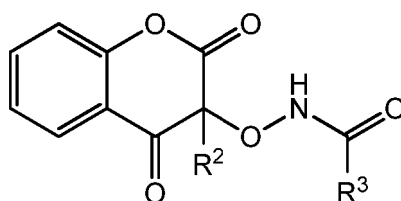
- 5 En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *terc*-butilo.

- 20 En otra realización, R² es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es etilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es *terc*-butoxi.

- 30 En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es metoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es etoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *iso*-propoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es *terc*-butoxi. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es *terc*-butoxi.

- 45 En otra realización, R² es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es etilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es *iso*-propilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es *terc*-butilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵ y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde al menos uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo y R³ es dimetilamino. En otra realización, R² es -C(=NOR⁴)R⁵, en donde uno de R⁴ y R⁵ es metilo y el otro es etilo y R³ es dimetilamino.

- 50 Otro aspecto of la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'):



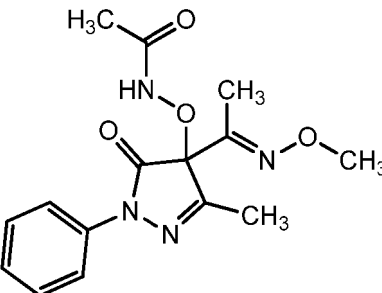
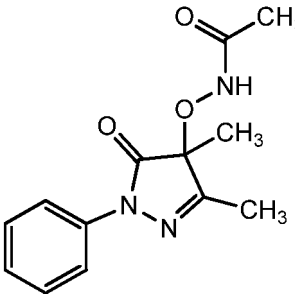
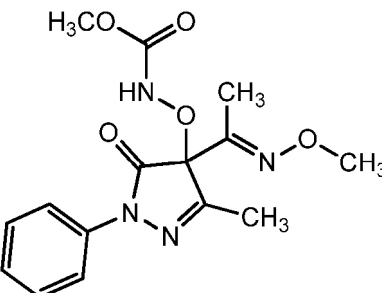
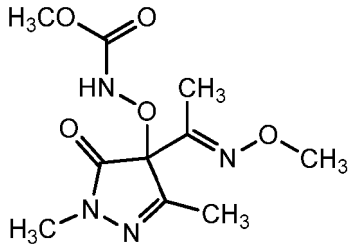
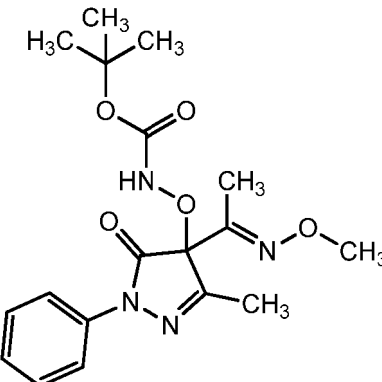
(III');

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

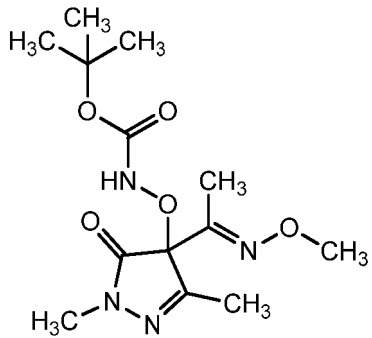
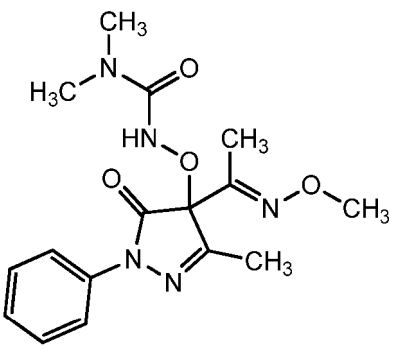
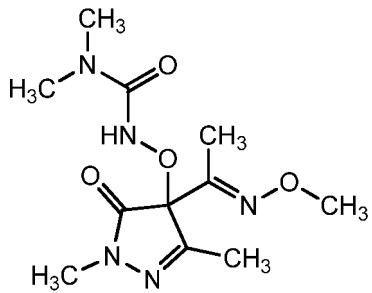
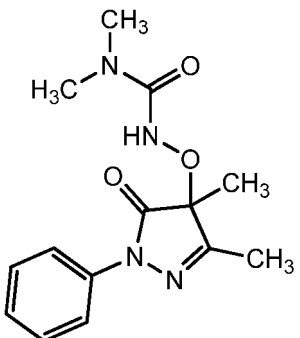
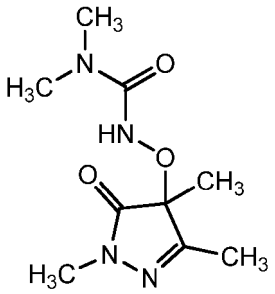
- 55 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se han definido anteriormente junto con los compuestos de fórmula (III).

En otra realización, R² es metilo y R³ es metilo. En otra realización, R² es metilo y R³ es etilo. En otra realización, R² es metilo y R³ es *iso*-propilo. En otra realización, R² es metilo y R³ es *terc*-butilo. En otra realización, R² es etilo y R³

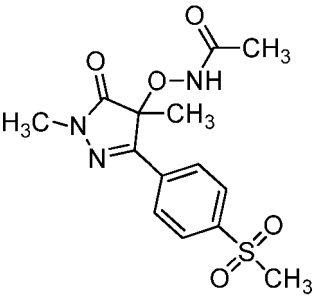
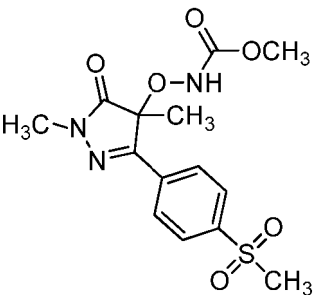
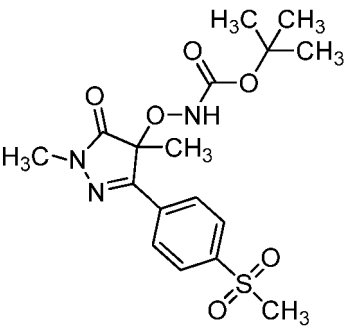
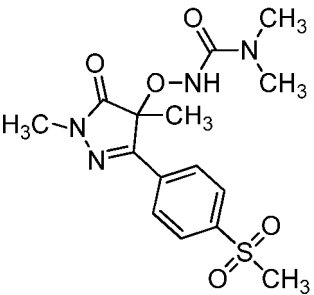
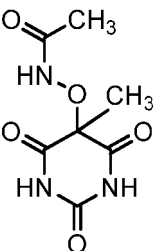
Tabla 1.

N.º	Nombre	Estructura
1	<i>N</i> -((4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)acetamida	
2	<i>N</i> -((3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)acetamida	
3	(4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxicarbamato de metilo	
4	(4-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxicarbamato de metilo	
5	(4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxicarbamato de <i>tert</i> -butilo	

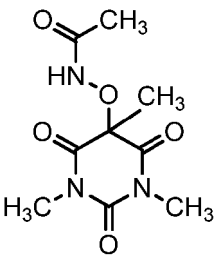
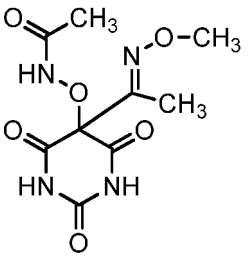
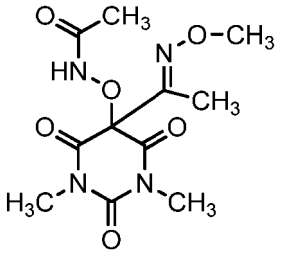
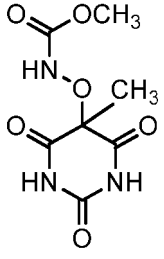
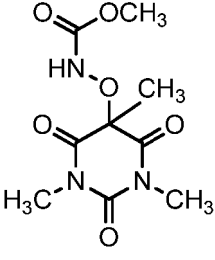
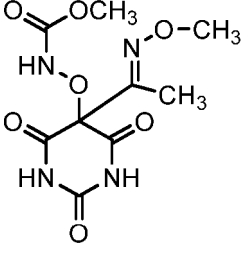
(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
6	(4-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)oxicarbamato de <i>tert</i> -butilo	
7	3-((4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
8	3-((4-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
9	3-((3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
10	1,1-dimetil-3-((1,3,4-trimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)oxi)urea	

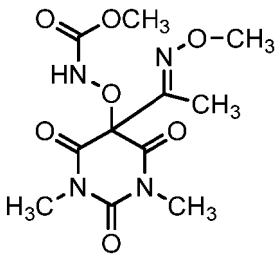
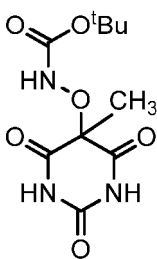
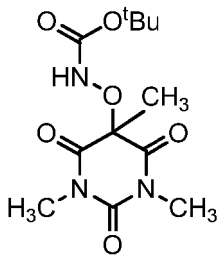
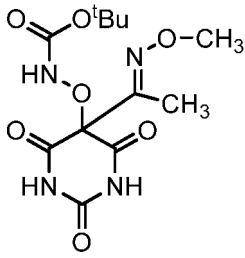
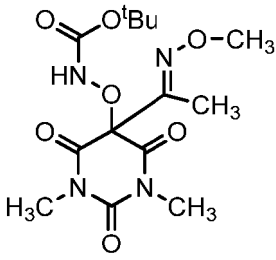
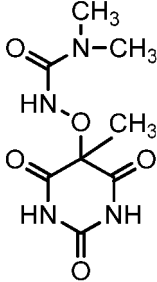
(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
11	<i>N</i> -((1,4-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)acetamida	
12	(1,4-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxicarbamato de metilo	
13	(1,4-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
14	3-((1,4-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
15	<i>N</i> -((5-metil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)acetamida	

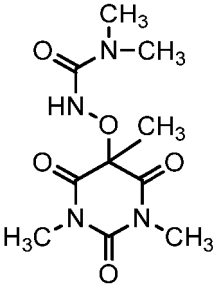
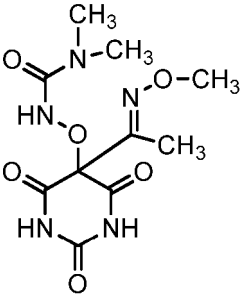
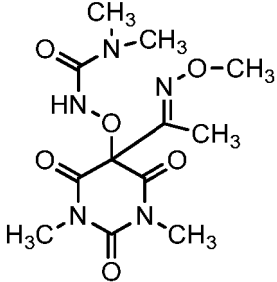
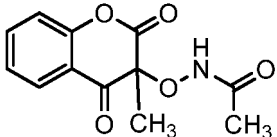
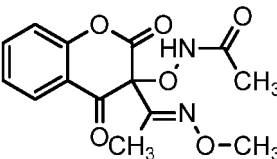
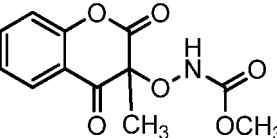
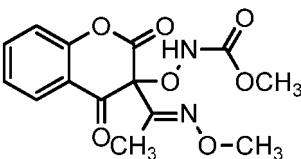
(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
16	N-((1,3,5-trimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)acetamida	
17	N-((5-(1-(metoxiimino)etil)-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)acetamida	
18	N-((5-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)acetamida	
19	(5-metil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il) oxicarbamato de metilo	
20	(1,3,5-trimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxicarbamato de metilo	
21	(5-(1-(metoxiimino)etil)-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxicarbamato de metilo	

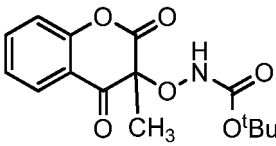
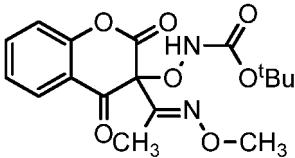
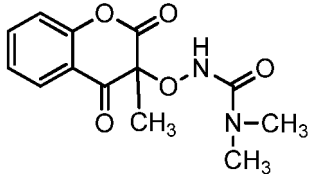
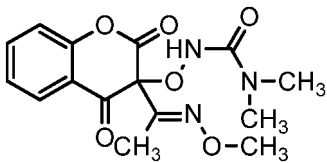
(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
22	(5-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxicarbamato de metilo	
23	(5-metil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il) oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
24	(1,3,5-trimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il) oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
25	(5-(1-(metoxiimino)etil)-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
26	(5-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
27	1,1-dimetil-3-((5-metil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)urea	

(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
28	1,1-dimetil-3-((1,3,5-trimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)urea	
29	3-((5-(1-(metoxiimino)etil)-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
30	3-((5-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il)oxi)-1,1-dimetilurea	
31	N-((3-metil-2,4-dioxocroman-3-il)oxi)acetamida	
32	N-((3-(1-(metoxiimino)etil)-2,4-dioxocroman-3-il)oxi)acetamida	
33	(3-metil-2,4-dioxocroman-3-il)oxicarbamato de metilo	
34	(3-(1-(metoxiimino)etil)-2,4-dioxocroman-3-il) oxicarbamato de metilo	

(continuación)

N.º	Nombre	Estructura
35	(3-metil-2,4-dioxocroman-3-il)oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
36	(3-(1-(metoxiimino)etil)-2,4-dioxocroman-3-il) oxicarbamato de <i>terc</i> -butilo	
37	1,1-dimetil-3-((3-metil-2,4-dioxocroman-3-il)oxi)urea	
38	3-((3-(1-(metoxiimino)etil)-2,4-dioxocroman-3-il)oxi)-1,1-dimetilurea	

Medición de la capacidad donadora de nitroxilo

- La donación de nitroxilo de los compuestos se ensaya fácilmente con experimentos de rutina. Aunque habitualmente es poco práctico medir directamente si el nitroxilo se dona, se aceptan varios enfoques analíticos como adecuados para determinar si un compuesto dona hidroxilo. Por ejemplo, se puede poner un compuesto de ensayo en solución, por ejemplo en solución salina tamponada con fosfato ("PBS") o en una solución tamponada con fosfato a un pH de aproximadamente 7,4, en un recipiente cerrado herméticamente. Después de que haya pasado un tiempo suficiente para la disociación, tal como de varios minutos a varias horas, se retira el gas de la cámara de aire y se analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gases y/o espectrometría de masas. Si se forma gas N₂O (lo que sucede por dimerización de HNO), el ensayo es positivo para donación de nitroxilo y se considera que el compuesto de ensayo es un donador de nitroxilo.

