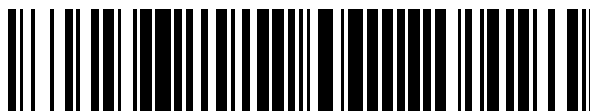


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 807**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18	(2006.01)	C07D 261/10	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01)	C07D 277/36	(2006.01)
C07D 207/36	(2006.01)	C07D 285/12	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01)	C07D 295/096	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	C07D 307/64	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)	C07D 307/82	(2006.01)
C07D 233/84	(2006.01)	C07D 333/34	(2006.01)
C07D 239/38	(2006.01)	C07D 333/62	(2006.01)
C07D 241/18	(2006.01)	C07D 263/58	(2006.01)
C07D 249/12	(2006.01)	C07D 285/125	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 12155608 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2489350**

54 Título: **Derivados de N-hidroxilsulfonamida como nuevos donantes de nitroxilo fisiológicamente útiles**

30 Prioridad:

17.03.2006 US 783556 P

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

17.03.2014

73 Titular/es:

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE (50.0%)
The Johns Hopkins University 100 North Charles Street, 5th Floor
Baltimore, MD 21201, US y
CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

TOSCANO, JOHN P.;
BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR;
COHEN, ANDREW D.;
COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
FROST, LISA MARIE y
KALISH, VINCENT JACOB

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 448 807 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de *N*-hidroxilsulfonamida como nuevos donantes de nitroxilo fisiológicamente útiles

5 **Declaración relativa a la investigación o al desarrollo patrocinado a nivel federal**

La presente invención se realizó en parte con el apoyo del gobierno en virtud de la subvención N° CHE-0518406 de la National Science Foundation. El gobierno puede tener ciertos derechos en la presente invención.

10 **Antecedentes de la invención**

Sumario sobre la insuficiencia cardíaca

15 La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una afección generalmente progresiva, con peligro para la vida, en la que la contractilidad miocárdica se reduce de manera que el corazón es incapaz de bombear de manera adecuada la sangre que retorna al mismo, a lo que también se denomina descompensación. Los síntomas incluyen dificultad respiratoria, fatiga, debilidad, inflamación de las piernas e intolerancia al ejercicio. En el examen físico, los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen tener un ritmo cardíaco y respiratorio elevados (lo que indica la presencia de líquido en los pulmones), edema, distensión venosa yugular y el corazón agrandado. La causa más común de ICC
20 es la aterosclerosis, que provoca obstrucciones en las arterias coronarias que proporcionan el flujo sanguíneo al músculo del corazón. En última instancia, dichos bloqueos pueden causar infarto de miocardio, con la consiguiente disminución de la función cardíaca y la insuficiencia cardíaca resultante. Otras causas de ICC incluyen la enfermedad valvular cardíaca, hipertensión, infecciones virales del corazón, el consumo de alcohol y diabetes. Algunos casos de ICC ocurren sin etiología clara, y se denominan idiopáticos. Los efectos de la ICC en un sujeto
25 que experimenta la afección pueden ser fatales.

Hay varios tipos de ICC. Dos tipos de ICC se identifican de acuerdo con qué fase del ciclo de bombeo cardíaco está más afectada. La insuficiencia cardíaca sistólica se produce cuando disminuye la capacidad del corazón para contraerse. El corazón no puede bombear con suficiente fuerza como para empujar una cantidad suficiente de
30 sangre en la circulación, lo que conduce a una fracción reducida de eyección ventricular izquierda. La congestión pulmonar es un síntoma típico de la insuficiencia cardíaca sistólica. La insuficiencia cardíaca diastólica se refiere a la incapacidad del corazón para relajarse entre las contracciones y permitir que entre suficiente sangre en los ventrículos. Se requieren presiones de llenado más altas para mantener el gasto cardíaco, pero la contractilidad
35 medida por la fracción de eyección ventricular izquierda suele ser normal. La hinchazón (edema) del abdomen y las piernas es un síntoma típico de la insuficiencia cardíaca diastólica. A menudo, las personas que experimentan insuficiencia cardíaca tendrán cierto grado de insuficiencia cardíaca tanto sistólica como diastólica.

La ICC también se clasifica de acuerdo con su gravedad. La Asociación Cardíaca de Nueva York clasifica la ICC en cuatro clases: la Clase I implica ningún síntoma aparente, sin limitaciones en la actividad física; la Clase II implica
40 algunos síntomas durante o después de la actividad normal, con limitaciones leves en la actividad física; la Clase III implica síntomas con una actividad inferior a la habitual, con limitaciones de moderadas a importantes en la actividad física; y la Clase IV implica síntomas significativos en reposo, con limitaciones graves a totales en la actividad física. Normalmente, los individuos van progresando de una clase a la siguiente, ya que viven con la afección.

45 Aunque la ICC se considera, en general, una afección progresiva crónica, también se puede desarrollar súbitamente. Este tipo de ICC se denomina ICC aguda, y es una emergencia médica. La ICC aguda puede estar causada por una lesión miocárdica aguda que afecta a cualquier función miocárdica, tal como el infarto de miocardio o la integridad de las válvulas y/o las cámaras, tal como la regurgitación mitral o la rotura del septo ventricular, que conduce a un aumento agudo de la presión del ventrículo izquierdo y diastólica, produciendo un edema pulmonar y disnea.

50 Los agentes comunes para tratar la ICC incluyen vasodilatadores (fármacos que dilatan los vasos sanguíneos), inotrópicos positivos (fármacos que aumentan la capacidad del corazón para contraerse) y diuréticos (fármacos para reducir el fluido). Además, los antagonistas beta (fármacos que antagonizan los receptores beta-adrenérgicos) se han convertido en agentes convencionales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a moderada. Lowes
55 *et al, Clin. Cardiol*, 23: III11-6 (2000).

Los agentes inotrópicos positivos incluyen agonistas beta-adrenérgicos, tales como dopamina, dobutamina, dopexamina e isoproterenol. Sin embargo, el uso de un agonista beta puede acarrear complicaciones tales como
60 arritmogénesis y el aumento de la demanda de oxígeno por el corazón. Además, a la mejora inicial de corta duración de la contractilidad miocárdica ofrecida por estos fármacos, le sigue una tasa de mortalidad acelerada como resultado, en gran medida, de una mayor frecuencia de muerte súbita. Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT, Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

65 Los antagonistas beta antagonizan la función del receptor beta-adrenérgico. Si bien, inicialmente, esto está contraindicado en la insuficiencia cardíaca, en los ensayos clínicos, se ha encontrado que proporcionan una notable

reducción de la mortalidad y la morbilidad. Bouzamondo *et al.*, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15: 95-109 (2001). Por consiguiente, se han convertido en una terapia establecida para la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, incluso los sujetos que mejoran con la terapia con antagonistas beta, posteriormente, se pueden descompensar y requerir un tratamiento agudo con un agente inotrópico positivo. Desafortunadamente, como su propio nombre indica, los

5 antagonistas beta bloquean el mecanismo de acción de los agonistas beta inotrópicos positivos que se usan en los centros de atención de emergencias. Bristow *et al.*, *J. Card. Fail.*, 7: 8-12 (2001).

Los vasodilatadores tales como la nitroglicerina se han usado durante un largo período de tiempo para tratar la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la causa del efecto terapéutico de la nitroglicerina no fue conocida hasta finales

10 del siglo pasado, cuando se descubrió que la molécula de óxido nítrico (NO) era la responsable de los efectos beneficiosos de la nitroglicerina. En algunos sujetos que experimentan insuficiencia cardiaca, se administra un donante de óxido nítrico en combinación con un agente inotrópico positivo tanto para producir vasodilatación como para aumentar la contractilidad miocárdica. Sin embargo, esta administración combinada puede perjudicar a la eficacia de los agentes de tratamiento inotrópicos positivos. Por ejemplo, Hart *et al.*, *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281:146-54 (2001) informaron de que la administración del donante de óxido nítrico nitroprusiato de sodio, en combinación con el agonista beta-adrenérgico inotrópico positivo dobutamina, deterioró el efecto inotrópico

15 positivo de la dobutamina. Hare *et al.*, "Circulation", 92:2198-203 (1995) también desvelaron el efecto inhibitor del óxido nítrico en la eficacia de la dobutamina.

Como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.936.639, los compuestos donantes de nitroxilo (HNO) en condiciones fisiológicas tienen efectos tanto inotrópicos positivos como lusitrópicos, y ofrecen ventajas significativas frente a los tratamientos existentes para la insuficiencia cardiaca. Debido a su acción inotrópica positiva/lusotrópica concomitante y a efectos de descarga, se informó de que los donantes de nitroxilo son útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por una alta carga resistiva y un bajo rendimiento contráctil. En particular, se informó de que los compuestos donantes de nitroxilo son útiles en el tratamiento de la insuficiencia

20 cardiaca, incluyendo la insuficiencia cardiaca producida en individuos que reciben terapia con antagonistas beta.

Sumario sobre la isquemia

La isquemia es una afección caracterizada por una interrupción o un suministro inadecuado de sangre a los tejidos, lo que provoca la falta de oxígeno en el tejido afectado. La isquemia miocárdica es una afección causada por un bloqueo o una constricción de una o más de las arterias coronarias, como puede ocurrir con una oclusión o ruptura de la placa aterosclerótica. El bloqueo o la constricción provocan la falta de oxígeno del tejido no perfundido, que puede dañar los tejidos. Además, tras la reperfusión con la subsiguiente reoxigenación del tejido, cuando la sangre es capaz de volver a fluir o disminuye la demanda de oxígeno del tejido, se puede producir una mayor lesión por

30 estrés oxidativo.

La lesión por isquemia/reperfusión se refiere al daño tisular causado por la falta de oxígeno seguida de una reoxigenación. Los efectos de la lesión por isquemia/reperfusión en un sujeto que experimenta la afección pueden ser fatales, en particular, cuando la lesión se produce en un órgano crítico tal como el corazón o el cerebro.