- Si se desea, la donación de nitroxilo se puede detectar también exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina ("Mb³⁺"). Véase Bazylnski *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 107(26): 7982-7986 (1985). El nitroxilo reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo Mb²⁺-NO, el cual se puede detectar mediante cambios en el espectro ultravioleta/visible o por resonancia paramagnética de electrones ("EPR"). El complejo de Mb²⁺-NO tiene una señal de RPE centrada en torno a un valor g de aproximadamente 2. El óxido nítrico, por otro lado, reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo de Mb³⁺-NO que tiene una señal RPE, si la hubiera, poco significativa. Por consiguiente, si un compuesto reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo detectable por métodos comunes, tales como ultravioleta/visible o RPE, entonces el ensayo es positivo para donación de nitroxilo.

- El nivel de capacidad de donación de nitroxilo se puede expresar en forma de un porcentaje de un máximo estequiométrico teórico del compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo" significa, en diversas realizaciones, un compuesto que dona aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más o aproximadamente el 95 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos que donan menos de aproximadamente el 40 % o menos de aproximadamente el 50 %, de su cantidad máxima teórica de nitroxilo aún son donadores y pueden usarse en los métodos descritos. Un compuesto que dona menos de aproximadamente el 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en los métodos descritos, pero puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con un compuesto que dona un mayor nivel de nitroxilo.

El ensayo para donación de nitroxilo puede realizarse a un pH fisiológicamente relevante. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación es capaz de donar nitroxilo a un pH fisiológico (es decir, un pH de aproximadamente 7,4) y temperatura fisiológica (es decir, una temperatura de aproximadamente 37 °C) (juntos, "condiciones fisiológicas"). En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 40 % o más de su cantidad máxima teórica (es decir, el 100 %) de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 60 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 70 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 80 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 90 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas.

Se entenderá que un compuesto de la divulgación podría donar también una cantidad limitada de óxido nítrico, siempre y cuando la cantidad de donación de nitroxilo exceda la cantidad de donación de óxido nítrico. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 25 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 20 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 15 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 10 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 5 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente el 2 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar una cantidad insignificante (por ejemplo, aproximadamente el 1 % en moles o menos) de óxido nítrico en condiciones fisiológicas.

Composiciones farmacéuticas y administración

La divulgación incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (I'), (II'), (III') o un compuesto de la tabla 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los descritos anteriormente, tales como vehículos, agentes tensioactivos, agentes espesantes o emulsionantes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, solubilizantes, colorantes, agentes saborizantes, recubrimientos, agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos y cualquier combinación de los mismos. La selección y uso de excipientes farmacéuticamente aceptable se enseña, por ejemplo, en Troy, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

En una realización, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa o cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica o cualquier mezcla de los mismos. La lactosa, el disacárido de origen natural de la galactosa y la glucosa, que está disponible en diversas variedades, por ejemplo, granulada, tamizada, molida, secada por pulverización y anhidra, es un excipiente bien aceptado para usos médicos y farmacéuticos. Reilly, "Pharmaceutical Necessities," págs. 1015-1050 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, ed., 20ª ed., Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Se ha divulgado que la celulosa microcristalina es un excipiente muy ingenioso debido a la profusión de calidades disponibles para las diferentes necesidades y sus propiedades físicas que apoyan varios requisitos funcionales, por ejemplo, como agente espesante, disgregante, aglutinante, lubricante, deslizante y/o potenciador de la estabilidad. Baboota *et al.*, "Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research," J. Young Pharmacists 1:6-12 (2009). La croscarmelosa es una carboximetilcelulosa internamente reticulada; la croscarmelosa sódica es la sal sódica de una celulosa internamente reticulada, al menos parcialmente O-(carboximetilada). Cualquiera de las formas de este excipiente tiene una solubilidad reducida en agua, atribuida a la reticulación, proporcionando de este modo, entre otras, características de disolución mejoradas. Boylan *et al.*, págs. 2623-2624 en Encyclopedia of Pharmaceut. Technol. (1ª ed., Marcel Dekker, Nueva York, 1988).

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para los siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, en forma de brebajes (por ejemplo, suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica), comprimidos oblongos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, pulverizadores bucales, trociscos, pastillas para chupar, microgránulos, jarabes, suspensiones, elixires, líquidos, emulsiones y microemulsiones o (2) administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril. Las composiciones farmacéuticas pueden ser de liberación inmediata, sostenida o controlada.

En una realización particular, la composición farmacéutica se formula para su administración intravenosa. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración intravenosa mediante infusión continua.

En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración oral. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración oral en forma de una forma farmacéutica líquida. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración oral en una forma farmacéutica sólida. En realizaciones particulares donde la composición farmacéutica se formula en forma de una forma farmacéutica líquida o sólida, el polietilenglicol, tal como polietilenglicol 300 ("PEG300"), polietilenglicol 400 ("PEG400") y mezclas de los mismos, puede servir como excipiente.

La composición farmacéutica se puede preparar en cualquier forma farmacéutica unitaria apropiada, tal como una cápsula, sobrecito, comprimido, polvo, gránulo, solución, suspensión en un líquido acuoso, suspensión en un líquido no acuoso, emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, liposomas o bolos. En una realización, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsula.

Los comprimidos pueden crearse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el agente o agentes terapéuticos en una forma fluida tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse de forma que se proporcione una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los métodos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los agentes terapéuticos en el presente documentos y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se divulgan en las patentes de los Estados Unidos presentadas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, las patentes de Estados Unidos n.º 4.369.174 y 4.842.866 y las referencias citadas en las mismas. Se pueden usar recubrimientos para suministrar los compuestos en el intestino (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.638.534, 5.217.720, 6.569.457 y las referencias citadas en las mismas). Un experto en la técnica reconocerá que además de comprimidos, pueden formularse otras formas de dosificación para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo. Tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, granulaciones y cápsulas de gel.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen, sin limitación, pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base con sabor, tal como sacarosa, goma arábiga y tragacanto y pastillas que comprenden el principio activo en una base con sabor en una base inerte, tal como gelatina y glicerina.

Diversas realizaciones de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, sin limitación, o soluciones de inyección estéril acuosas o soluciones de inyección estéril no acuosas, que contienen cada una, por ejemplo, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto y suspensiones estériles acuosas y suspensiones estériles no acuosas, que contienen cada una, por ejemplo, agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas o viales y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un transportador líquido estéril, tal como agua, inmediatamente antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas administradas por vía parenteral pueden administrarse en una solución ácida, neutra o básica. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan en una solución ácida que tiene un pH de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 5, por ejemplo, un pH de aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,8, o aproximadamente 5, incluyendo los valores entre estos. Mientras que un pH de aproximadamente 4 se ha considerado generalmente óptimo para la formulación de composiciones donadoras de nitroxilo para conseguir una estabilidad adecuada del compuesto, se ha descubierto que formular con tales condiciones ácidas puede causar o exacerbar potencialmente la irritación venosa después de la administración parenteral. La cantidad de irritación se puede atenuar mediante la formulación de las composiciones farmacéuticas en soluciones menos ácidas o incluso neutras. Por consiguiente, en realizaciones particulares, una composición farmacéutica formulada para uso parenteral a un pH de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 6,2 (por ejemplo, pH de aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,8, aproximadamente 6, o aproximadamente 6,2, incluyendo los valores entre estos).

Métodos de uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas

También se divulga en el presente documento un método para aumentar los niveles de nitroxilo *in vivo*, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento. El paciente puede tener o se sospecha que tiene o está en riesgo de tener o desarrollar una afección que es sensible a la terapia con nitroxilo.

En realizaciones particulares, la divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de la invención

para su uso en un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una afección, que comprende administrar a un paciente (incluyendo un paciente identificado como que necesita dicho tratamiento, prevención o retraso) una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento. La identificación de un paciente que necesita dicho tratamiento puede ser según el criterio de un médico, personal clínico, personal de emergencias u otros profesionales de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante una prueba o método de diagnóstico). Las afecciones particulares incluyen, sin limitación, enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión e hipertensión pulmonar.

Enfermedades cardiovasculares

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se divulga en el presente documento a un paciente que lo necesita.

Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares y síntomas que pueden tratarse positivamente con los compuestos y composiciones divulgadas en el presente documentos incluyen enfermedades cardiovasculares que son sensibles a la terapia con nitroxilo, obstrucciones coronarias, arteriopatía coronaria ("CAD"), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, tensión arterial alta, miocardiopatía isquémica e infarto, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, cardiopatía valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda e hipertrofia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden usar para tratar a pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede ser de cualquier tipo o forma, incluyendo cualquiera de las insuficiencias cardíacas divulgadas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de insuficiencia cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca de fase temprana, insuficiencia cardíaca de clase I, II, III y IV, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva ("CHF") Y CHF aguda. En una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden usar para tratar la insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

En realizaciones donde los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se usan para tratar a pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, también puede administrarse otro agente activo que trata la insuficiencia cardíaca. En una de dichas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación se puede administrar junto con un inotrope positivo tal como un *beta*-agonista. Los ejemplos de *beta*-agonistas incluyen, sin limitación, dopamina, dobutamina, isoproterenol, análogos de dichos compuestos y derivados de dichos compuestos. En otra realización, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación se puede administrar junto con un antagonista del receptor *beta*-adrenérgico (también denominado en el presente documento *beta*-antagonista o *beta*-bloqueante). Los ejemplos de *beta*-antagonistas incluyen, sin limitación, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol y carvedilol.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar en forma de formulaciones farmacéuticas a pacientes que necesitan modular los niveles de nitroxilo *in vivo*. Por ejemplo, se puede administrar una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación a un paciente por vía intravenosa.

Lesión por isquemia/reperfusión

En otra realización, la materia objeto divulgada proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una lesión por isquemia/reperfusión, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento a un sujeto que lo necesita.

En una realización particular, el método es para prevenir una lesión por isquemia/reperfusión. En una realización particular, un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación se administra antes de la aparición de isquemia. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación se administra antes de procedimientos en los que puede aparecer isquemia miocárdica, por ejemplo, una angioplastia o cirugía, tal como una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación se administra después de la isquemia pero después de la reperfusión. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación se administra después de la isquemia y después de la reperfusión.

En otra realización, una composición farmacéutica de la divulgación se puede administrar a un paciente que está en riesgo de padecer un evento isquémico. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación se administra a un paciente que está en riesgo de padecer un evento isquémico en el futuro, pero que no manifiesta indicios de isquemia. La determinación de si un paciente se encuentra en riesgo de padecer un evento isquémico

puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como examinar al paciente o el historial médico del paciente. En una realización particular, el paciente ha tenido un evento isquémico previo. Por lo tanto, el paciente puede estar en riesgo de padecer un primer o posterior evento isquémico. Los ejemplos de pacientes en riesgo de un evento isquémico incluyen pacientes con hipercolesterolemia conocida, cambios en un EKG asociados a isquemia (por ejemplo, ondas T en su máximo o invertidas o elevaciones o depresión del segmento ST en un contexto clínico apropiado), ECG anormal no asociado a isquemia activa, CKMB elevado, evidencia clínica de isquemia (por ejemplo, dolor subesternal aplastante en el pecho o el brazo, dificultad para respirar y/o diaforesis), historial previo de infarto de miocardio ("MI"), colesterol sérico elevado, estilo de vida sedentario, indicios angiográficos de obstrucción parcial de arteria coronaria, indicios ecocardiográficos de daño de miocardio y cualquier otro indicio de riesgo de padecer un evento isquémico en el futuro. Los ejemplos de eventos isquémicos incluyen, sin limitación, MI e isquemia neurovascular, tal como un accidente cerebrovascular ("CVA").