40

Por consiguiente, los compuestos y las composiciones eficaces en la prevención o la protección contra la lesión por isquemia/reperfusión serían productos farmacéuticos útiles. Los compuestos tales como la nitroglicerina se han usado durante un largo período de tiempo para ayudar a controlar el tono vascular y proteger contra la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica. Se descubrió que la molécula de óxido nítrico era la responsable de los efectos

45 beneficiosos de la nitroglicerina. Este descubrimiento impulsó el interés en los usos médicos por el óxido nítrico y las investigaciones sobre especies afines tales como el nitroxilo. Como se informó en la solicitud de patente de EE.UU. con N° de serie 10/463,084 (publicación de EE.UU. N° 2004/0038947), la administración de un compuesto donante de nitroxilo en condiciones fisiológicas, antes de la isquemia, puede atenuar la lesión por isquemia/reperfusión de los tejidos, por ejemplo, los tejidos miocárdicos. Este efecto beneficioso se publicó como un resultado sorprendente, dado que ya se había publicado previamente que el nitroxilo aumentaba la lesión por isquemia/reperfusión (Véase, Ma *et al.*, "Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury," *Proc. Nat'l Acad. Sci.*, 96(25): 14617-14622 (1999), que informa de que la administración de la sal de Angeli (un donante de nitroxilo en condiciones fisiológicas) a conejos anestesiados durante la isquemia y 5 minutos antes de la reperfusión aumentó la

50 lesión por isquemia/reperfusión miocárdica; y Takahira *et al.*, "Dexamethasone Attenuates Neutrophil Infiltration in the Rat Kidney in Ischemia/Reperfusion Injury: The Possible Role of Nitroxyl", *Free Radical Biology & Medicine*, 31 (6):809-815 (2001), que informa de que la administración de sal de Angeli durante la isquemia y 5 minutos antes de la reperfusión del tejido renal de rata contribuyó a la infiltración de neutrófilos en el tejido, que se cree que media en la lesión por isquemia/reperfusión). En particular, se ha divulgado que la administración preisquémica de sal de Angeli e isopropilamina/NO previene o reduce la lesión por isquemia/reperfusión.

60

Sumario sobre los donantes de nitroxilo

Hasta la fecha, la gran mayoría de los estudios sobre el efecto biológico del HNO han usado el dioxotrinitrato de sodio donante ("sal de Angeli" o "SA"). Sin embargo, la estabilidad química de la SA ha hecho que sea inadecuada para desarrollarse como un agente terapéutico. Ya se ha demostrado que la *N*-hidroxibencenosulfonamida ("ácido

65

de Piloty" o "AP") es un donante de nitroxilo a pH alto (> 9) (Bonner, F. T.; Ko, Y. *Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). Sin embargo, en condiciones fisiológicas, el AP es un donante de óxido nítrico a través de una vía oxidativa (Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. *Biochem. J.* 1995, 312, 333-339). Por lo tanto, los efectos fisiológicos de la SA y del AP no son los mismos, porque la SA es un donante de nitroxilo en condiciones fisiológicas, mientras que el AP es un donante de óxido nítrico en condiciones fisiológicas.

Aunque la Patente de EE.UU. N° 6.936.639 y la publicación de EE.UU. N° 2004/0038947 describen el AP como un compuesto que dona nitroxilo, y señalan que otros ácidos sulfhidroxámicos y sus derivados también son, por tanto, útiles como donantes de nitroxilo, en realidad, el AP no dona cantidades significativas de nitroxilo en condiciones fisiológicas (véase Zamora, *supra*).

Se han divulgado varias *N*-hidroxilbencenosulfonamidas sustituidas como inhibidores de la anhidrasa carbónica, sin mención alguna sobre la producción de HNO (véase, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284; y (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3677-3687).

Importante necesidad médica

A pesar de los esfuerzos realizados hacia el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como la insuficiencia cardíaca y la lesión por isquemia/reperfusión, sigue existiendo un interés significativo en y la necesidad de compuestos adicionales o alternativos que traten o prevengan la aparición o la gravedad de estas y otras enfermedades o afecciones relacionadas. En particular, sigue existiendo una necesidad médica significativa de terapias alternativas o adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que son sensibles a la terapia con nitroxilo. Por lo tanto, los nuevos compuestos que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas y los métodos de uso de compuestos que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas pueden encontrar uso como terapias para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de enfermedades o afecciones sensibles a la terapia con nitroxilo, incluyendo la enfermedad cardíaca y la lesión por isquemia/reperfusión. Preferentemente, los agentes terapéuticos pueden mejorar la calidad de vida y/o prolongar el tiempo de supervivencia de los pacientes con la enfermedad o afección.

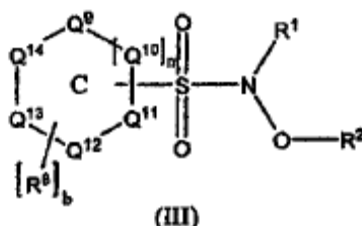
Breve resumen de la invención

Se describen métodos, compuestos y composiciones para el tratamiento y/o la prevención de la aparición o del desarrollo de las enfermedades o afecciones que son sensibles a la terapia con nitroxilo. Se describen derivados de *N*-hidroxilsulfonamida aromáticos que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas. A modo de referencia, mediante la modificación del AP con sustituyentes apropiados, tales como grupos aceptores de electrones o grupos que impiden estéricamente el resto sulfonilo, se ha mejorado sustancialmente la capacidad de producción de HNO de estos derivados en condiciones fisiológicas. De manera significativa, en comparación con la SA, el AP tiene la capacidad de ser modificado ampliamente con sustituyentes, lo que permite la optimización de sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas. Dicha optimización se divulga en el presente documento.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de administración, a un sujeto en necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una *N*-hidroxilsulfonamida que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas. En una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo, comprendiendo el método la administración, a un individuo en necesidad de ello, de una *N*-hidroxilsulfonamida que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas. La invención también se refiere a métodos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca o la lesión por isquemia/reperfusión mediante la administración, a un individuo en necesidad de ello, de una *N*-hidroxilsulfonamida que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas.

También se describen kits que comprenden los compuestos, que pueden contener opcionalmente un segundo agente terapéutico tal como un compuesto inotrópico positivo que puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor beta-adrenérgico.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo;

5 n es un número entero de 0 a 2;

b es un número entero de 0 a 4;

10 cada R⁸ se selecciona, de manera independiente, de entre halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfino, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquilo, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquilo, NHC(O)alqueniC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquilo, NHC(O)alquilo, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfino;

15 donde dicho ariloxi sustituido es un grupo arilo conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno, cuyo grupo arilo está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo y -OS(O)₂-alquilo;

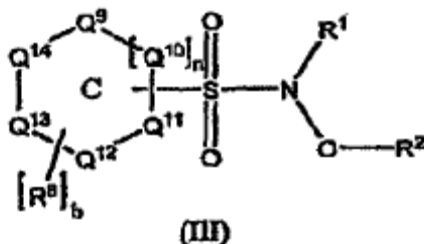
20 y donde dicho heterocicloalquilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados de entre halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo y -OS(O)₂-alquilo;

25 C es un anillo heteroaromático que contiene restos anulares Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴, que se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en C, CH, N, NR¹⁰, O y S, con la condición de que al menos uno de Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ sea N, NR¹⁰, O y S; y

R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo;

30 para su uso en un método de modulación *in vivo* de los niveles de nitroxilo, de tratamiento de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo, de tratamiento de una enfermedad o afección cardiovascular, o de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

35 También se describen métodos, incluyendo un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo, que comprende administrar, a un individuo en necesidad de ello, una *N*-hidroxilsulfonamida que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El método comprende administrar al individuo un compuesto de la fórmula (III):



40 en la que R¹ es H; R² es H; n es un número entero de 0 a 2; b es un número entero de 0 a 4; C es un anillo heteroaromático que contiene los restos anulares Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ que se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en C, CH, N, NR¹⁰, O y S; y R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo. La presente invención también proporciona algunos compuestos de fórmula (III) en sí y composiciones farmacéuticas que comprenden algunos compuestos de fórmula (III), composiciones farmacéuticas que son adaptables a la inyección intravenosa. También se describen kits que comprenden los compuestos de fórmula (III) e instrucciones de uso.

Breve descripción de las figuras

50 La Fig. 1 representa el análisis de espacio de cabeza del óxido nitroso de compuestos ensayados como donantes de nitroxilo en comparación con el análisis de espacio de cabeza del óxido nitroso de la sal de Angeli (SA) donante de nitroxilo. El óxido nitroso (N₂O) es el producto de la dimerización del nitroxilo (HNO) y, por lo tanto, es indicativo de si un compuesto es donante de nitroxilo en las condiciones del ensayo.

55

Descripción detallada de la invención*Definiciones*

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

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

10 "Aralquilo" se refiere a un resto en el que un resto arilo está unido a la estructura precursora a través de un resto de alquilo. Los ejemplos incluyen bencilo (-CH₂-Ph) y fenetilo (-CH₂CH₂Ph), y similares.

15 "Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un resto cicloalquilo en el que de uno a cuatro de los carbonos están reemplazados por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de heterociclos cuyos radicales son grupos heterociclilo incluyen tetrahidropirano, morfolina, pirrolidina, piperidina, tiazolidina, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahidrofurano y similares. Un ejemplo específico de un resto heterociclilo es tetrahidropiran-2-ilo.

20 Un ejemplo particular de un heterocicloalquilo sustituido es *N*-metilpiperazino. Los grupos cicloalquilo tienen, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono anulares, preferentemente, de 1 a 12 átomos de carbono anulares, y más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono anulares.

25 "Alquilo" se refiere a estructuras lineales de hidrocarburos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. Se abarcan los grupos alquilo de menos átomos de carbono, tales como los denominados grupos "alquilo inferior", que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo" también se refiere a estructuras ramificadas de hidrocarburos que tienen de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono y más preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Para cualquier uso del término "alquilo", a menos que se indique claramente lo contrario, se pretenden abarcar todas las variaciones de los grupos alquilo desvelados en el presente documento, medidas por el número de átomos de carbono, como si se enumeraran de manera explícita e individual todos y cada uno de los grupos alquilo para cada uso del término. Por ejemplo, cuando un grupo tal como R³ puede ser un "alquilo", pretende significar un alquilo C₁-C₂₀ o un alquilo C₁-C₁₂ o un alquilo C₁-C₈ o un alquilo inferior o un alquilo C₂-C₂₀ o un alquilo C₃-C₁₂ o un alquilo C₃-C₈. Esto mismo es cierto para otros grupos que figuran en el presente documento, que pueden incluir grupos de otras definiciones, donde se enumera un cierto número de átomos en la definición. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende englobar a todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *t*-butilo; "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *t*-butilo, *n*-heptilo, octilo, y similares. Alquilo también se usa en el presente documento para indicar un resto alquilo como parte de un grupo funcional mayor y, cuando se usa así, se toma junto con otros átomos para formar otro grupo funcional. Por ejemplo, la referencia a -C(O)Oalquilo pretende significar un grupo éster funcional, donde la parte alquilo del resto puede ser cualquier grupo alquilo, y proporcionado solamente a modo de ejemplo, el grupo funcional -C(O)-OCH₃, y similares. Otro ejemplo de grupo alquilo como parte de una estructura mayor incluye el resto -NHC(O)alquilC(O)OH que, por ejemplo, puede ser NHC(O)CH₂CH₂C(O)OH cuando alquilo es -CH₂CH₂-. Se entiende que "alqueniilo" se refiere a un grupo de 2 o más átomos de carbono, tal como de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación de alqueniilo. Los ejemplos de un grupo alqueniilo incluyen -C=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃ y -CH₂CH=CH-CH=CH₂. "Alquinilo" se refiere a grupo alquinilo que tiene preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación alquinilo, tales como el resto -CCH.

50 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo y -OS(O)₂-alquilo.

55 "Halo" se refiere a flúor, cloruro, bromo o yodo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a grupos -SO₂alquilo.

60 "*N*-hidroxilsulfonamidilo" se refiere a -S(O)₂NROH, donde R es H o alquilo.

"Perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde cada H del hidrocarburo está reemplazado por F. Los ejemplos de grupos perhalo incluyen -CF₃ y -CF₂CF₃.

65 "Arilo" pretende significar un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático. Un grupo arilo es preferentemente un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre O, N o S; un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros bicíclico (es decir, el

sistema de anillo tiene 9 o 10 átomos anulares), que contiene de 0 a 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre O, N o S; o un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 13 o 14 miembros tricíclico (es decir, el sistema de anillo tiene 13 o 14 átomos anulares), que contiene de 0 a 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre O, N o S. Los ejemplos de grupos cuyos radicales son grupos arilo incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno (-O-alquilo). Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno, el grupo también se puede denominar grupo cicloalcoxi. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Un "perhaloalcoxi" pretende significar un grupo perhaloalquilo unido a las estructuras precursora a través de un oxígeno, tal como el resto -O-CF₃.

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

"Alquilsulfanilo" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de azufre (-S-alquilo) y se refiere a grupos -S-alquilo. Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura precursora mediante un átomo de azufre, el grupo también se puede denominar grupo cicloalquilsulfanilo. A modo de ejemplo, alquilsulfanilo incluye -S-CH(CH₃), -S-CH₂CH₃ y similares.

"Alquilsulfinilo" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un resto S(O) y se refiere a grupos -S(O)alquilo. A modo de ejemplo, alquilsulfinilo incluye los restos -S(O)CH(CH₃), -S(O)CH₃, y similares.

"Ariulsulfinilo" se refiere a un grupo arilo que está conectado a la estructura precursora a través de un resto S(O) que, a modo de ejemplo, incluye el resto -S(O)Ph.

"Dialquilamino" se refiere al grupo -NR₂, donde cada R es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ y N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₃).

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en el presente documento, sales que pueden derivar de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, solamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Por consiguiente, se puede preparar una sal a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, 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 no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil- o *N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-aminas de alquilo inferior) tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alquil inferior-*N*-(hidroxialquil inferior)-aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; *N*-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. También se puede preparar una sal a partir de un compuesto de fórmula (III) desvelada en el presente documento que tenga un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido inorgánico u orgánico 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.

A menos que se indique claramente lo contrario, "un individuo", como se usa en el presente documento, pretende significar un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, un ser humano.

La expresión "cantidad eficaz" pretende significar dicha cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, en combinación con sus parámetros de eficacia y toxicidad, así como en base a los conocimientos del experto en la materia debe ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para la obtención de un resultado beneficioso o deseado, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, la inhibición y/o la supresión de la aparición y/o del desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo o la reducción de la gravedad de dicha enfermedad o afección, tal como la reducción del número y/o de la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o afección; el aumento de la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad o afección; la disminución de la dosis de otros fármacos necesarios para tratar la enfermedad o afección; la mejora del efecto de otro fármaco que un individuo está tomando para la enfermedad o afección; y la prolongación de la supervivencia de los individuos que padecen la enfermedad o afección. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad o afección cardiovascular, que incluye, pero sin limitación, obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina de pecho, ataque al corazón, infarto de miocardio, hipertensión arterial, miocardiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de las válvulas del corazón, insuficiencia cardíaca, incluyendo, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca congestiva tal como insuficiencia cardíaca congestiva aguda e insuficiencia cardíaca aguda descompensada. Los síntomas relacionados que se pueden aliviar mediante los métodos del presente documento incluyen dificultad para respirar, fatiga, tobillos o piernas hinchadas, angina de pecho, pérdida del apetito, aumento o pérdida de peso, asociados con las enfermedades o los trastornos mencionados anteriormente. La enfermedad o afección puede implicar la lesión por isquemia/reperfusión.

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

Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad o afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección, y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo que carece de este o estos factores de riesgo.

"Nitroxilo" se refiere a la especie HNO.

Como se usa en el presente documento, un compuesto es un "donante de nitroxilo" si dona nitroxilo en condiciones fisiológicas. Como se usa en el presente documento, los donantes de nitroxilo de la invención se pueden denominar alternativamente "un compuesto" o "el compuesto". Preferentemente, el donante de nitroxilo es capaz de donar una cantidad eficaz de nitroxilo *in vivo* y tiene un perfil de seguridad que indica que el compuesto sería tolerado por un individuo en la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico. Cualquier experto habitual en la materia sería capaz de determinar la seguridad de la administración de determinados compuestos y dosis a sujetos vivos. Cualquier experto en la materia también puede determinar si un compuesto es un donante de nitroxilo mediante la evaluación de si libera HNO en condiciones fisiológicas. La donación de nitroxilo de los compuestos se puede comprobar fácilmente con experimentos de rutina. Aunque no es práctico medir directamente si se dona nitroxilo, se aceptan varios ensayos para determinar si un compuesto dona nitroxilo. Por ejemplo, se puede disponer el compuesto de interés en solución, por ejemplo, en agua, en un recipiente cerrado herméticamente. Tras transcurrir un tiempo suficiente para la disociación, por ejemplo, de varios minutos a varias horas, se retira el gas del espacio de cabeza y se analiza para determinar su composición, tal como mediante cromatografía de gases y/o espectroscopia de masas. Si se forma N₂O gaseoso (que se produce por la dimerización de HNO), el ensayo es positivo para la donación de nitroxilo y el compuesto es un donante de nitroxilo. El nivel de capacidad de la donación de nitroxilo se puede expresar como un porcentaje del máximo teórico de un compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo" pretende significar un compuesto que dona el 40 % o más o 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En una variación, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 60 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 70 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 80 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 90 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación más, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente un 70 % y aproximadamente un 90 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación más, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente un 85 % y aproximadamente un 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En otra variación más, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente un 90 % y aproximadamente un 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos que donan menos del 40 % o menos del 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo siguen siendo donantes de nitroxilo, y se pueden usar en la invención desvelada en el presente documento. Un compuesto que dona menos del 50 % de la cantidad teórica de nitroxilo se puede usar en los métodos descritos, y puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con los compuestos que donan un nivel significativo de nitroxilo. La donación de nitroxilo también se puede detectar mediante la exposición del compuesto de ensayo a metmioglobina (Mb³⁺). El nitroxilo reacciona con la Mb³⁺ para formar un complejo Mb²⁺-

NO, que se puede detectar por los cambios en el espectro ultravioleta/visible o por Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE). El complejo Mb^{2+} -NO tiene una señal de RPE centrada en torno a un valor g de aproximadamente 2. Por otra parte, el óxido nítrico reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo Mb^{3+} -NO que no da señal en la RPE. Por consiguiente, si el compuesto candidato reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo detectable mediante métodos comunes tales como ultravioleta/visible o de RPE, entonces el ensayo es positivo para la donación de nitroxilo. Los ensayos de la donación de nitroxilo se pueden realizar a un pH fisiológicamente relevante.

Un "agente inotrópico positivo", como se usa en el presente documento, es un agente que provoca un aumento en la función contráctil del miocardio. Dicho agente incluye un agonista del receptor beta-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de la fosfodiesterasa y sensibilizadores del calcio. Los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. También se engloban los análogos y derivados de dichos compuestos. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 4.663.351 describe un profármaco de dobutamina que se puede administrar por vía oral. Cualquier experto habitual en la materia sería capaz de determinar si un compuesto es capaz de causar efectos inotrópicos positivos, y también otros compuestos agonistas beta adicionales. En realizaciones particulares, el agonista de los receptores beta es selectivo del receptor beta-1. Sin embargo, en otras realizaciones, el agonista beta es selectivo del receptor beta-2, o no es selectivo de ningún receptor en particular.

La expresión enfermedades o afecciones que son "sensibles a la terapia con nitroxilo" pretende significar cualquier enfermedad o afección en la que la administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la enfermedad o afección, como estas expresiones se definen en el presente documento. Una enfermedad o afección cuyos síntomas son suprimidos o disminuidos tras la administración de los donantes de nitroxilo es una enfermedad o afección sensible a la terapia con nitroxilo. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones que son sensibles a la terapia con nitroxilo incluyen obstrucciones coronarias, enfermedad arterial coronaria (CAD), angina de pecho, ataque al corazón, infarto de miocardio, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardiaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardiaca, enfermedad valvular del corazón, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de la válvula del corazón, insuficiencia cardiaca, incluyendo pero sin limitación, insuficiencia cardiaca congestiva tal como insuficiencia cardiaca congestiva aguda e insuficiencia cardiaca aguda descompensada. También se engloban otras enfermedades o afecciones cardiovasculares, como las enfermedades o afecciones que implican la lesión por isquemia/reperfusión.

Compuestos de N-Hidroxisulfonamida

Los compuestos de fórmula (III) como los descritos en el presente documento incluyen N-hidroxisulfonamidas que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas. Preferentemente, los compuestos donan predominantemente nitroxilo en condiciones fisiológicas, lo que significa que un compuesto que dona tanto nitroxilo como óxido nítrico en condiciones fisiológicas dona más nitroxilo que óxido nítrico. Preferentemente, los compuestos para su uso en el presente documento no donan niveles significativos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. Lo más preferentemente, los compuestos para su uso en el presente documento donan niveles significativos de nitroxilo en condiciones fisiológicas.

En una realización, el compuesto donante de nitroxilo para su uso de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 es H; R^2 es H, aralquilo o heterociclilo; n es un número entero de 0 a 1; b es un número entero de 0 a 4; C es un anillo heteroaromático que contiene los restos anulares Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} y Q^{14} que se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en C, CH, N, NR^{10} , O y S, con la condición de que al menos uno de Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} y Q^{14} sea N, NR^{10} , O o S; cada R^8 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halo, alquilsulfonilo, N-hidroxisulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfino, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)Oalquilo$, $NHC(O)alquiloC(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)alquiloC(O)alquilo$, $NHC(O)alquenoilC(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, $OalquiloC(O)Oalquilo$, $NHC(O)alquilo$, $C(=N-OH)NH_2$, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfino; y R^{10} es H, alquilo, acilo o sulfonilo.