En otra realización, el sujeto de tratamiento es un órgano que va a trasplantarse. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de la perfusión del órgano en un receptor trasplantado. En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de la retirada del órgano del donador, por ejemplo, a través de cánulas de perfusión usadas en el proceso de retirada del órgano. Si el donante del órgano es un donante vivo, por ejemplo un donante de riñón, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse al donante del órgano. En una realización particular, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran almacenando el órgano en una solución que comprende el compuesto o la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación pueden incluirse en la solución de conservación del órgano, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin "UW", que es una solución que comprende almidón de hidroxietilo sustancialmente libre de etilenglicol, etilenclorohidrina y acetona (véase la patente de Estados Unidos n.º 4.798.824). En una realización particular, una composición farmacéutica de la divulgación que se administra es de tal modo que la lesión por isquemia/reperfusión a los tejidos del órgano se ve reducida después de la reperfusión en el receptor del órgano trasplantado. En una realización particular, el método reduce la necrosis de tejidos (el tamaño de infarto) en los tejidos en riesgo.

La lesión por isquemia/reperfusión puede dañar tejidos distintos de los del miocardio y la materia objeto divulgada abarca métodos de tratamiento o prevención de dicho daño. En diversas realizaciones, la lesión por isquemia/reperfusión no es miocárdica. En realizaciones particulares, el método reduce la lesión de isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, sistema digestivo, riñón, intestino grueso o cualquier parte del cuerpo distinta al miocardio. En otra realización, el paciente está en riesgo de padecer dicha lesión. La selección de una persona en riesgo de una isquemia no miocárdica podría incluir la determinación de los indicadores usados para evaluar el riesgo de isquemia miocárdica. Sin embargo, otros factores pueden indicar un riesgo de isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes de cirugía a menudo experimentan isquemia relacionada con la cirugía. Por lo tanto, los pacientes que tienen programada una cirugía podrían estar considerados en estar en riesgo de padecer un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para apoplejía (o un subconjunto de estos factores de riesgo) podrían demostrar el riesgo de un paciente de sufrir isquemia en el tejido cerebral: hipertensión, tabaquismo, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquémico transitorio, fibrilación auricular, CAD, CHF, MI pasado, disfunción ventricular izquierda con trombo mural y estenosis mitral. Ingall, *Postgrad. Med.* 107(6): 34-50 (2000). Además, las complicaciones de diarrea infecciosa no tratada en personas mayores pueden incluir isquemia miocárdica, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie *et al.*, *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30(3): 625-635 (2001). Como alternativa, los pacientes podrían seleccionarse basándose en los factores de riesgo de intestino isquémico, enfermedad renal y/o hepática. Por ejemplo, el tratamiento podría iniciarse en pacientes mayores que estén en riesgo de padecer episodios hipotensivos (tales como pérdida de sangre en la cirugía). Por lo tanto, los pacientes que presentan dicha indicación podrían estar considerados de estar en riesgo de padecer un evento isquémico. En otra realización, el paciente tiene una cualquiera o más de las afecciones enumeradas en el presente documento, tal como diabetes mellitus e hipertensión. Otras afecciones que pueden resultar en isquemia, tales como una malformación arteriovenosa cerebral, podrían demostrar el riesgo de un paciente de sufrir un evento isquémico.

Hipertensión pulmonar

En otra realización, un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se puede usar para prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de hipertensión pulmonar. En una de dichas realizaciones, un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se puede usar para prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de hipertensión arterial pulmonar ("PAH").

En otra realización, la materia objeto divulgada proporciona un método para reducir la presión arterial pulmonar media ("MPAP"), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica que se divulga en el presente documento a un paciente que lo necesita. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 50 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 25 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 20 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 15 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta un 10 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 5 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta ser de aproximadamente

1,60 kPa (12 mmHg) a aproximadamente 2,13 kPa (16 mmHg). En otra realización, la MPAP se reduce hasta ser de aproximadamente 2 kPa (15 mmHg).

Modos de administración, regímenes y niveles de dosificación

5 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden administrar mediante administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por infusión intravenosa. En otras realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse mediante administración oral.

10 Cuando una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación se administra, las dosificaciones se expresan basándose en la cantidad del principio farmacéutico activo, es decir, la cantidad del compuesto o los compuestos de la divulgación presentes en la composición farmacéutica.

15 En una serie de realizaciones, incluyendo diversas realizaciones de administración oral, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran de acuerdo con un régimen de dosificación diario basado en el peso, administrados en una única dosis diaria ("QD") o en múltiples dosis divididas, por ejemplo, dos veces al día ("BID"), 3 veces al día ("TID") o cuatro veces al día ("QID").

20 En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de al menos aproximadamente 0,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 0,75 mg/kg/d, al menos aproximadamente 1,0 mg/kg/d, al menos aproximadamente 1,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 2 mg/kg/d, al menos aproximadamente 2,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 3 mg/kg/d, al menos aproximadamente 4 mg/kg/d, al menos aproximadamente 5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 7,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 10 mg/kg/d, al menos aproximadamente 12,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 15 mg/kg/d, al menos aproximadamente 17,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 20 mg/kg/d, al menos aproximadamente 25 mg/kg/d, al menos aproximadamente 30 mg/kg/d, al menos aproximadamente 35 mg/kg/d, al menos aproximadamente 40 mg/kg/d, al menos aproximadamente 45 mg/kg/d, al menos aproximadamente 50 mg/kg/d, al menos aproximadamente 60 mg/kg/d, al menos aproximadamente 70 mg/kg/d, al menos aproximadamente 80 mg/kg/d, al menos aproximadamente 90 mg/kg/día o al menos aproximadamente 100 mg/kg/d.

35 En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación se administra a una dosis de no más de aproximadamente 100 mg/kg/d, no más de aproximadamente 100 mg/kg/d, no más de aproximadamente 90 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 75 mg/kg/d, no más de aproximadamente 70 mg/kg/d, no más de aproximadamente 60 mg/kg/d, no más de aproximadamente 50 mg/kg/d, no más de aproximadamente 45 mg/kg/d, no más de aproximadamente 40 mg/kg/d, o más de aproximadamente 35 mg/kg/d o no más de aproximadamente 30 mg/kg/d.

40 En una serie de realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg/d a aproximadamente 10.000 mg/kg/d. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 1.000 mg/kg/d. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 10 mg/kg/d. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,1 mg/kg/d a aproximadamente 1 mg/kg/d. En ciertas realizaciones, la dosis es inferior a aproximadamente 1 g/kg/d.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación se administra en un intervalo de dosificación en el que el límite inferior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 90 mg/kg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día en una serie de realizaciones y de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día en otra serie de realizaciones).

50 En realizaciones particulares, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg, administradas QD, BID o TID.

55 En ciertas realizaciones, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran de acuerdo con un régimen de dosificación fijo (es decir, no basado en el peso), administrados QD o en múltiples dosis divididas, por ejemplo, BID, TID o QID.

60 En diversas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de al menos aproximadamente 0,01 gramos/día (g/d), al menos aproximadamente 0,05 g/d, al menos aproximadamente 0,1 g/d, al menos aproximadamente 0,5 g/d, al menos aproximadamente 1 g/d, al menos aproximadamente 1,5 g/d, al menos aproximadamente 2,0 g/d, al menos aproximadamente 2,5 g/d, al menos aproximadamente 3,0 g/d o al menos aproximadamente 3,5 g/d.

65 En diversas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de

no más de aproximadamente 5 g/d, no más de aproximadamente 4,5 g/d, no más de aproximadamente 4 g/d, no más de aproximadamente 3,5 g/d, no más de aproximadamente 3 g/d, no más de aproximadamente 2,5 g/d o no más de aproximadamente 2 g/d.

- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de aproximadamente 0,01 gramos al día a aproximadamente 4,0 gramos al día. En ciertas realizaciones, un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a una dosis en la que el extremo inferior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 400 mg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día. En ciertas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En diversas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

- 15 El intervalo de dosificación para la administración parenteral y oral puede ajustarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Para intervalos más largos entre las administraciones, pueden usarse formulaciones de depósito o de liberación prolongada.

- 20 Para administración intravenosa, la dosis puede expresarse de manera útil por unidad de tiempo, bien como una cantidad fija por tiempo de unidad o como una cantidad basada en peso por unidad de tiempo.

- 25 En diversas realizaciones, un compuesto o una composición farmacéutica de la divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,2 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,3 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,4 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 1 µg/kg/min, al menos aproximadamente 2,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 7,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 10 µg/kg/min, al menos aproximadamente 11 µg/kg/min, al menos aproximadamente 12 µg/kg/min, al menos aproximadamente 13 µg/kg/min, al menos aproximadamente 14 µg/kg/min, al menos aproximadamente 15 µg/kg/min, al menos aproximadamente 16 µg/kg/min, al menos aproximadamente 17 µg/kg/min, al menos aproximadamente 18 µg/kg/min, al menos aproximadamente 19 µg/kg/min, al menos aproximadamente 20 µg/kg/min, al menos aproximadamente 21 µg/kg/min, al menos aproximadamente 22 µg/kg/min, al menos aproximadamente 23 µg/kg/min, al menos aproximadamente 24 µg/kg/min, al menos aproximadamente 25 µg/kg/min, al menos aproximadamente 26 µg/kg/min, al menos aproximadamente 27 µg/kg/min, al menos aproximadamente 28 µg/kg/min, al menos aproximadamente 29 µg/kg/min, al menos aproximadamente 30 µg/kg/min, al menos aproximadamente 31 µg/kg/min, al menos aproximadamente 32 µg/kg/min, al menos aproximadamente 33 µg/kg/min, al menos aproximadamente 34 µg/kg/min, al menos aproximadamente 35 µg/kg/min, al menos aproximadamente 36 µg/kg/min, al menos aproximadamente 37 µg/kg/min, al menos aproximadamente 38 µg/kg/min, al menos aproximadamente 39 µg/kg/min o al menos aproximadamente 40 µg/kg/min.

- 40 En diversas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad de o más de aproximadamente 100 µg/kg/min, no más de aproximadamente 90 µg/kg/min, no más de aproximadamente 80 µg/kg/min, no más de aproximadamente 70 µg/kg/min, no más de aproximadamente 60 µg/kg/min, no más de aproximadamente 50 µg/kg/min, no más de aproximadamente 49 µg/kg/min, no más de aproximadamente 48 µg/kg/min, no más de aproximadamente 47 µg/kg/min, no más de aproximadamente 46 µg/kg/min, no más de aproximadamente 45 µg/kg/min, no más de aproximadamente 44 µg/kg/min, no más de aproximadamente 43 µg/kg/min, no más de aproximadamente 42 µg/kg/min, no más de aproximadamente 41 µg/kg/min, no más de aproximadamente 40 µg/kg/min, no más de aproximadamente 39 µg/kg/min, no más de aproximadamente 38 µg/kg/min, no más de aproximadamente 37 µg/kg/min, no más de aproximadamente 36 µg/kg/min, no más de aproximadamente 35 µg/kg/min, no más de aproximadamente 34 µg/kg/min, no más de aproximadamente 33 µg/kg/min, no más de aproximadamente 32 µg/kg/min, no más de aproximadamente 31 µg/kg/min o no más de aproximadamente 30 µg/kg/min.

- 55 En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 2,5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 80 µg/kg/min, de aproximadamente 10,0 µg/kg/min a aproximadamente 70 µg/kg/min, de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 60 µg/kg/min, de aproximadamente 15 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 5 µg/kg/min, de aproximadamente 70 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min o de aproximadamente 80 µg/kg/min a aproximadamente 90 µg/kg/min.

- 65 En realizaciones particulares, el compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min,

aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min, aproximadamente 25 µg/kg/min a aproximadamente 35 µg/kg/min o aproximadamente 30 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min. En realizaciones particulares, un compuesto o una composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 30 µg/kg/min.

Un compuesto o composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento puede administrarse antes de, sustancialmente al mismo tiempo con o después de la administración de un agente terapéutico adicional. El régimen de administración puede incluir el pretratamiento y/o la co-administración con el agente terapéutico adicional. En tal caso, el compuesto o composición farmacéutica y el agente terapéutico adicional se pueden administrar de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

Los ejemplos de regímenes de administración incluyen, sin limitación: la administración de cada compuesto, composición o agente terapéutico de manera secuencial y la co-administración de cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico de forma sustancialmente simultánea (por ejemplo, en forma de una única forma de dosificación) o en múltiples unidades de dosificación unitarias separadas para cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico.

Los expertos en la técnica apreciarán que la "cantidad eficaz" o "dosis" ("nivel de dosificación") dependerá de diversos factores, tales como el modo de administración particular, régimen de administración, compuesto y composición farmacéutica seleccionada, así como la afección particular del paciente que se esté tratando. Por ejemplo, el nivel de dosificación adecuado puede variar dependiendo de la actividad, velocidad de excreción y la posible toxicidad del compuesto específico o la composición farmacéutica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente que se esté tratando; la frecuencia de administración; el otro o los otros agentes terapéuticos que se están administrando conjuntamente y el tipo y la gravedad de la afección.

Kits que comprenden los compuestos o composiciones farmacéuticas

La divulgación proporciona kits que comprenden un compuesto o composición farmacéutica divulgado en el presente documento. El kit puede comprender un compuesto o una composición farmacéutica divulgada en el presente documento, cada uno en forma seca y un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable.