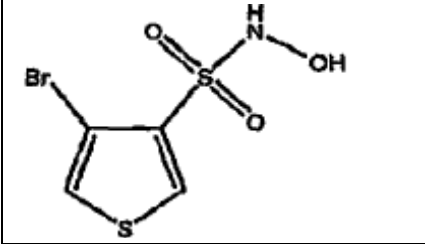
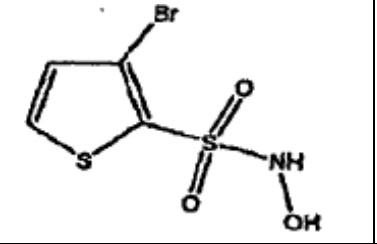
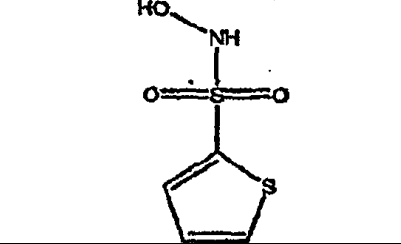
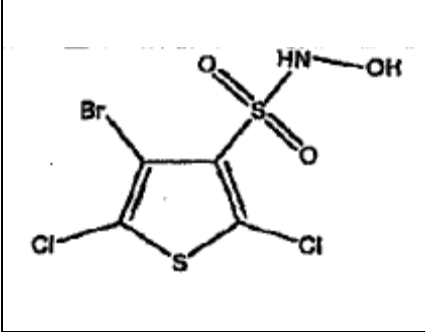
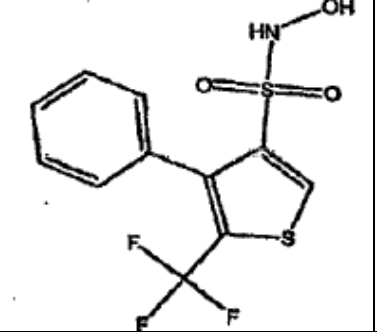
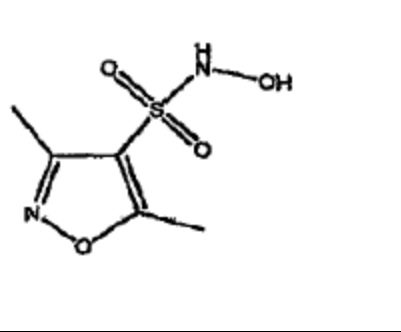
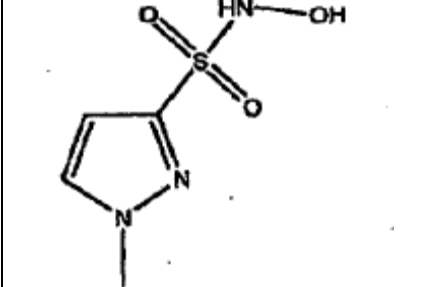
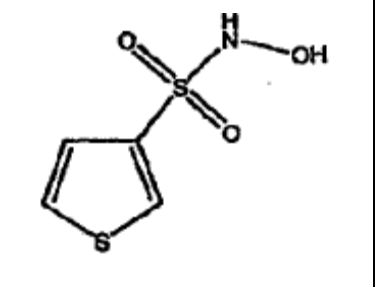
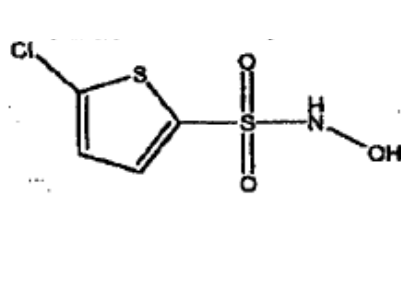
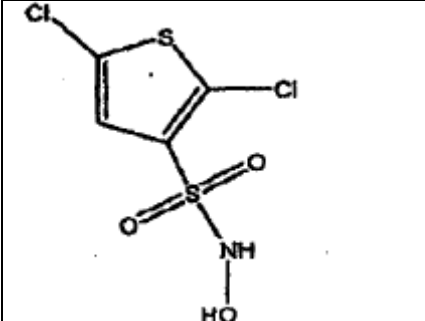
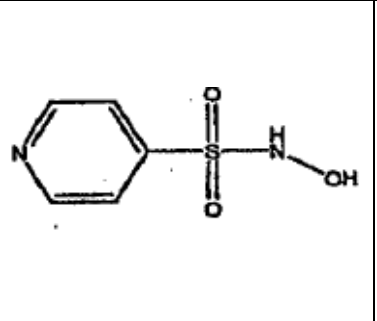
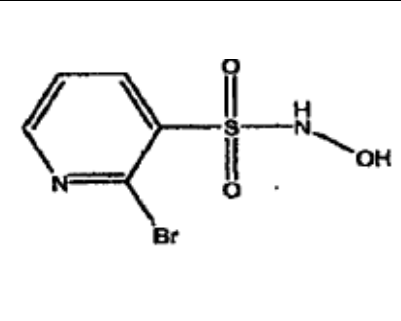
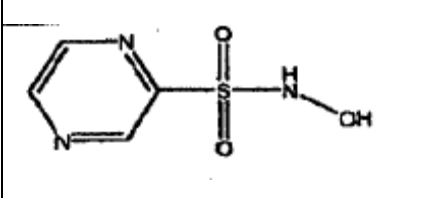
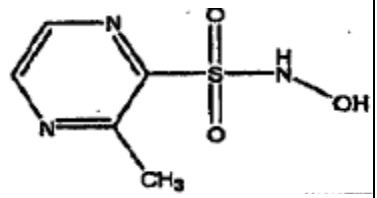
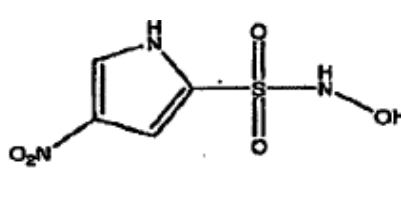
En una variación, el compuesto es de fórmula (III) y cada R^8 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en Cl, F, I, Br, SC_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , CH_3 , NO_2 , fenilo, CN, OCH_3 , OCF_3 , t-Bu O-/Pr, 4-nitrofenilo (OPh₄-NO₂), propano-2-tiilo ($SCH(CH_3)_2$), propano-2-sulfino ($S(O)CH(CH_3)_2$), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanil-fonilsulfanilo y fenilsulfino. En otra variación, el compuesto es de fórmula (III) y cada R^8 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en F, Br, Cl, CF_3 , fenilo, metilo, SO_2NHOH , morfolino, piperidino, 4-metil-piperazino.

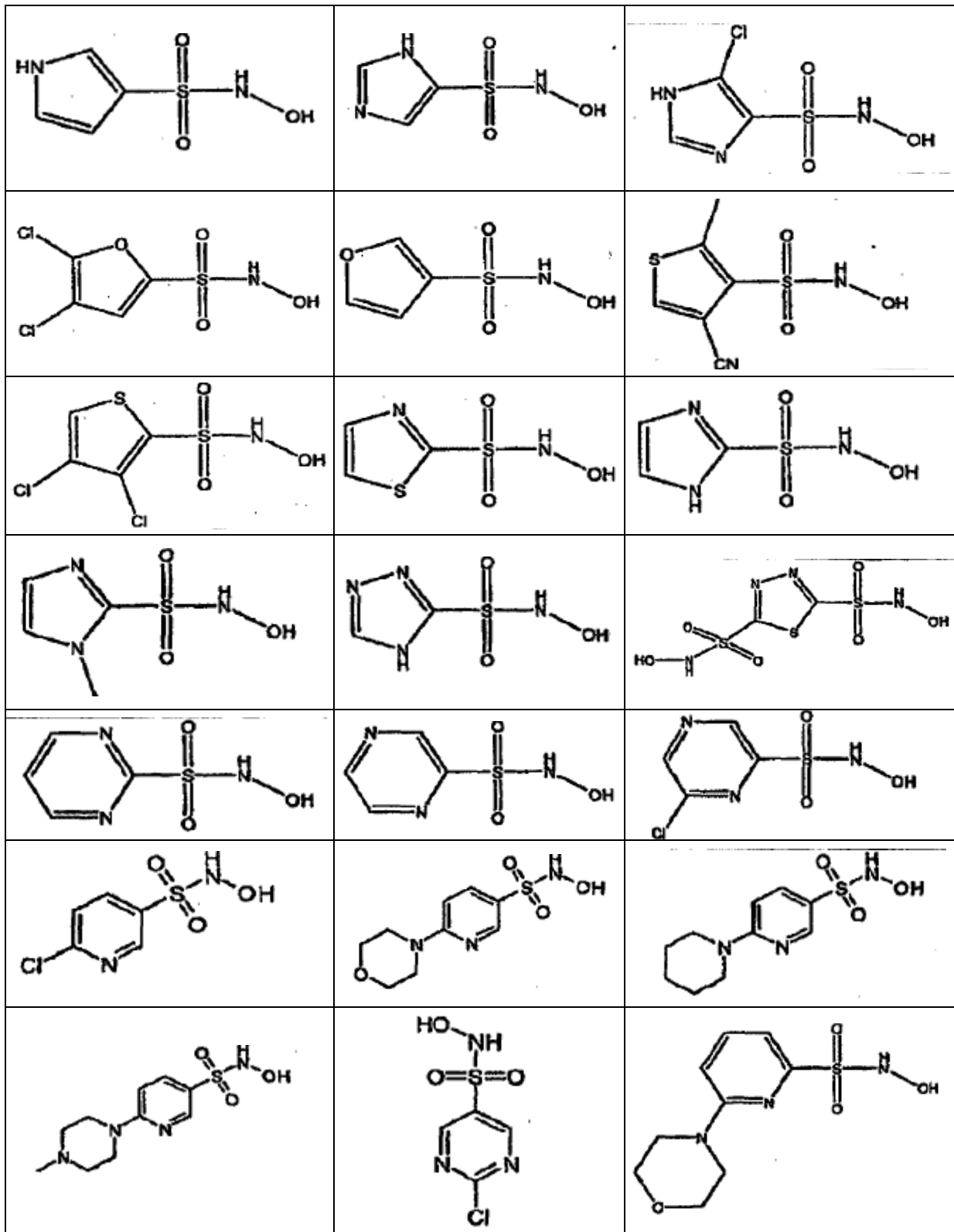
Para cualquiera de las variaciones descritas para la fórmula (III), se incluyen las variaciones de fórmula (III) donde R^1 es H y R^2 es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. Preferentemente, R^2 es H. En una variación, n es 0 y C es un tiofeno o isoxazol o pirazol o pirrol o imidazol o furano o tiazol o triazol o N-metilimidazol o tiadiazol. En otra variación, n es 0 y

C es un tiofeno o isoxazol o pirazol o pirrol o imidazol o furano o tiazol o triazol o *N*-metilimidazol o tiadiazol y bien (1) b es 1 y R⁸ es bien un halo (tal como Cl o Br), nitro, alquilo (tal como metilo), ciano; o (2) b es 2 y cada R⁸ es un grupo halo. En una variación, n es 1 y C es a pirimidina o pirazina o piridina. En una variación, n es 1 y C es una pirimidina o pirazina o piridina, y b es bien 0 o 1, y donde R⁸ es halo o heterociclilo si b es 1. En una variación, n es 1 y C es una pirimidina o pirazina o piridina, b es 1, y III es cloro o morfolino o piperidino o *N*-metilpiperizino. En una variación, C es tiofeno y b es 1. En una variación, C es tiofeno, b es 1 y R⁸ es halo. En una variación, C es tiofeno y b es 0.

Los compuestos representativos de fórmula (III) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 3.

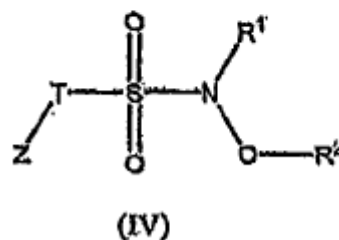
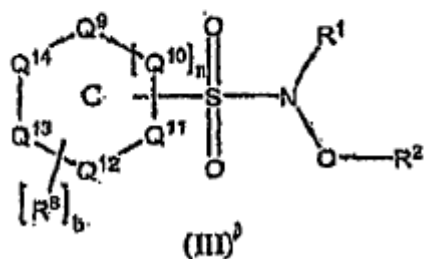
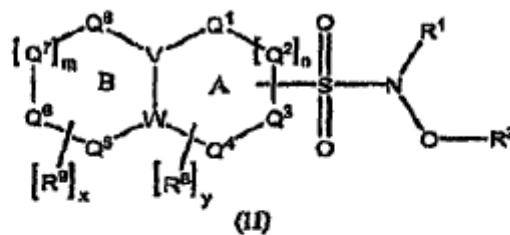
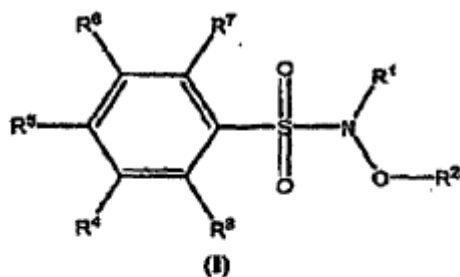
Tabla 3. Compuestos representativos de fórmula (III)



Compuestos para su uso en los métodos

- 5 Los métodos descritos emplean *N*-hidroxisulfonamidas que donan una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas. Cualquiera de los métodos puede emplear un compuesto de *N*-hidroxilsulfonamida descrito anteriormente en el apartado de "Compuestos de *N*-hidroxisulfonamida". Los métodos también pueden emplear otras *N*-hidroxisulfonamidas que donen una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas, incluyendo las descritas con las fórmulas (I), (II), (III)' y (IV) que figuran a continuación:



donde R¹ es H; R² es H; m y n son, de manera independiente, un número entero de 0 a 2; x y b son, de manera independiente, un número entero de 0 a 4; y es un número entero de 0 a 3; T es un alquilo o alquilo sustituido; Z es un grupo aceptor de electrones; R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que

5 consiste en H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfinilo, con la condición de que: (1) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sea distinto de H; cada R⁸ y R⁹ se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halo,

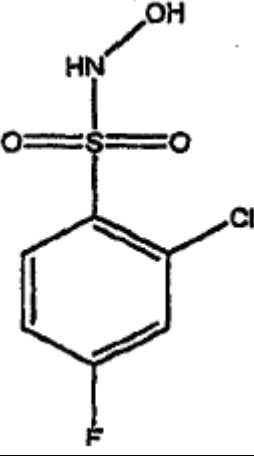
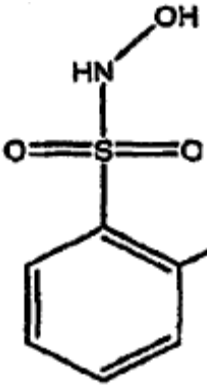
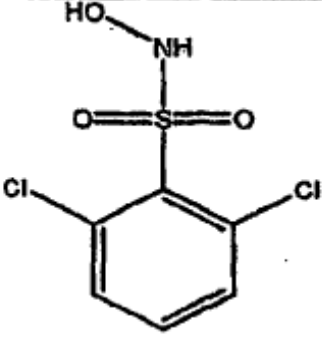
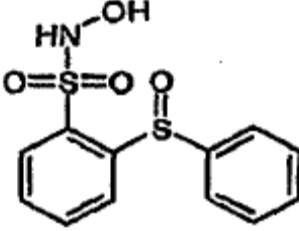
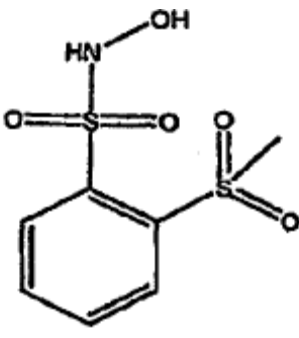
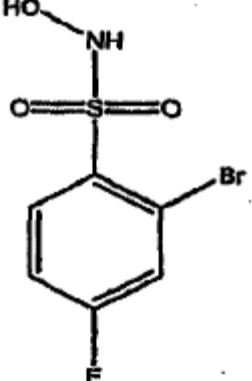
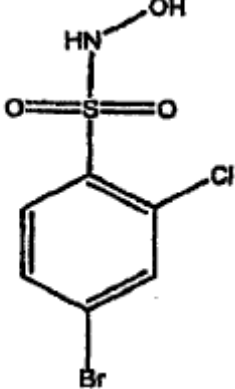
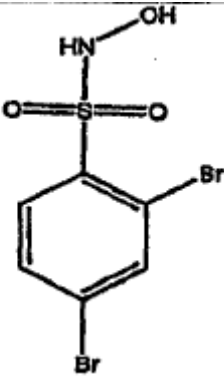
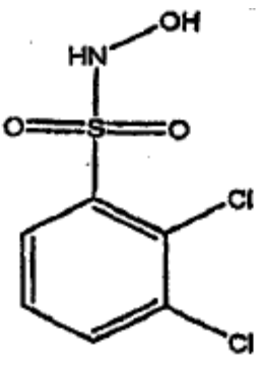
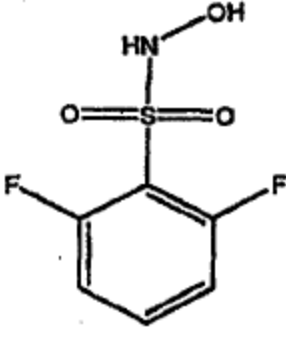
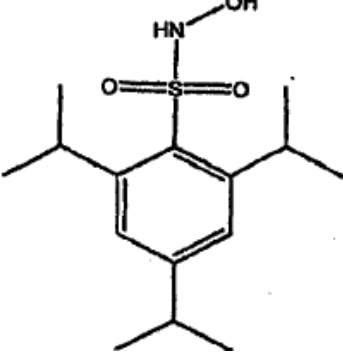
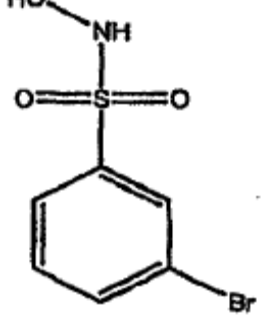
10 alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquimio, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquilo, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquilo, NHC(O)alquenilC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquilo; NHC(O)alquilo, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfinilo; A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo aromático o heteroaromático, que contiene los restos anulares Q¹, Q², Q³ y Q⁴, que se toman junto con los carbonos de las posiciones a y a' para formar el anillo A; B es un cicloalquilo, anillo

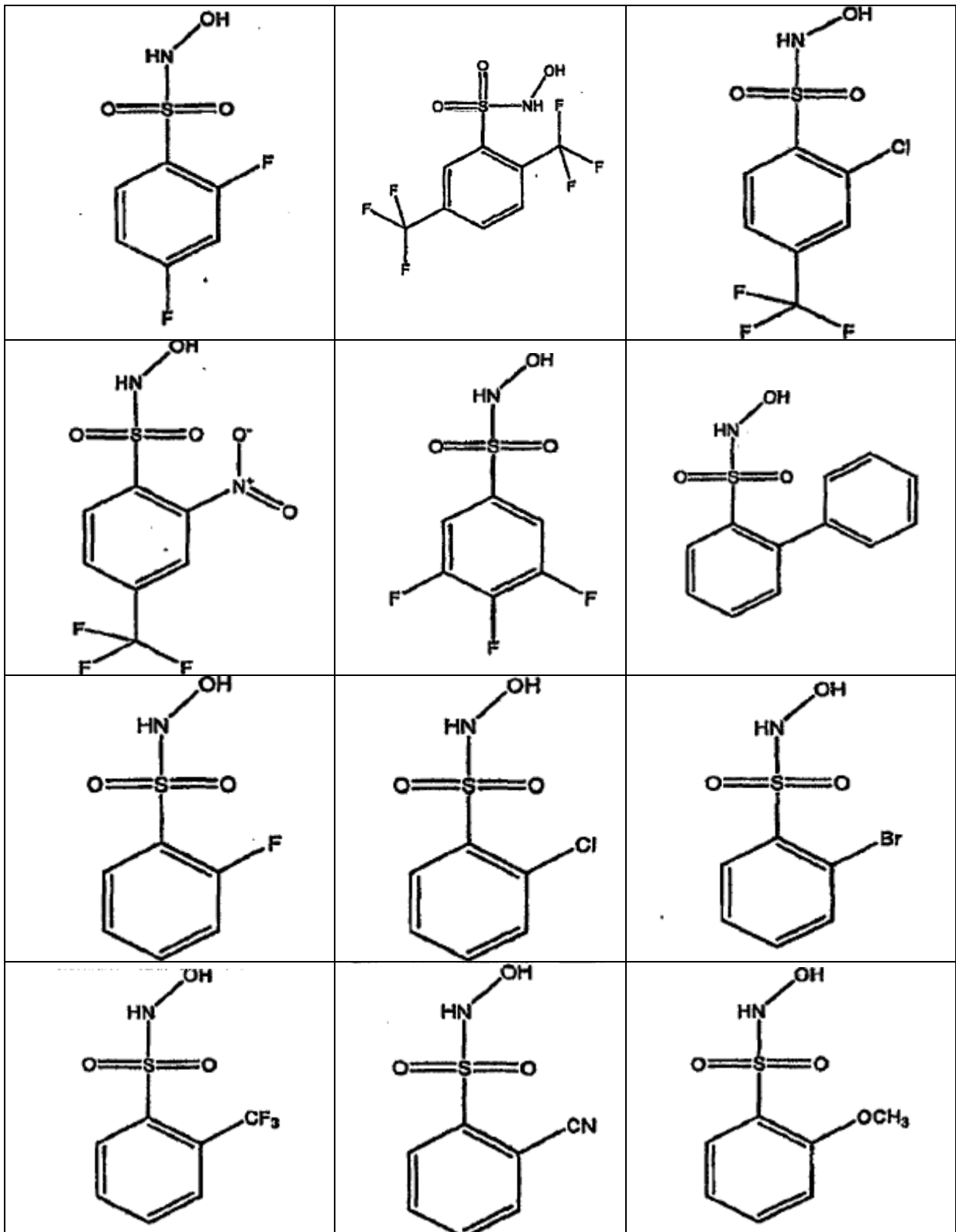
15 heterocicloalquilo aromático o heteroaromático que contiene los restos anulares Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸, que se toman junto con los carbonos de las posiciones a y a' para formar el anillo B; Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S; C es un anillo heteroaromático que contiene los restos anulares Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ que se seleccionan, de manera independiente, del grupo