Tanto un compuesto en forma seca como una composición farmacéutica en forma seca contiene aproximadamente un 2,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 1,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 1,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,3 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,2 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,1 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,05 % o menos de agua en peso, aproximadamente un 0,03 % o menos de agua en peso o aproximadamente un 0,01 % o menos de agua en peso.

Los diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen, aunque no se limitan a, agua estéril, soluciones salinas, dextrosa acuosa, glicerol, soluciones de glicerol y similares. Otros ejemplos de diluyentes líquidos adecuados se divulgan por Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," págs. 721-752 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

El kit puede comprender además instrucciones para usar el compuesto o la composición farmacéutica. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, tal como en formato escrito o electrónico. Las instrucciones pueden ser instrucciones escritas. Las instrucciones pueden estar recogidas en un medio de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico). Las instrucciones pueden incluir información en relación con el compuesto o la composición farmacéutica y la forma de administración del compuesto o la composición farmacéutica a un paciente. Las instrucciones se pueden referir a un método de uso divulgado en el presente documento (por ejemplo, el tratamiento, prevención y/o retraso de la aparición y/o desarrollo de una afección seleccionada de enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y otras afecciones sensibles a la terapia con nitroxilo).

El kit puede contener además un envase adecuado. Cuando el kit comprende más de un compuesto o composición farmacéutica, los compuestos o las composiciones farmacéuticas pueden estar envasadas en recipientes separados o combinados en un recipiente cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan.

En caso de haber alguna duda sobre la concordancia de una estructura química representada y un nombre químico, prevalece el nombre químico.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no deben servir para limitar el ámbito de la materia objeto divulgada.

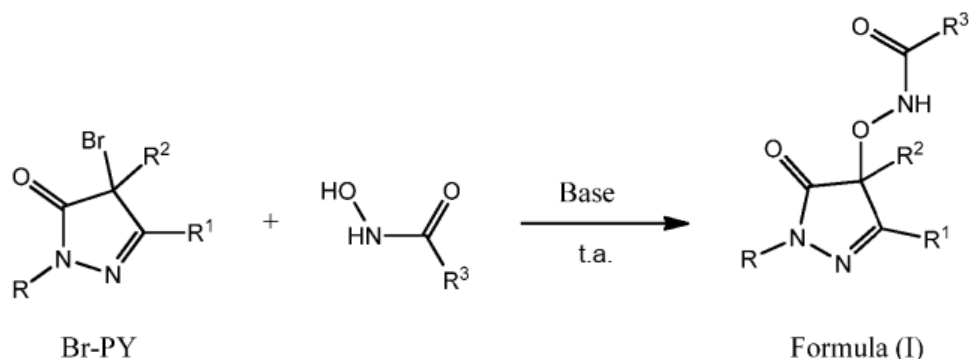
Síntesis de los compuestos de la divulgación

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden fabricarse de acuerdo con los métodos divulgados a continuación o mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida para las reacciones pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, algunos de los materiales de partida están disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Otros se pueden preparar mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos divulgados en textos de referencia estándar tales como March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley y Sons) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers).

Todos los materiales de partida fueron de calidad reactivo y se usaron sin más purificación. N-hidroxi-N-(4-(acetil-O-metoxioxima)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-acetamida (NHPY-1), N-hidroxi-N-(4-(acetil-O-metoxioxima)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilcarbamato (NHPY-3), N-hidroxi-N-(4-(acetil-O-metoxioxima)-1,3-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilcarbamato (NH-PY-4) (Nourian, S.; Zilber, Z. A.; Toscano, J. P. "Development of N-Substituted Hydroxamic Acids with Pyrazolone Leaving Groups as Nitrosocarbonyl Precursors", *manuscrito en revisión*), 4-(acetil-O-metoxioxima)-3-metil-1-fenil-pirazolona (PY-1), 3,4-dimetil-1-fenil-pirazolona (PY-2), 4-(acetil-O-metoxioxima)-1,3-dimetilpirazolona (PY-3) (Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348), 4-(acetil-O-metoxioxima)-4-bromo-3-metil-1-fenil-pirazolona, 4-bromo-3,4-dimetil-1-fenil-pirazolona, 4-(acetil-O-metoxioxima)-4-bromo-1,3-dimetil-pirazolona (Guthrie, D. A.; Kim, N. Y.; Siegler, M. A.; Moore, C. D.; Toscano, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1962-1965), ácido C-metoxicarbohidroxámico y *tert*-butilhidroxicarbamato (Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. Helv. Chim. Acta 1987, 70, 554-569) se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. El ácido acetohidroxámico se adquirió en el mercado y se usó sin más purificación. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro 400 MHz FT-RMN. Todos los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) respecto al CHCl₃ residual (7,26 ppm para ¹H, 77.23 ppm para ¹³C). Los espectros de masas de alta resolución se recogieron en un espectrómetro de masas de sector magnético que trabaja en modo de bombardeo rápido de átomos (FAB). El análisis del espacio de cabeza por cromatografía de gases (GC) se realizó en el instrumento equipado con detección ECD y una columna empacutada de tamices moleculares. Los espectros de absorción de ultravioleta-visible (UV-vis) se recogieron usando un espectrómetro de matriz de diodos. Para cristalografía de rayos X, se midieron todas las intensidades de reflexión a 110(2) K usando un KM4/Xcalibur (detector: Sapphire 3) con radiación de Mo K α mejorada monocromada de grafito (λ = 0,71073 Å) con el programa CrysAlisPro (Versión 1.171.36.24 Agilent Technologies, 2012). El programa CrysAlisPro (Versión 1.171.36.24 Agilent Technologies, 2012) se usó para refinar las dimensiones de la celda. Los datos de reducción se hicieron usando el programa CrysAlisPro (Versión 1.171.36.24 Agilent Technologies, 2012). La estructura se resolvió usando el programa SHELXS-2013 (Sheldrick, 2013) y se refinó en F2 con SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013). Las correcciones de absorción numérica analíticas basadas en un modelo de cristal multifacetado CrysAlisPro (Versión 1.171.36.24 Agilent Technologies, 2012). La temperatura de la recolección de datos se controló usando el sistema Cryojet (fabricado por Oxford Instruments). Los átomos de H se pusieron en posiciones calculadas (a menos que se indique otra cosa) usando las instrucciones de AFIX 43 o AFIX 137 con parámetros de desplazamiento isotrópico que tienen valores 1,2 o 1,5 veces *U*_{eq} de los átomos C unidos.

El "Método general" a continuación se empleó en etapas específicas de las síntesis de los compuestos divulgadas en los ejemplos, cuyos ejemplos aparecen después de los métodos generales.

Método General



Los compuestos de fórmula (I) se han sintetizado mediante la formación del bromuro correspondiente (Br-PY) seguido de reacción con ácidos hidroxámicos. Este método general se puede modificar de manera adecuada para formar compuestos adicionales de la divulgación. Los expertos en la técnica podrán reconocer dichas modificaciones e idear métodos de síntesis alternativos basados en el método general divulgado.

Ejemplo 1: Compuesto 1 - ***N*-((4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)oxi)acetamida**

A una solución de ácido hidroxámico (1 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro sódico, al 60 % (1,1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. Esta solución se añadió a una solución de 1 mmol de 4-(acetil-*O*-metoxioxima)-4-bromo-3-metil-1-fenil-pirazolona en dimetilformamida (2 ml) y la reacción procedió a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con éter (20 ml) y se lavó con cloruro de amonio, agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en diclorometano y hexano dio el producto en forma de un sólido de color blanco con rendimientos del 25 %. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (1H, s, OH), 7,92 (2H, m, arom), 7,43 (2H, m, arom), 7,24 (1H, m, arom), 3,90 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 2,09 (3H, s, Me), 1,98 (3H, s, Me). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 167,5, 158,1, 156,7, 150,8, 137,8, 129,1, 125,7, 119,1, 90,2, 62,5, 20,0, 16,4, 10,2. HR-MS (FAB): encontrado *m/z* = 319,14094 (MH⁺); calc. para C₁₅H₁₉O₄N₄: 319,14063.

Datos de cristalografía de rayos X: Fw = 318,33, bloque incoloro, 0,59 x 0,43 x 0,38 mm³, monoclinico, *Pc* (n.º 9), *a* = 14,9994(5), *b* = 12,1027(4), *c* = 9,3258(3) Å, β = 106,778(3)°, *V* = 1620,87(10) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1,304 g cm⁻³, μ = 0,097 mm⁻¹, intervalo corr. abs.: 0,961-0,973. Se midieron 7785 reflexiones hasta una resolución de (sin θ/λ)_{máx} = 0,65 Å⁻¹. 3537 reflexiones fueron únicas (*R*_{int} = 0,0392), de las que se observaron 3362 [*I* > 2σ(*I*)]. 216 parámetros se definieron usando 2 restricciones. *R*1/*wR*2 [*I* > 2σ(*I*)]: 0,0315/0,0813. *R*1/*wR*2 [todas las refl.]: 0,0340/0,0829. *S* = 1,056. La densidad residual de los electrones se encontró entre -0,17 y 0,17 e Å⁻³.

Ejemplo 2: Compuesto 2 - ***N*-((3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)oxi)acetamida**

A una solución de ácido hidroxámico (1 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro sódico, al 60 % (1,1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. Esta solución se añadió a una solución de 1 mmol de 4-bromo-3,4-dimetil-1-fenil-pirazolona en dimetilformamida (2 ml) y la reacción procedió a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con éter (20 ml) y se lavó con cloruro de amonio, agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La posterior purificación por cromatografía ultrarrápida (etilacetato al 30 %/hexano) sobre gel de sílice, dio el producto en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 %. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,07 (1H, s, OH), 7,89 (2H, m, arom), 7,41 (2H, m, arom), 7,24 (1H, m, arom), 2,34 (3H, s, Me), 1,92 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,6, 161,3, 158,1, 137,5, 132,1, 129,1, 125,6, 118,4, 87,6, 20,4, 18,5, 13,2. HR-MS (FAB): encontrado *m/z* = 262,11949 (MH⁺); calc. para C₁₃H₁₅N₃O₃: 262,11917.

Ejemplo 3: Compuesto 3 - ***(4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)oxi*carbamato de metilo**

A una solución de ácido hidroxámico (1 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. Esta solución se añadió a una solución de 1 mmol de 4-(acetil-*O*-metoxioxima)-4-bromo-3-metil-1-fenil-pirazolona en acetonitrilo (2 ml) y la reacción procedió a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (etilacetato al 20 %/hexano) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 34 %. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,91 (2H, m, arom), 7,50 (1H, s, OH), 7,41 (2H, m, arom), 7,20 (1H, m, arom), 3,90 (3H, s, Me), 3,77 (3H, s, Me), 2,38 (3H, s, Me), 2,08 (3H, s, Me). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 166,8, 158,8, 157,3, 151,3, 137,4, 129,2, 125,3, 118,7, 89,8, 62,8, 53,8, 14,9, 10,0. HR-MS (FAB): encontrado *m/z* = 335,13496 (MH⁺); calc. para C₁₅H₁₉N₄O₅: 335,13554.

Ejemplo 4: Compuesto 4 - ***(4-(1-(metoxiimino)etil)-1,3-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)oxi*carbamato de metilo**

A una solución de ácido hidroxámico (1 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. Esta solución se añadió a una solución de 1 mmol de 4-(acetil-*O*-metoxioxima)-4-bromo-1,3-dimetil-pirazolona en acetonitrilo (2 ml) y la reacción procedió a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (etilacetato al 20 %/hexano) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 %. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,52 (1H, s, OH), 3,89 (3H, s, Me), 3,79 (3H, s, Me), 3,28 (3H, s, Me), 2,27 (3H, s, Me), 2,03 (3H, s, Me). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 168,6, 158,3, 157,6, 151,1, 88,9, 62,5, 53,3, 31,4, 15,0, 10,3. HR-MS (FAB): encontrado *m/z* = 273,12013 (MH⁺); calc. para C₁₀H₁₇N₄O₅: 273,11989.

Ejemplo 5: Compuesto 5 - ***(4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)oxi*carbamato de *tert*-butilo**

A una solución de ácido hidroxámico (1 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora. Esta solución se añadió a una solución de 1 mmol de 4-(acetil-*O*-metoxioxima)-4-bromo-3-metil-1-fenil-pirazolona en acetonitrilo (2 ml) y la reacción procedió a temperatura ambiente

durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (etilacetato al 20 %/hexano) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 %. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,93 (2H, m, arom), 7,43 (2H, m, arom), 7,31 (1H, s, OH), 7,22 (1H, m, arom), 3,91 (3H, s, Me), 2,36 (3H, s, Me), 2,06 (3H, s, Me), 1,46 (1H, s, $\text{C}(\text{Me})_3$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 167,3, 159,4, 156,1, 151,2, 137,8, 129,2, 125,3, 118,4, 89,8, 82,9, 62,4, 28,0, 15,1, 10,2. HR-MS (FAB): encontrado m/z = 377,18180 (MH^+); calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_4$: 377,18250.