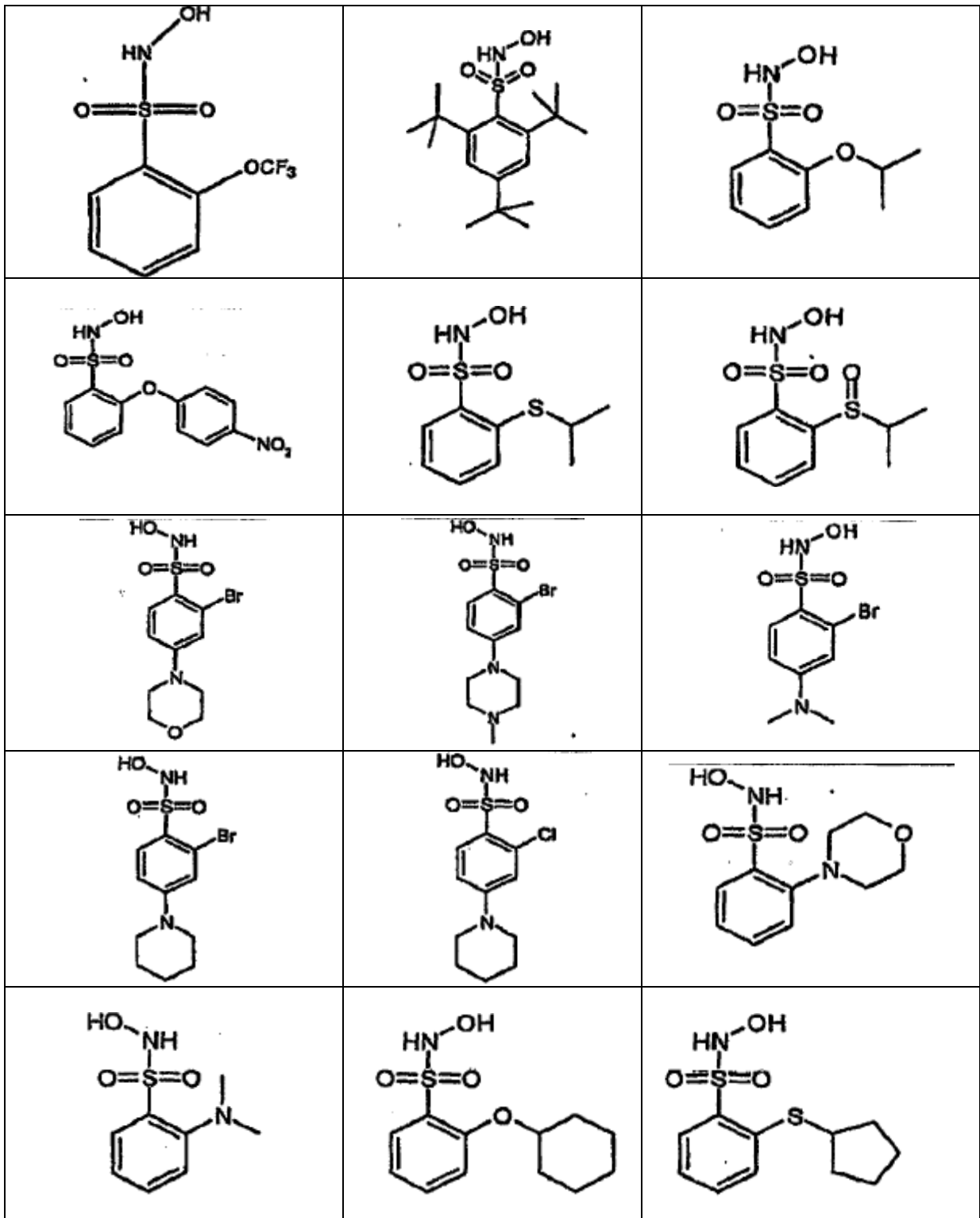
20 que consiste en C, CH, N, NR¹⁰, O y S; y R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo, donde dicho "heterocicloalquilo sustituido" y "ariloxi sustituido" son como se han definido anteriormente en la fórmula (III).

Cualquiera de los métodos también puede utilizar cualquiera de los compuestos de *N*-hidroxilsulfonamida específicos enumerados en las Tablas 1, 2 o 4;

Tabla 1. Compuestos representativos de fórmula (I):

 <p>Chemical structure of 4-fluoro-2-chlorophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a fluorine atom at the 4-position.</p>	 <p>Chemical structure of 2-iodophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and an iodine atom at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of 2,6-dichlorophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and chlorine atoms at the 2 and 6 positions.</p>
 <p>Chemical structure of 2-benzoylphenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and a benzoyl group (-C(=O)Ph) at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of 2-acetylphenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and an acetyl group (-C(=O)CH₃) at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of 2-bromo-4-fluorophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position, a bromine atom at the 2-position, and a fluorine atom at the 4-position.</p>
 <p>Chemical structure of 2-chloro-4-bromophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a bromine atom at the 4-position.</p>	 <p>Chemical structure of 2,4-dibromophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and bromine atoms at the 2 and 4 positions.</p>	 <p>Chemical structure of 2,3-dichlorophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and chlorine atoms at the 2 and 3 positions.</p>
 <p>Chemical structure of 2,6-difluorophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and fluorine atoms at the 2 and 6 positions.</p>	 <p>Chemical structure of 2,4,6-triisopropylphenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and isopropyl groups at the 2, 4, and 6 positions.</p>	 <p>Chemical structure of 3-bromophenylsulfonamide hydroxide. It consists of a benzene ring with a sulfonamide hydroxide group (-SO₂NH-OH) at the 1-position and a bromine atom at the 3-position.</p>





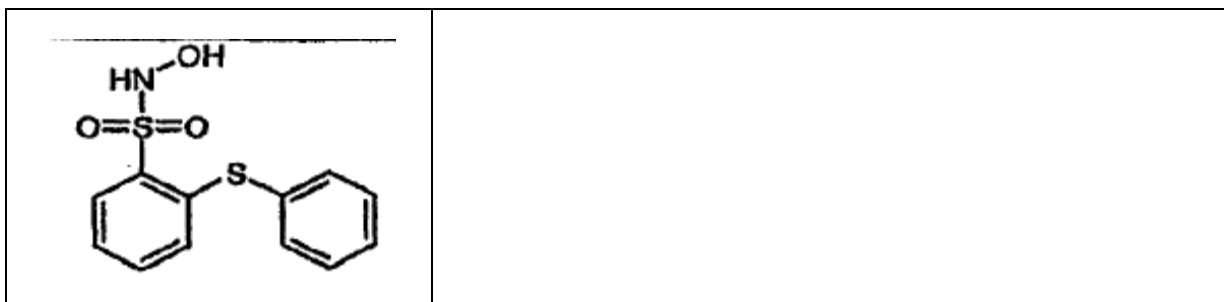


Tabla 2. Compuestos representativos de fórmula (II):