Ejemplo 6: Estabilidad de los compuestos de la divulgación según se determinar por el protocolo RMN ^1H

Se usó un protocolo de espectroscopía por RMN ^1H para examinar la descomposición de los compuestos de la divulgación y medir los rendimientos relativos del producto en solución acuosa (Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348 y Guthrie, D. A.; Nourian, S.; Takahashi, C. G.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1349-1356). La tabla 2 muestra los resultados de estos experimentos.

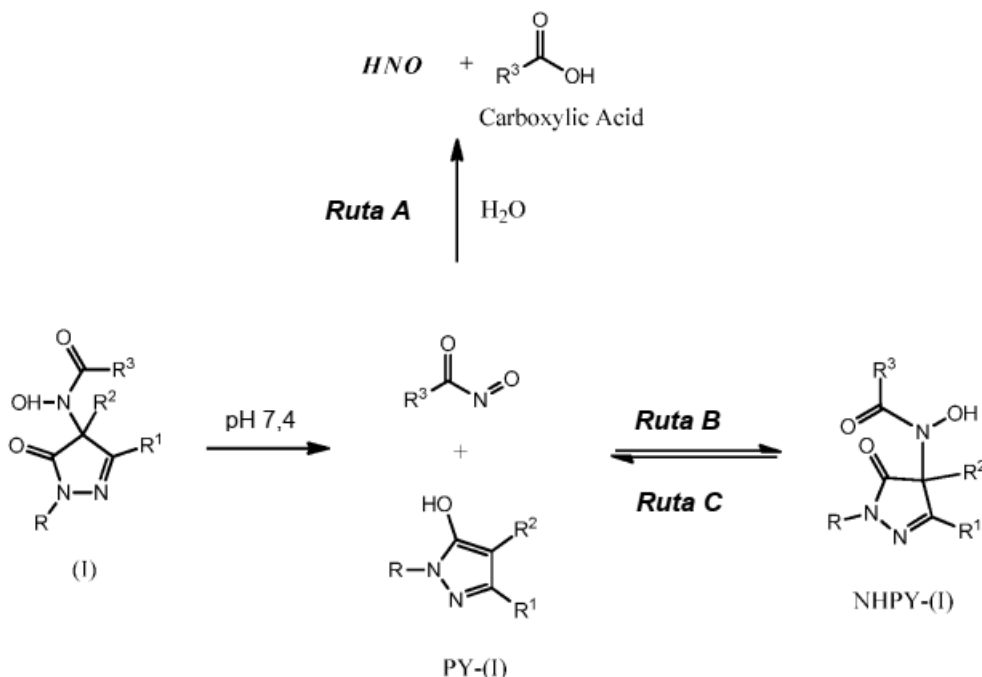
Tabla 2

Compuesto	R	R ²	R ³	PY	NHPY	Ácido carboxílico
1	Ph	$\text{C}(\text{=NOMe})\text{Me}$	Me	74	26	73
2	Ph	Me	Me			
3	Ph	$\text{C}(\text{=NOMe})\text{Me}$	MeO	28	72	27
4	Me	$\text{C}(\text{=NOMe})\text{Me}$	MeO	14	86	14
5	Ph	$\text{C}(\text{=NOMe})\text{Me}$	<i>t</i> BuO	N.D. ^a	N.D. ^a	N.D. ^a

^aNo determinado debido a baja solubilidad.

Como se muestra en la tabla 2, la pirazolona correspondiente (PY), NHPY y ácido carboxílico se formaron limpiamente como los únicos productos orgánicos observables (Esquema 2). Debido a que los compuestos de NHPY correspondientes tienen todos semividas de días (Nourian, S.; Zilber, Z. A.; Toscano, J. P. "Development of N-Substituted Hydroxamic Acids with Pyrazolone Leaving Groups as Nitrosocarbonyl Precursors", *manuscrito en revisión*), los rendimientos relativos de las pirazolonas y los ácidos carboxílicos correspondientes en comparación con los de los NHPY correspondientes reflejan la competencia entre la ruta A y la ruta B para estos compuestos y la ruta C no contribuye a la química observada.

Esquema 2.



Ejemplo 7: Producción de nitroxilo de los compuestos de la divulgación según se determina mediante cuantificación de N_2O en el protocolo de espacio de cabeza

Se produce óxido nitroso (N_2O) mediante dimerización y deshidratación de HNO y es el marcador más común para la producción de nitroxilo (Fukuto *et al.*, Chem. Res. Toxicol. 18:790-801 (2005)). El nitroxilo, sin embargo, también se puede inactivar parcialmente con oxígeno para proporcionar un producto que no produce N_2O (véase Mincione *et al.*,

J. Enzyme Inhibition 13:267-284 (1998); y Scozzafava *et al.*, J. Med. Chem. 43:3677-3687 (2000)). Usando gas de óxido nitroso o sal de Angeli ("AS") como patrón, las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos de la divulgación se examinan por análisis de espacio de cabeza por cromatografía de gases ("GC").

- 5 Un procedimiento para determinar las cantidades relativas de N₂O liberado a partir de compuestos de la divulgación es tal como sigue. Se realiza GC en un cromatógrafo de gases Agilent equipado con un inyector fraccionado (10:1 de fraccionamiento), un detector de captura de microelectrones y una columna capilar de tamiz molecular HP-MOLSIV 30 m x 0,32 mm x 25 µm. Se usa helio como el gas transportador (4 ml/min) y se usa nitrógeno como el gas formador (20 ml/min). El horno inyector y el horno detector se mantienen a 200 °C y 325 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizan con el horno de columna mantenido a una temperatura constante de 200 °C.

10 Todas las inyecciones de gas se realizaron usando un analizador de espacio de cabeza automático. La presurización del recipiente es de 103,42 kPa (15 psi). El horno de muestras del analizador, la válvula de muestras y la línea de transferencia se mantienen a 40 °C, 45 °C y 50 °C, respectivamente. La estabilización del horno, la presurización del recipiente, la carga de bucle, el equilibrio de bucle y los tiempos de inyección de la muestra son 1,00 min, 0,20 min, 0,20 min, 0,05 min. y 1,00 min, respectivamente.

20 Todas las determinaciones usan un lote de recipientes de espacio de cabeza nominales de 20 ml con volúmenes premedidos para uniformidad de la muestra (el volumen real del recipiente varía $\leq 2,0$ % con respecto al patrón de desviación ($n = 6$)). El volumen promedio del recipiente para el lote se determina a partir de seis recipientes elegidos aleatoriamente calculando la diferencia de peso entre el recipiente vacío tapado y cerrado herméticamente (es decir, lleno de aire) y el recipiente lleno de agua desionizada tapado y cerrado herméticamente usando la densidad conocida del agua desionizada, haciendo a continuación el promedio. Las muestras se preparan tapando y cerrando herméticamente 2 recipientes y a continuación purgando cada uno durante 20 segundos con una corriente suave de argón. Los patrones de nitroxilo se preparan tapando y cerrando herméticamente cuatro recipientes y purgando después cada uno durante 1 minuto con una corriente suave, a partir de un cilindro de gas, de un patrón de nitroxilo a 3000 ppm.

30 Los "patrones" se preparan, por duplicado, pesando de forma precisa $10 \pm 0,5$ mg de un compuesto de la divulgación y añadiéndolo a cada recipiente de 4 ml. Usando una auto pipeta, se añade 1 ml de DMF anhidra purgada con argón (Sigma-Aldrich) a cada recipiente de 4 ml para formar una solución madre de cada muestra y los recipientes se tapan y se agitan y/o sonicar para asegurar la completa disolución con observación visual. Usando una auto pipeta, se cargan recipientes de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 min. con argón antes de su uso), se purgan con argón durante al menos 20 s y se cierran herméticamente con un septo de goma. Usando una jeringa de 50 µl, se inyectan 50 µl de la solución madre a cada recipiente de 20 ml que contiene el PBS.

40 Las muestras se preparan como sigue. Por duplicado, se pesan de forma precisa 18 ± 1 mg de cada muestra en cada recipiente de 4 ml. Usando una auto pipeta, se añade 1 ml de DMF anhidra purgada en argón a cada recipiente de 4 ml para formar una solución madre de muestra para cada muestra y los viales se tapan y se agitan y/o sonicar para asegurar la completa disolución con observación visual. Usando una auto pipeta, se cargan recipientes de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 min. con argón antes de su uso), se purgan con argón durante al menos 20 s y se cierran herméticamente con un septo de goma. Los recipientes se equilibran durante al menos 10 min. a 37 °C en un calentador en bloque seco. A continuación, usando una jeringa de 50 µl, se inyectan 50 µl de una solución madre de muestra en cada recipiente de 20 ml que contiene el PBS. Después los recipientes se mantienen a 37 °C en el bloque seco durante un periodo de tiempo tal que la suma del tiempo gastado en el bloque seco más el tiempo gastado en el horno analizador de espacio de cabeza automático antes de la inyección de la muestra igual el tiempo de incubación deseado.

50 Otro procedimiento para determinar las cantidades relativas de N₂O liberado a partir de compuestos de la divulgación es tal como sigue. La CG se realiza sobre un instrumento CP-3800 de Varian equipado con un inyector manual 1041, un detector de captura de electrodos y una columna capilar de tamiz molecular de 25 m 5Å. Se usa nitrógeno de grado 5,0 tanto como el transportador (8 ml/min) como el gas formador (22 ml/min). El horno inyector y el horno detector se mantienen a 200 °C y 300 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizan con el horno de columna mantenido a una temperatura constante de 150 °C. Todas las inyecciones de gas se realizan usando una jeringa estanca al gas de 100 µl con un bloqueo de muestra. Las muestras se preparan en recipientes de espacio de cabeza ámbar de 15 ml con volúmenes premedidos para la uniformidad de las muestras (el volumen real del recipiente varía entre 15,19 a 15,20 ml). Los viales se cargan con 5 ml de PBS que contiene anhídrido de dietilentriamina pentaacética ("DTPAN"), se purgan con argón y se cierran herméticamente con un septo de goma. Los recipientes se equilibran durante al menos 10 minutos a 37 °C en un calentador en bloque seco. Se prepara una solución madre 10 mM de AS en 10 mM de hidróxido sódico y las soluciones de los donadores de nitroxilo se preparan en acetonitrilo o en metanol y se usaron inmediatamente después de la preparación. A partir de estas soluciones madre, se introducen 50 µl en recipientes de espacio de cabeza térmicamente equilibrados usando una jeringa estanca a gas de 100 µl con un bloqueo de muestra para proporcionar concentraciones de la sustancia final de 0,1 mM. Los sustratos se incuban a continuación durante 90 minutos o 360 minutos. El espacio de cabeza (60 µl) se muestrea después y se inyecta cinco veces sucesivas en el aparato de GC usando la jeringa estanca a gas con un bloqueo de muestra. Este procedimiento se repite para 2 viales o más por donador.

Otro procedimiento para determinar el N₂O liberado de los compuestos de la divulgación es como sigue. Un instrumento Varian CP-3800 equipado con un inyector 1041, un detector de captura de electrones y una columna de tamiz molecular 5Å de 25 m se aplicó para el análisis de óxido nitroso (N₂O). Se usó nitrógeno de grado 5,0 tanto como el transportador (8 ml/min) como el gas formador (22 ml/min). Para todas las mediciones, la temperatura del horno de columna se mantuvo constante a 150 °C y el horno inyector y el horno detector se mantuvieron a 200 °C y 300 °C, respectivamente. Una jeringa estanca a gas de 100 µl con un bloqueo de muestra se usó para todas las inyecciones de gas. Las muestras se prepararon en recipientes de espacio de cabeza de 6 ml Wheaton C1r con volúmenes premedidos para la uniformidad de las muestras (el volumen real del recipiente varía entre 5,8-6,3 ml). Los recipientes se cargaron con 3 ml de tampón fosfato que contenía el quelante metálico, ácido dietilentiainapentaacético (DTPA) y se equiparon con septos de goma y sellos de aluminio de 20 mm. Los recipientes se purgaron con argón y se equilibraron durante al menos 10 minutos a 37 °C en un calentador de bloque seco. Se preparó una solución madre de sal de Angeli (AS) en hidróxido sódico 10 mM y los compuestos de la divulgación (10 mM) se prepararon en acetonitrilo y se usaron inmediatamente después de la preparación. Se transfirieron 30 µl de las soluciones madres a los viales usando una jeringa estanca a gas, proporcionando concentraciones finales de 0,5, 0,1 y 0,02 mM. Los sustratos se incubaron después el tiempo suficiente para asegurar la descomposición completa y el equilibrio del N₂O con el espacio de cabeza. Dependiendo de la concentración del compuesto de la divulgación, 60 o 20 µl del espacio de cabeza se muestrearon y se inyectaron tres veces usando una jeringa estanca a gas con un bloqueo de muestra. Se promedió el rendimiento de N₂O y se indicó con respeto al patrón de AS. Las cantidades relativas del N₂O liberado de los compuestos de la divulgación se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	% de HNO		
	500 µM	100 µM	20 µM
1	70	75	91
2	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
3	20	29	41
4	8	17	29
5	<i>b</i>	26	35 ^c

^aEstable. ^bNo determinado debido a baja solubilidad. ^c*t*_{1/2} = 3,2 min (medido usando espectroscopía UV-vis).

Como se esperaba, los rendimientos del HNO de los compuestos ensayados son consistentes con los rendimientos correspondientes de sus subproductos de pirazolona y ácido carboxílico observados en las mismas condiciones.

Como se muestra en la tabla 3, la concentración menor del compuesto de ensayo da como resultado el rendimiento de HNO mayor. Se cree que concentraciones menores de subproductos de pirazolona después de la descomposición de concentraciones menores del compuesto de ensayo no favorecen la formación de NHPY y aumentan correspondientemente el rendimiento de HNO (Esquema 2). Por lo tanto, la competencia entre la hidrólisis de nitrosocarbonilo a NHO y el atrapamiento de pirazolona depende de la concentración relativa del subproducto de pirazolona.

Ejemplo 8: Cinéticas de la producción de nitroxilo para los compuestos de la divulgación según se determina por el protocolo UV-VIS

Se usó un protocolo UV-VIS para determinar las cinéticas de descomposición de los compuestos 1-5. De acuerdo con este protocolo, la descomposición del compuesto de ensayo se controló por espectroscopía por UV-Vis para medir las semividas del donador a pH 7,4 y 37 °C (Guthrie, D. A.; Kim, N. Y.; Siegler, M. A.; Moore, C. D.; Toscano, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1962-1965 y Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348). Las semividas medidas para los compuestos de la divulgación se proporcionan en la tabla 4.

Tabla 4.

Compuesto	R	R ²	R ³	<i>t</i> _{1/2}
1	Ph	C(=NOMe)Me	Me	25 min
2	Ph	Me	Me	Estable ^a
3	Ph	C(=NOMe)Me	MeO	0,6
4	Me	C(=NOMe)Me	MeO	1,2
5	Ph	C(=NOMe)Me	<i>t</i> BuO	N.D. ^b

^aMenos del 5 % de descomposición después de 2 días. ^bNo determinado debido a la baja solubilidad.

Se cree que la primera etapa de la descomposición es deprotonación, la cual conduce a la liberación del nitrosocarbonilo más la pirazolona correspondiente (Esquema 2). Si la barrera para la disociación del OHPY aniónico es muy pequeña, las semividas observadas deben correlacionarse con el *pK_a* del donante y el grupo saliente de

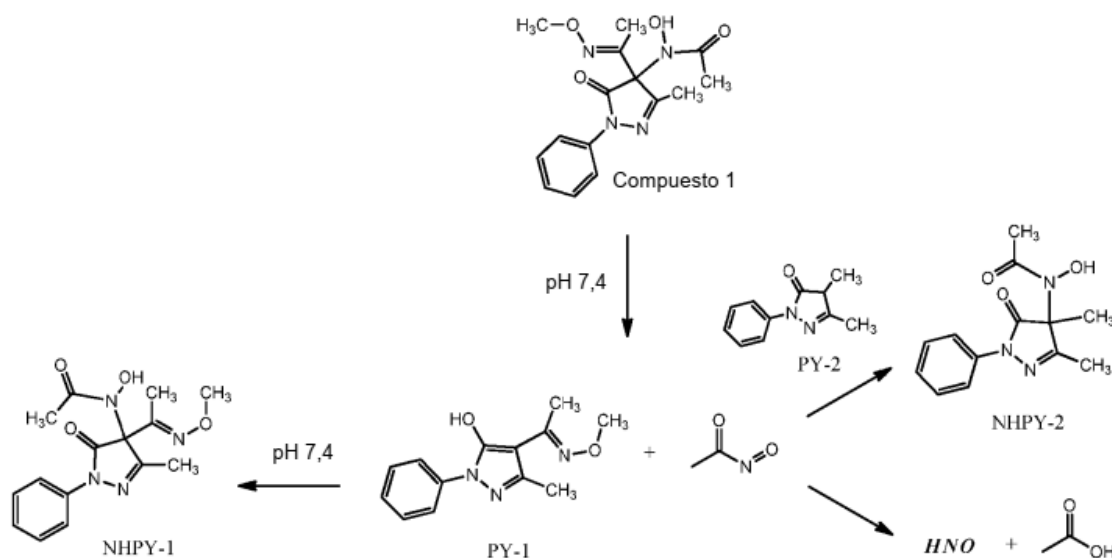
pirazolona (Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348 y Guthrie, D. A.; Nourian, S.; Takahashi, C. G.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1349-1356). Consistente con la semivida mucho más corta del compuesto 1 ($t_{1/2}$ = 25 min) en comparación con el compuesto 2 (estable), la pirazolona correspondiente al compuesto 1 es un grupo saliente mejor que la pirazolona correspondiente al compuesto 2 (Guthrie, D. A.; Ho, A.; Takahashi, C. G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J. P. J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348). Cambiando el grupo R de fenilo a metilo (compuesto 3 vs. compuesto 4) se aumenta la semivida en un factor de dos. Una comparación del pK_a conocido de los compuestos relacionados, PhC(O)NHOH (8.8) y PhOC(O)NHOH (10.0) (Steinberg, G. M.; Bolger, J. J. Org. Chem. 1956, 21, 660-662), indica que la pK_a del compuesto 1 es probablemente menor que la del compuesto 3. Aunque estos dos donadores tienen el mismo grupo saliente de pirazolona, la semivida más larga del compuesto 1 ($t_{1/2}$ = 25 min) en comparación con el compuesto 3 ($t_{1/2}$ = 0,6 min) sugiere que la barrera de disociación puede afectar también a las semividas observadas.

Ejemplo 9: Estudios mecanicistas de la producción de nitrosocarbonilo mediante protocolo de espectroscopía por RMN ^1H

Se usó un protocolo de espectroscopía de RMN ^1H para confirmar la formación de nitrosocarbonilos siguiendo la descomposición del compuesto 1. En este protocolo, el compuesto 1 0,5 mM se incubó en presencia de 3,4-dimetil-1-fenilpirazolona 0,5 mM en tampón fosfato 0,25 M con DTPA 0,2 mM a pH 7,4, H_2O al 80 %, D_2O al 10 % y DMSO- d_6 al 10 % a 37 °C en atmósfera de argón. Los espectros se recogieron al inicio del experimento y después de que se completara la descomposición. Véase la FIG. 3.

Después de la descomposición del compuesto 1, se observó la formación cuantitativa de NHPY-1. Esta observación es una evidencia fuerte de la formación de nitrosocarbonilo.

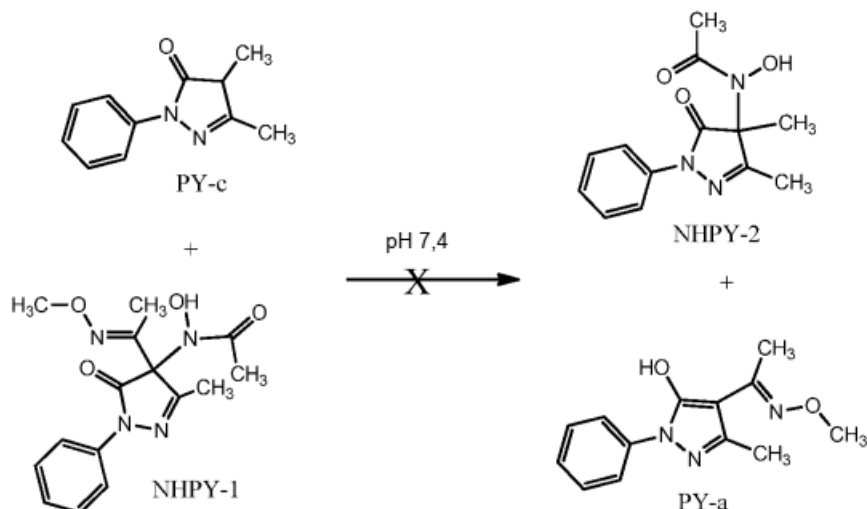
Esquema 3



En ausencia de 3,4-dimetil-1-fenilpirazolona (PY-2), la descomposición del compuesto 1 proporciona N-hidrox-N-(4-(1-(metoxiimino)etil)-3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida (NHPY-1) (26 %) (que tiene una semivida de 5 días) y HNO (70 %) y acetato (73 %) (Esquema 3 y tablas 2-4). La estabilidad del NHPY-1, junto con la observación de que no se forma en presencia de PY-2, argumenta también en contra de la posibilidad de un reordenamiento intramolecular directo del compuesto aniónico 1 a NHPY-1 sin la implicación de un intermedio de nitrosocarbonilo.

Basándose en los estudios de reactividad de amidas sustituidas por *bis*-heteroátomos (Glover, S. A. En The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes, and Hydroxamic Acids, parte 2; Rappoport, Z., Liebman, J. F., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, 2009, págs. 839-923), la formación de NHPY-1 puede ser posible a través del ataque directo de PY-2 en el nitrógeno amídico del resto de ácido hidroxámico de NHPY-1 (Esquema 4). Para examinar esta posibilidad, se incubó NHPY-1 con PY-2 y su estabilidad se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H a pH 7,4 y 10. El pK_a de NHPY-1 se ha medido recientemente para ser 10,0 y su estabilidad a o por encima de pH 10 sugiere una barrera relativamente alta para la formación de nitrosocarbonilo a partir de su donador de NHPY incluso cuando se desprotona (Nourian, S.; Zilber, Z. A.; Toscano, J. P. "Development of N-Substituted Hydroxamic Acids with Pyrazolone Leaving Groups as Nitrosocarbonyl Precursors", *manuscrito en revisión*).

Esquema 4.



5 Ejemplo 10: Estabilidad plasmática *in vitro* de los compuestos de la divulgación en plasma

Un procedimiento para determinar la estabilidad plasmática *in vitro* de los compuestos de la divulgación es como sigue. El sistema de ensayo comprende plasma de rata, perro o ser humano (al menos 3 donadores, machos, agrupados) a pH 7,4 y (ii) un anticoagulante (heparina sódica o citrato sódico). Cada compuesto de ensayo (5 μ M) se incubó en plasma a 37 °C en un THERMOMIXER® con agitación. Se toman tres muestras (n = 3) en cada uno de siete puntos temporales de muestreo: 0, 10, 30, 60, 90, 180 y 360 minutos. Las muestras se combinan inmediatamente con 3 volúmenes (es decir, 3 veces el volumen de plasma) de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 1 % y un patrón interno para terminar la reacción. El análisis AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS de los compuestos de ensayo se realiza sin una curva estándar. Las semividas en plasma ($T_{1/2}$) de los compuestos de ensayo se determinan a partir de gráficos del porcentaje de los valores restantes usando la relación de respuesta del área de pico.

Ejemplo 11: Estabilidad en estado sólido de los compuestos de la divulgación

Un procedimiento para determinar la estabilidad en estado sólido de los compuestos de la divulgación es como sigue. Muestras sólidas, en polvo, de los compuestos de ensayo se cerraron herméticamente en bolsas dobles de polietileno y se almacenaron a 40 °C, humedad relativa del 75 % ("RH") hasta 3 meses. Al inicio y después de 1 mes, 2 meses y 3 meses de almacenamiento, las muestras se analizaron para pureza, según se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC"). Además, los compuestos de ensayo se mezclaron a un nivel del 50 % en peso con uno de los excipientes siguientes antes de ensayar la estabilidad: lactosa, celulosa microcristalina o croscarmelosa sódica. Las mezclas resultantes se almacenaron también como se ha descrito anteriormente y después se analizaron para pureza del compuesto de ensayo, según se determinó por HPLC. El aparato de HPLC comprende una bomba cuaternaria o binaria, un automuestreador, un compartimento de columna con termostato y un detector de UV/visible. Las condiciones de medición de la HPLC son como siguen:

Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)
 Volumen de inyección: 2 μ l
 Detección de la longitud de onda: 220 nm
 Fase móvil A: 0,1 % en volumen de ácido fórmico ("FA") en agua
 Fase móvil B: 0,1 % en volumen de FA en acetonitrilo
 Diluyente: Aproximadamente 0,2 mg de muestra/ml de acetonitrilo
 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de I
0	99	1
15	70	30
20	99	1
23	99	1

Caudal: 0,8 ml/min

Temperatura de la columna: 25 °C

Ejemplo 12: Separación de los enantiómeros de los compuestos de la divulgación

Los compuestos de la divulgación pueden ser ópticamente activos; por lo tanto, estos compuestos pueden existir en forma de, entre otras, enantiómeros. Los enantiómeros de los compuestos de la divulgación se pueden separar por, por ejemplo, cromatografía de fluidos supercríticos ("SFC") preparativa quiral usando el procedimiento siguiente. Una columna de SFC semiprep CHIRALPAK IA (250 mm x 20 mm x 5 µm) (Daicel Corp., Osaka, Japón) eluyendo con metanol al 25 % (más dietilamina):dióxido de carbono al 75 % se puede usar. El caudal es 50 ml/min. se usa detección UV a 215 nm.