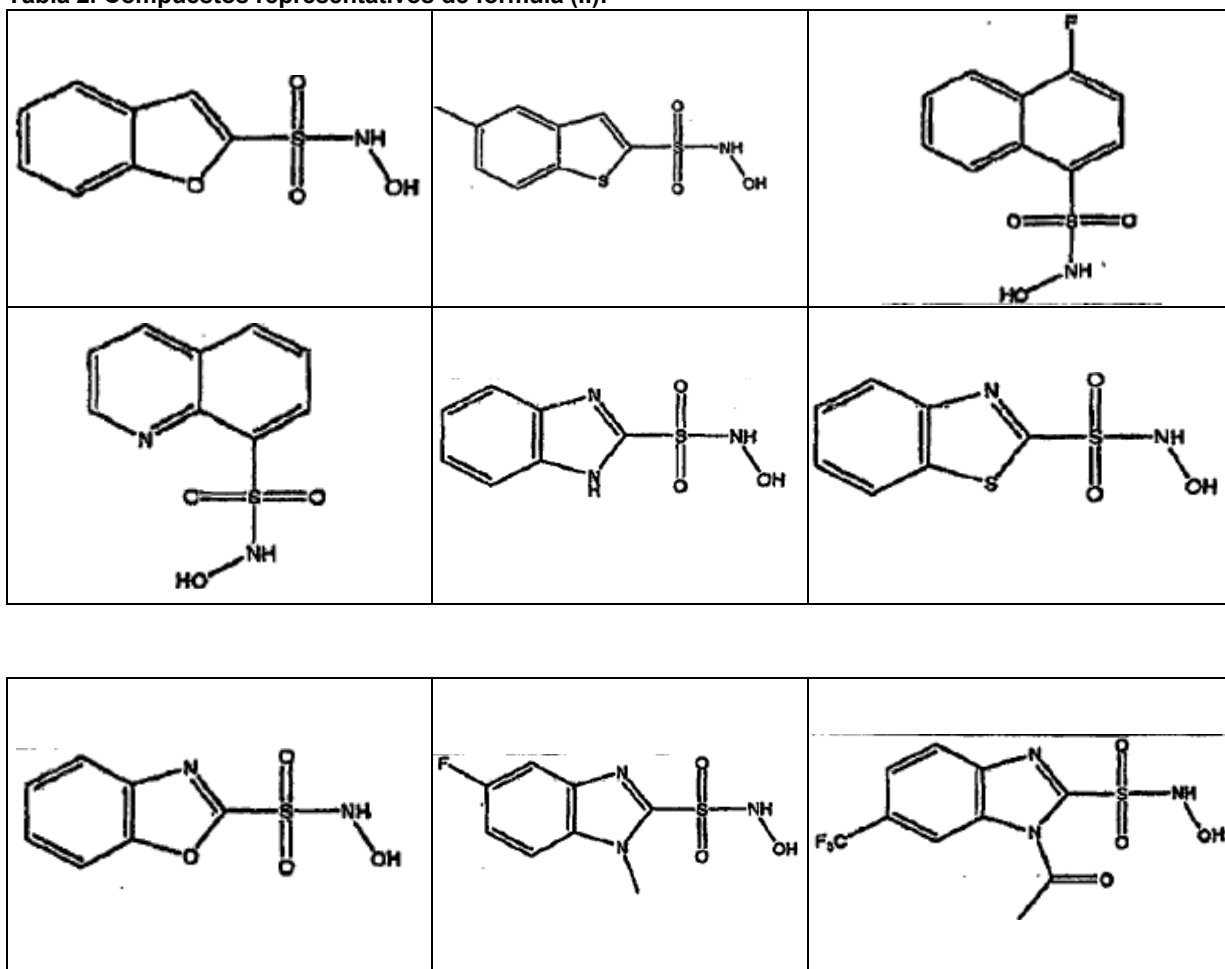
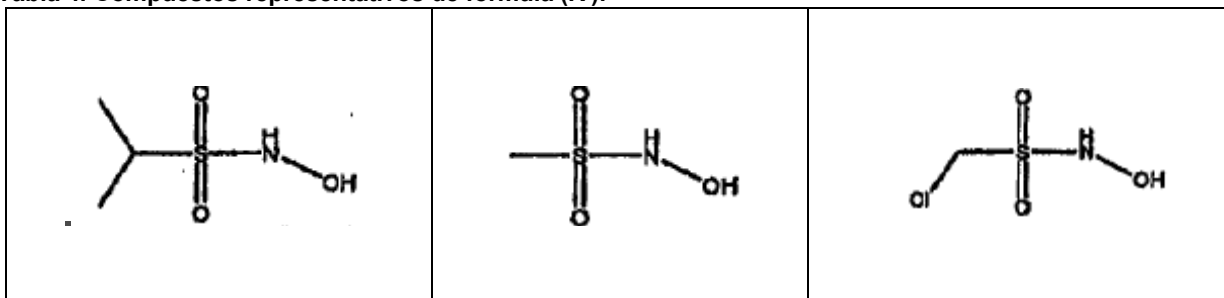
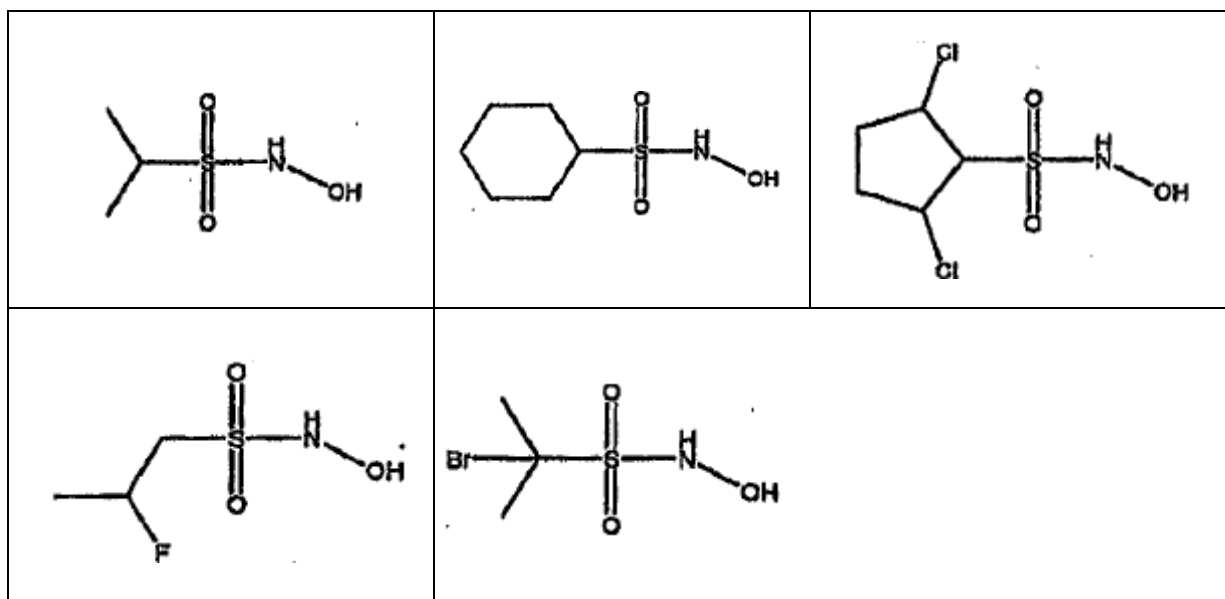


Tabla 4. Compuestos representativos de fórmula (IV):

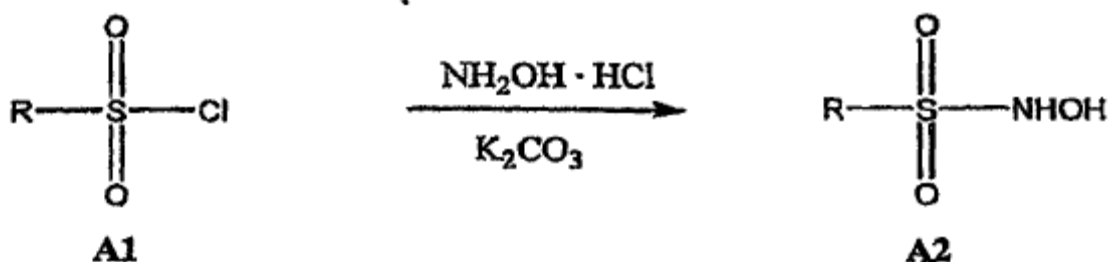




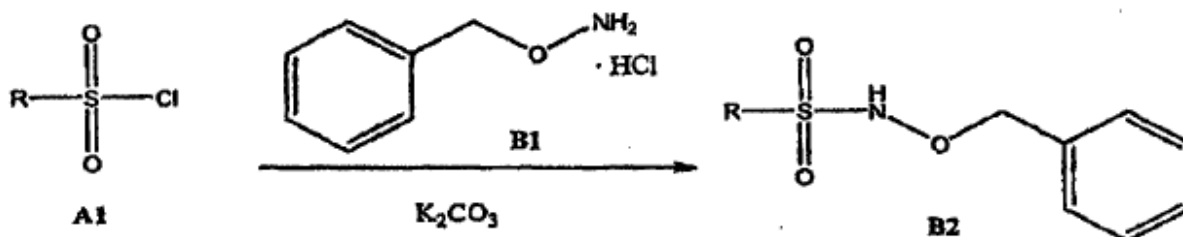
Para cualquiera de los compuestos de fórmula (III) u otros compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento, la recitación o representación del compuesto precursor pretende significar e incluir todas las sales, los solvatos, hidratos o polimorfos del mismo, cuando sea aplicable. Como tales, todas las sales, tales como las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, hidratos y polimorfos de un compuesto están incluidos en la invención y se describen en el presente documento como si todas y cada una de las sales, los solvatos, hidratos y polimorfos se enumeraran específica e individualmente.

Para todos los compuestos desvelados en el presente documento, en su caso, debido a la presencia de un estereocentro, el compuesto pretende abarcar todos los posibles estereoisómeros del compuesto representado o descrito. Las composiciones que comprenden un compuesto con al menos un estereocentro también están incluidas en la invención, e incluyen las mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. La totalidad de dichas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento como si todas y cada una de las formas isoméricas se enumeraran específica e individualmente. Los compuestos del presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) donde la rotación de los enlaces ser restringe en torno a ese enlace en particular, por ejemplo, la restricción como consecuencia de la presencia de un anillo o un doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* también se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos del presente documento también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en dichos casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, a pesar de que solo se pueda representar una sola forma tautomérica. También se incluyen las composiciones de compuesto sustancialmente puro. Una composición de compuesto sustancialmente puro significa que la composición no contiene más del 25 %, o no más del 15 %, o no más del 10 %, o no más del 5 %, o no más del 3 % de impurezas, o no más del 1 % de impurezas, tal como un compuesto biológicamente activo diferente, que puede incluir una forma estereoquímica diferente del compuesto si la composición contiene un solo isómero sustancialmente puro.

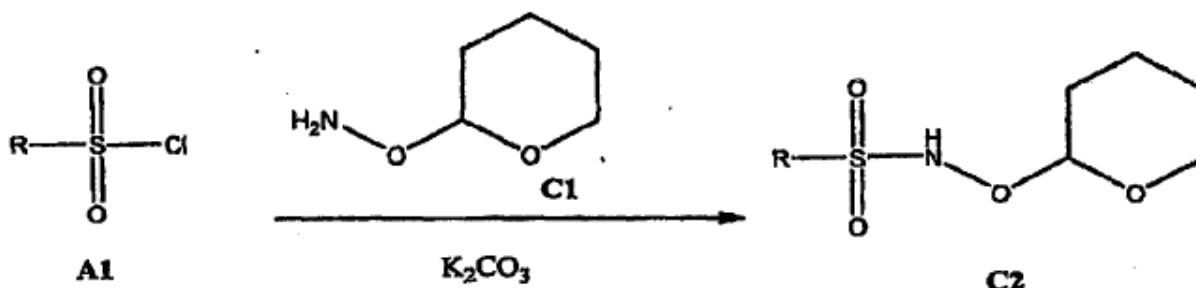
Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos en los Esquemas de A-C o mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida para las reacciones bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se pueden obtener en proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich. Otros se pueden preparar mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos que se describen en textos de referencia convencionales tales como "March's Advanced Organic Chemistry", (John Wiley and Sons) y "Larock's Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers Tune.).

Esquema A. Síntesis general de *N*-hidroxisulfonamidas

En el Esquema A, se enfría hasta 0 °C una solución de clorhidrato de hidroxilamina en agua. Se añade gota a gota una solución de carbonato de potasio en agua, manteniendo la temperatura interna de la reacción entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 15 °C. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 minutos, tras lo que se añaden tetrahidrofurano (THF) y metanol (MeOH). Se añade el compuesto **A1** (donde **R** es un grupo alquilo, arilo o heterociclilo) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo por cromatografía en capa fina (TLC). Se concentra la suspensión resultante para eliminar cualquier compuesto volátil y se extrae la suspensión acuosa con éter dietílico. Se seca la porción orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío, dando la *N*-hidroxisulfonamida **A2** en bruto. La purificación se puede realizar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía, filtración, cristalización y similares.

Esquema B. Síntesis general de *N*-benciloxisulfonamidas intermedias

Las *N*-benciloxisulfonamidas son productos químicos intermedios que se usan como *N*-hidroxisulfonamidas protegidas para la modificación adicional del resto **R** del compuesto **B2**. En el Esquema B, se añade una suspensión de clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina **B1** en metanol y agua a una solución enfriada de carbonato de potasio en agua, manteniendo la temperatura interna de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 minutos, tras lo que se añaden THF y **A1** (donde **R** es un grupo alquilo, arilo o heterociclilo). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo por TLC. Se concentra la suspensión resultante al vacío para eliminar cualquier compuesto volátil y se extrae la suspensión acuosa con éter dietílico. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío, produciendo el compuesto **B2** diana en bruto. La purificación se puede realizar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía, filtración, cristalización y similares. El producto de reacción **B2** se puede desproteger mediante la eliminación del grupo bencilo. Por ejemplo, se puede añadir una suspensión de paladio al 10 % sobre carbón vegetal a una suspensión de **B2** en metanol. Se agita la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción a través de papel de microfibras de vidrio. Se concentra el filtrado resultante al vacío y el residuo se purifica mediante métodos convencionales, produciendo la correspondiente *N*-hidroxisulfonamida.