En una realización, un compuesto de la divulgación está presente en forma de una mezcla racémica. En otra realización, un compuesto de la divulgación está presente en forma de un enantiómero sustancialmente puro, por ejemplo, en aproximadamente el 90 % o más de exceso enantiomérico en una realización, en aproximadamente el 92 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 94 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 95 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 96 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 97 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 98 % o más de exceso enantiomérico en otra realización, en aproximadamente el 99 % o más de exceso enantiomérico en otra realización y en aproximadamente el 99,5 % o más de exceso enantiomérico en otra realización y en aproximadamente el 99,8 % o más de exceso enantiomérico en otra realización.

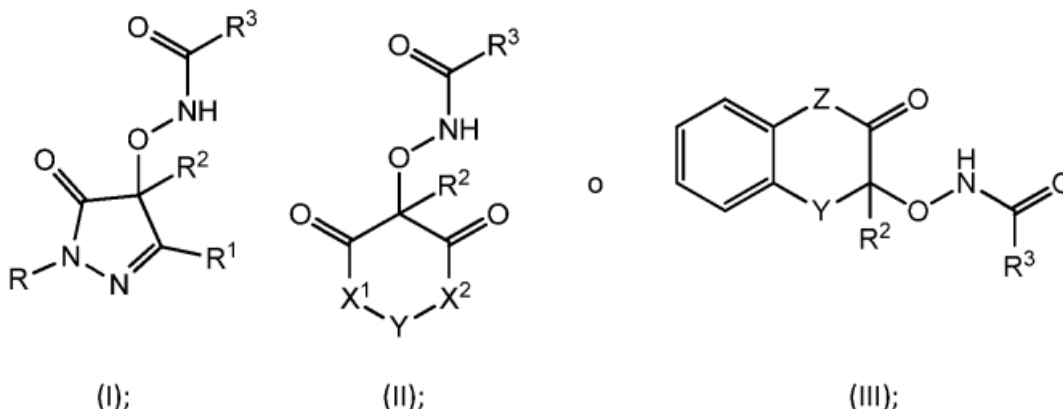
Ejemplo 13: Actividad farmacocinética de los compuestos de la divulgación en perros

Se evalúa el efecto de los compuestos de la divulgación en la presión sanguínea en perros beagle normales teledirigidos en movimiento libre (n = 3) después de dosis orales individuales. A los animales se les implanta quirúrgicamente un transductor de presión equipado con un transmisor telemétrico. El conjunto transmisor se asegura internamente y se coloca un catéter lleno de fluido en la aorta abdominal para permitir la recogida de los datos cardiovasculares. Para evaluar los efectos cardiovasculares, a 3 perros se les administran dosis orales individuales de un compuesto de ensayo (PEG300 al 100 % en cápsulas de gelatina) a una concentración de 100 mg/ml y a dosis de 30 mg/kg. Se evalúan la presión sanguínea sistémica y la frecuencia cardíaca de forma continua durante 2 h antes y durante 24 h después de la dosificación. Para comparar la actividad farmacocinética de todos los compuestos ensayados, la presión sanguínea sistólica media (SBP) decrece durante las 2 primeras horas después de la dosis en relación con la SBP basal (30-120 min antes de la dosis).

Aunque la invención se ha divulgado con cierto nivel de detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversos cambios sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R y R¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), heteroalquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₅-C₇), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆);

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -C(=O)R⁴, -C(=S)R⁴, C(=NR⁴)R⁵, -C(=NOR⁴)R⁵, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo (C₆-C₁₀);

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), -NR⁶R⁷ y -OR⁸;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo y bencilo;

cada uno de X¹ y X² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, NR⁹, S, CR¹⁰ y CR¹⁰R¹¹;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en C(=O), C(=S), C(=NR⁹) y CR¹⁰R¹¹;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en donde dichos alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₄), perhaloalcoxi (C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C₁-C₆), -C(=O)NR⁴R⁵, -C(=O)-heterocicloalquilo (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₅-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₆), haloalquilsulfanilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfanilo (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), haloalquilsulfonilo (C₁-C₄), perhaloalquilsulfonilo (C₁-C₄), -S(O)₂-NH₂, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-heterocicloalquilo (C₅-C₇), -S(=O)(=NR³)alquilo (C₁-C₆), -NR⁴R⁵, N-alquilaminosulfonilo (C₁-C₆) y N,N-dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I) y

(a) R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (5 o 6 miembros), en donde dichos alquilo, heteroarilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes;

(b) R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (5 o 6 miembros) o fenilo, en donde dichos alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes;

(c) R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y fenilo o

(d) R es metilo o fenilo.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es de fórmula (I) y

(a) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dichos alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes;

(b) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), perhaloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), fenilo, heteroarilo (5 o 6 miembros), fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo (C₃-C₆), en donde dichos alquilo, perhaloalquilo, alcoxi, fenilo, heteroarilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfinilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes o

(c) R¹ es metilo o fenilo, en donde dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (II) y (a) X¹ y X² son independientemente

O o NR^9 ; (b) X^1 y X^2 son O o (c) X^1 y X^2 son NR^9 .

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (III) y (a) Z es O o S; (b) Z es O o (c) Z es S.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (II) o de fórmula (III) y (a) Y es $\text{C}(=\text{O})$ o $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$; (b) Y es $\text{C}(=\text{O})$ o (c) Y es $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

(a) R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$, $\text{C}(=\text{NR}^4)\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) y arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), en donde dicho arilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes;

(b) R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^5$, heteroarilo (5 o 6 miembros) y fenilo, en donde dichos alquilo, heteroarilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes;

(c) R^2 es metilo, $-\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^5$ o fenilo y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o

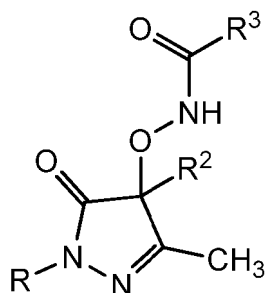
(d) R^2 es metilo o $-\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^5$ y cada uno de R^4 y R^5 es metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

(a) R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o

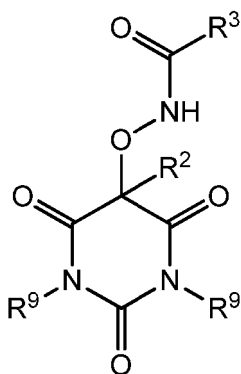
(b) R^3 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}^6\text{R}^7$ o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I'):



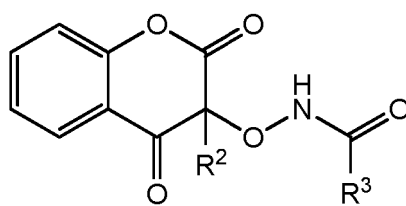
(I').

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (II'):



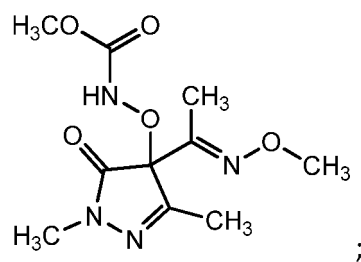
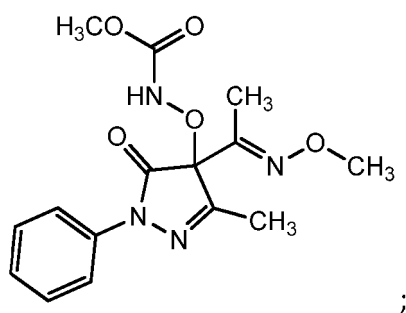
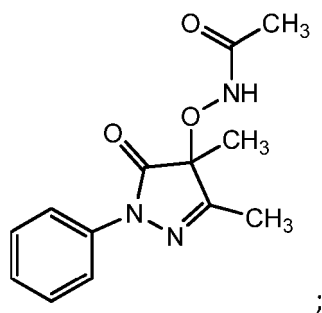
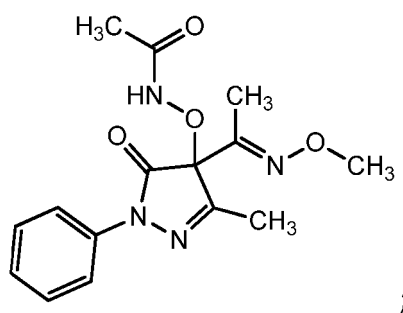
(II').

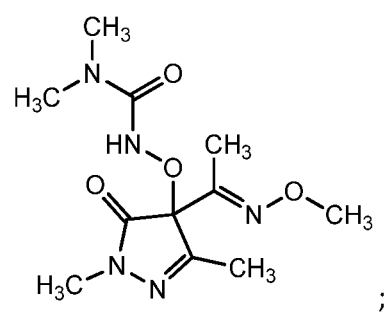
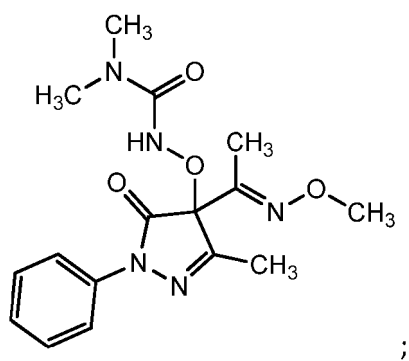
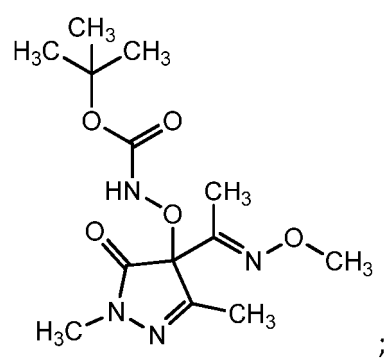
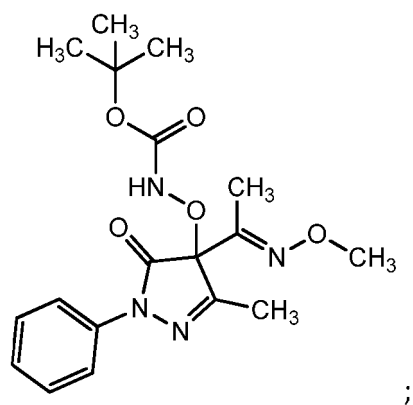
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (III'):

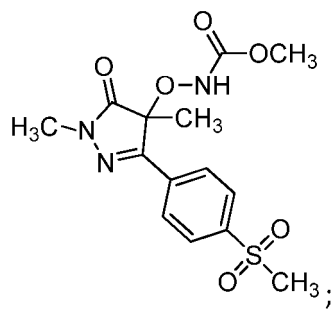
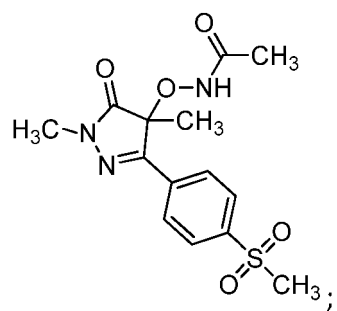
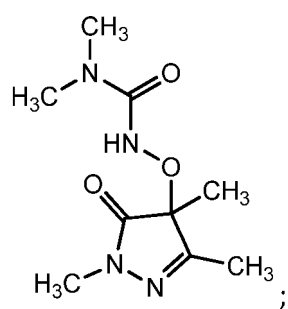
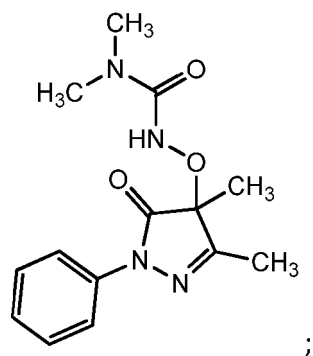


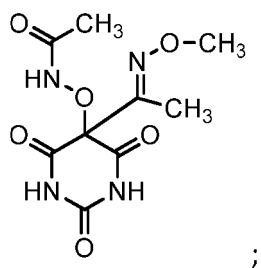
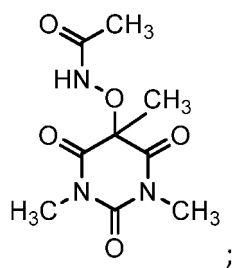
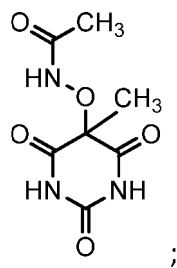
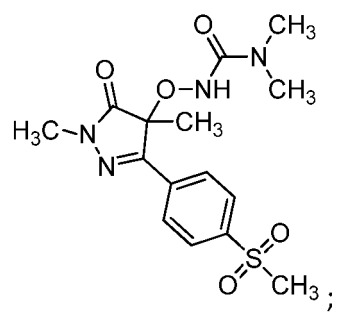
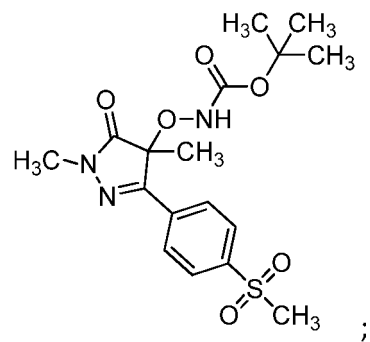
(III').

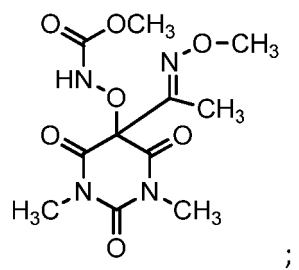
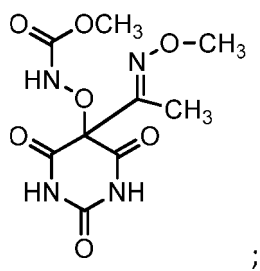
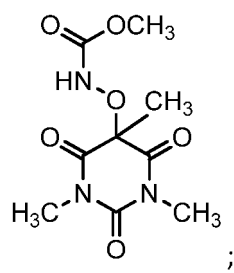
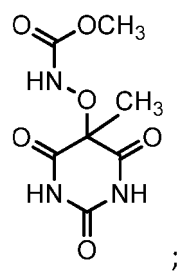
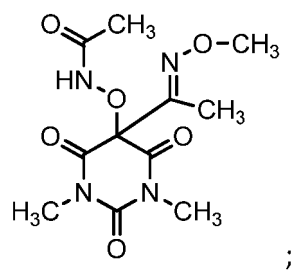
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

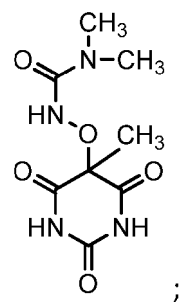
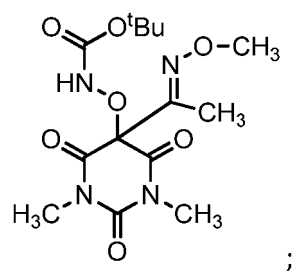
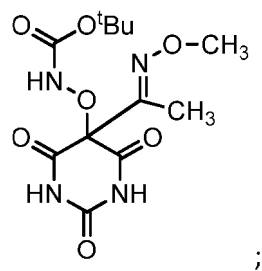
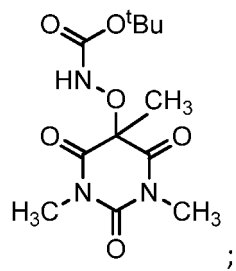
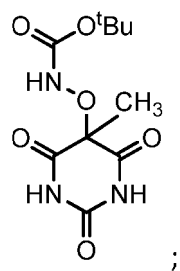


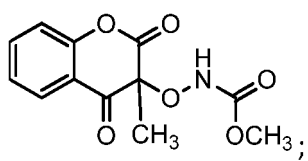
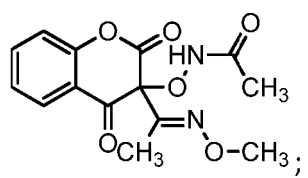
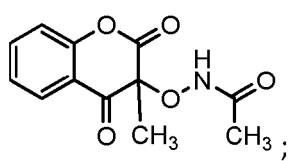
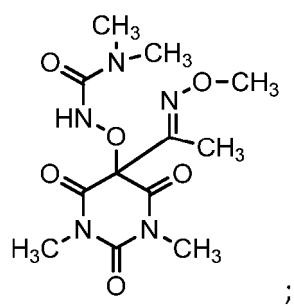
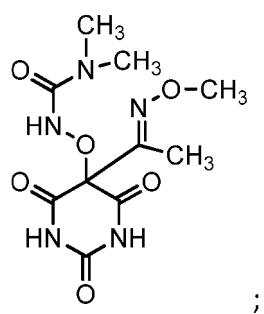
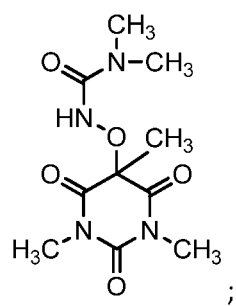


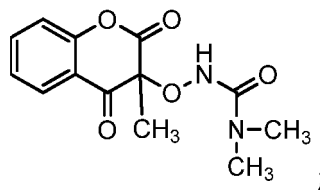
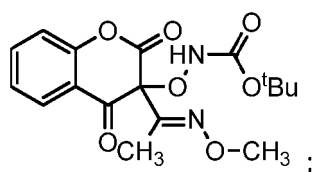
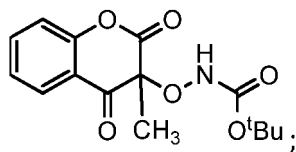
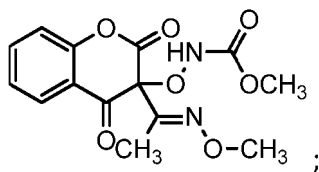




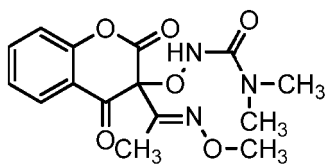








y



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9-12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9-12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

20

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9-12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca o para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

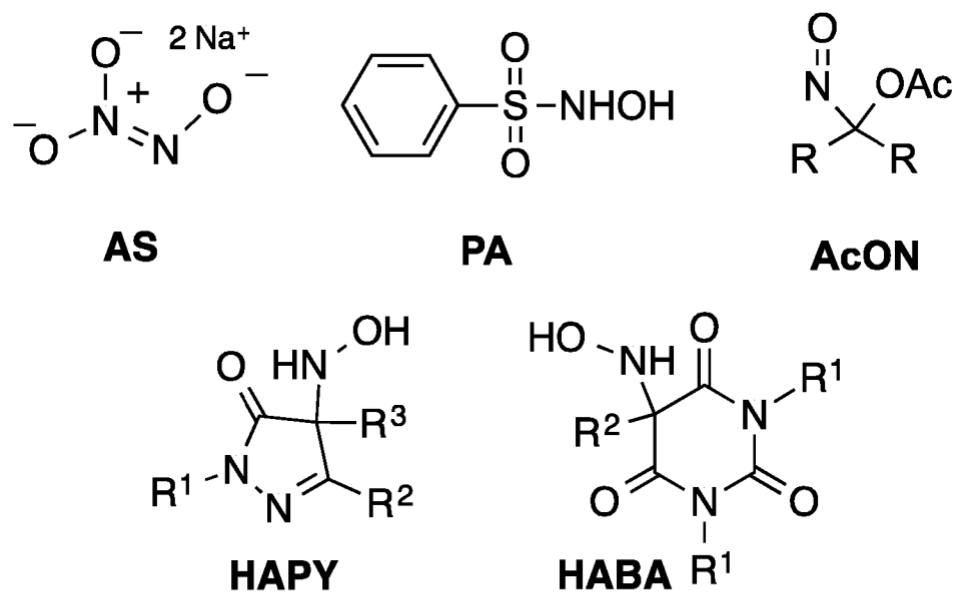


Fig. 1

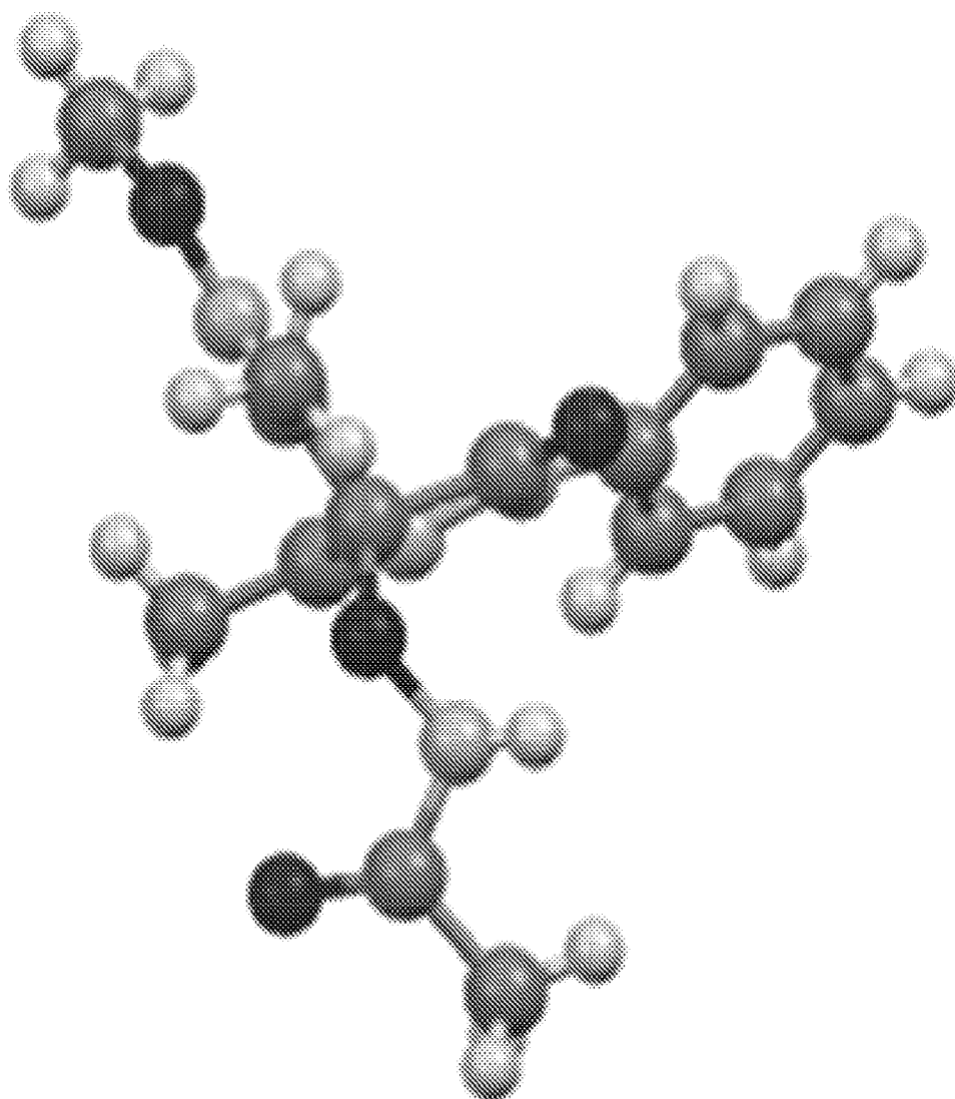


Fig. 2

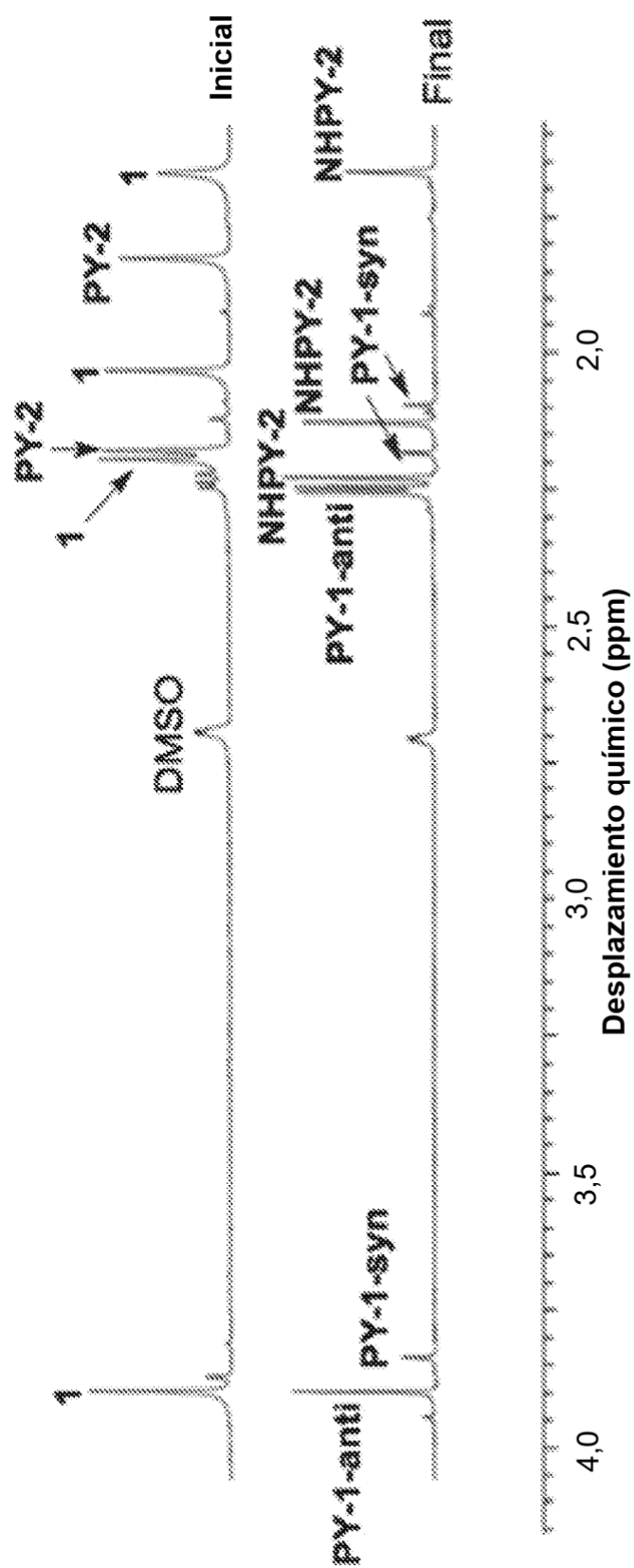


Fig. 3