Esquema C. Síntesis general de *N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)sulfonamidas intermedias

35

Las *N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)sulfonamidas son productos químicos intermedios que se usan como *N*-hidroxisulfonamidas protegidas para las modificaciones adicionales del resto R del compuesto **C2**. En el Esquema C, a una solución de **C1** en agua a 0 °C, se añade una solución de carbonato de potasio en agua gota a gota, manteniendo la temperatura interna de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C. Tras aproximadamente 15 minutos, se añaden metanol y THF gota a gota, seguidos de **A1** en porciones. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo por TLC. Se concentra la suspensión resultante para eliminar cualquier compuesto volátil y se extrae la suspensión acuosa con éter dietílico. Se seca la porción orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío, produciendo el compuesto diana **C2** en bruto. La purificación se puede realizar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía, filtración, cristalización y similares. La desprotección de **C2** para producir la correspondiente *N*-hidroxilsulfonamida se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Los ejemplos concretos de los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos generales de síntesis de los Esquemas de A-C se encuentran en los Ejemplos 1-3.

15 *Métodos de uso de los compuestos y las composiciones*

Los compuestos y las composiciones del presente documento se pueden usar para tratar y/o prevenir la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo.

20 La invención se refiere a métodos para la administración a un individuo (incluyendo un individuo identificado como en necesidad de dicho tratamiento) de una cantidad eficaz de un compuesto para producir un efecto deseado. La identificación de un sujeto en necesidad de dicho tratamiento puede depender de la opinión un médico, personal clínico, personal de respuesta de emergencia u otro profesional de atención sanitaria, y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un ensayo o método de diagnóstico).

25 Una realización se refiere a un método de modulación (incluyendo el aumento) *in vivo* de los niveles de nitroxilo en un individuo en necesidad de ello, comprendiendo el método la administración al individuo de un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un individuo está en necesidad de la modulación del nitroxilo si tiene o se sospecha que tiene, o está en riesgo de tener o desarrollar una enfermedad o afección que responde a la terapia con nitroxilo.

30 Las enfermedades o afecciones relevantes en particular incluyen enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca o afecciones y enfermedades o afecciones que implican o pueden implicar la lesión por isquemia/reperfusión. Estos métodos se describen más detalladamente a continuación.

35 La presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto donante de nitroxilo. Sin embargo, los métodos descritos pueden usar más de un compuesto donante de nitroxilo, por ejemplo, los métodos pueden emplear sal de Angeli y una *N*-hidroxisulfonamida de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, o dos o más *N*-hidroxisulfonamidas de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, que se pueden administrar conjunta o secuencialmente.

40 *Enfermedades cardiovasculares*

45 La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la insuficiencia cardíaca mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo a un individuo en necesidad del mismo. También se refiere a métodos de administración de una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo en combinación con al menos otro agente inotrópico positivo a un individuo en necesidad de la misma. También se refiere a métodos de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo a un individuo que está recibiendo terapia de antagonista beta y que está experimentando insuficiencia cardíaca. También se refiere a métodos para la administración de compuestos de fórmula (III) como se ha definido anteriormente en combinación con agonistas beta-adrenérgicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Dichos agonistas incluyen dopamina, dobutamina e isoproterenol, y análogos y derivados de dichos compuestos. También se refiere a métodos de administración de donantes de nitroxilo a individuos que reciben tratamiento con agentes antagonistas beta tales como propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol y carvedilol. También se refiere a métodos para el tratamiento de las clasificaciones específicas de la insuficiencia cardíaca, tales como la insuficiencia cardíaca de Clase III y la insuficiencia cardíaca aguda.

60 La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo a un individuo en necesidad del mismo, individuo que puede estar experimentando insuficiencia cardíaca. También se refiere a un método de tratamiento de la ICC mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo en combinación con una cantidad eficaz de al menos otro agente inotrópico positivo a un individuo en necesidad del mismo, individuo que puede estar experimentando insuficiencia cardíaca. En una variación, el otro fármaco inotrópico positivo es un

agonista beta-adrenérgico tal como dobutamina. La administración combinada de un donante de nitroxilo y al menos otro agente inotrópico positivo comprende la administración del donante de nitroxilo bien secuencialmente con el otro agente inotrópico positivo, por ejemplo, primero el tratamiento con un agente y luego el segundo agente, o la administración de ambos agentes sustancialmente al mismo tiempo, donde hay un solapamiento en la realización de

5

10

La presente invención también se refiere a un método en el que se administra un donante de nitroxilo a un individuo que experimenta insuficiencia cardíaca que está recibiendo terapia con antagonista beta. Un antagonista beta (también conocido como bloqueador beta) incluye cualquier compuesto que actúa eficazmente como antagonista de los receptores beta-adrenérgicos de un sujeto y proporciona los resultados terapéuticos o farmacéuticos deseados, tales como la disminución del tono vascular y/o la frecuencia cardíaca. Un sujeto que está recibiendo terapia con antagonista beta es cualquier sujeto a quien se ha administrado una antagonista beta y en quien el antagonista beta sigue actuando como un antagonista en los receptores beta-adrenérgicos del sujeto. La determinación de si un sujeto está recibiendo terapia con bloqueadores beta se puede realizar mediante un examen de la historia clínica del sujeto. Como alternativa, el sujeto se puede explorar en busca de la presencia de agentes bloqueadores beta mediante ensayos químicos tales como la cromatografía líquida de alta velocidad, según lo descrito en Thevis *et al.*, *Biomed Chromatogr.*, 15:393-402 (2001).

15

20

La administración de un compuesto donante de nitroxilo bien solo, en combinación con un agente inotrópico positivo o a un sujeto que recibe terapia con antagonista beta, se usa para tratar la insuficiencia cardíaca de todas las clasificaciones. La presente invención también se refiere a un método en el que se usa un compuesto donante de nitroxilo para tratar la insuficiencia cardíaca crónica en etapa temprana, tal como la insuficiencia cardíaca de Clase II. Como alternativa, se puede usar un compuesto donante de nitroxilo en combinación con un agente inotrópico positivo, tal como el isoproterenol, para tratar la insuficiencia cardíaca de Clase IV. Como alternativa, se puede usar un compuesto donante de nitroxilo en combinación con otro agente inotrópico positivo, tal como el isoproterenol, para tratar la insuficiencia cardíaca aguda. En algunos métodos, cuando se usa un donante de nitroxilo para tratar la insuficiencia cardíaca en etapa temprana, la dosis administrada es inferior a la usada para tratar la insuficiencia cardíaca aguda. En otros métodos, la dosis es la misma que se usa para tratar la insuficiencia cardíaca aguda.

25

30

Lesión por isquemia/reperfusión

35

La invención se refiere a métodos de tratamiento o prevención o protección contra la lesión por isquemia/reperfusión. En particular, los compuestos de fórmula (III) son beneficiosos para individuos en riesgo de sufrir isquemia. Por lo tanto, en el presente documento, se proporciona un método de prevención o reducción de la lesión asociada con la isquemia/reperfusión mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto donante de nitroxilo a un individuo, preferentemente antes de la aparición de la isquemia. El compuesto de fórmula (III) se puede administrar a un individuo después de la isquemia, pero antes de la reperfusión. El compuesto de fórmula (III) también se puede administrar después de la isquemia/reperfusión, pero cuando la administración protege contra una lesión mayor. La presente invención también se refiere a un método en el que se demuestra que el individuo está en riesgo de sufrir isquemia. También se refiere a un método de administración de un compuesto donante de nitroxilo a un órgano que va a ser trasplantado en una cantidad eficaz para reducir la lesión por isquemia/reperfusión de los tejidos del órgano tras la reperfusión en el receptor del órgano trasplantado.

40

45

Así pues, los donantes de nitroxilo de la invención se pueden usar en métodos de prevención o reducción de lesiones asociadas con una futura isquemia/reperfusión. Por ejemplo, la administración de un donante de nitroxilo antes de la aparición de la isquemia puede reducir la necrosis de los tejidos (el tamaño de infarto) en los tejidos en riesgo. En sujetos vivos, esto se puede lograr mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto donante de nitroxilo a un individuo antes de la aparición de la isquemia. En los órganos que se van a transplantar, esto se logra poniendo en contacto el órgano con un donante de nitroxilo antes de la reperfusión del órgano en el receptor del trasplante. Las composiciones que comprenden más de un compuesto donante de nitroxilo también se podrían usar en los métodos descritos, por ejemplo, sal de Angeli y una *N*-hidroxisulfonamida de fórmula (III), o dos o más *N*-hidroxisulfonamidas de fórmula (III). El compuesto donante de nitroxilo también se puede usar en combinación con otras clases de agentes terapéuticos diseñados para minimizar la lesión isquémica, tales como bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, terapia antiplaquetaria u otras intervenciones para la protección del miocardio en individuos con enfermedad en las arterias coronarias.

50

55

60

Un método de administración de un donante de nitroxilo a sujetos vivos incluye la administración del compuesto donante de nitroxilo antes de la aparición de la isquemia. Esto se refiere solo a la aparición de cada caso de isquemia y no impediría la realización del método con los sujetos que hubieran tenido episodios isquémicos previos, es decir, el método también contempla la administración de compuestos donantes de nitroxilo a un sujeto que ha sufrido una isquemia en el pasado.

65

- Se pueden seleccionar individuos que estén en riesgo de sufrir una primera isquemia o una isquemia posterior. Los ejemplos incluyen los individuos con hipercolesterolemia conocida, cambios en el ECG asociados con el riesgo de isquemia, sedentarismo, evidencia angiográfica de la obstrucción parcial de las arterias coronarias, evidencia ecocardiográfica de daño miocárdico, o cualquier otra evidencia de un riesgo de sufrir una futura isquemia o una isquemia adicional (por ejemplo, una isquemia de miocardio tal como un infarto de miocardio (IM), o una isquemia neurovascular tal como un accidente cerebrovascular (ACV). En ejemplos particulares de los métodos, se seleccionan para el tratamiento los individuos que están en riesgo de sufrir una futura isquemia, pero que no han presentado evidencias de isquemia (tales como cambios electrocardiográficos relacionados con la isquemia (por ejemplo, ondas T en su punto máximo o invertidas, o elevaciones o depresión del segmento ST en un contexto clínico apropiado), la CKMB elevada o evidencia clínica de isquemia, tal como dolor opresivo subesternal en el pecho o dolor en el brazo, dificultad respiratoria y/o sudoración). El compuesto donante de nitroxilo también se podría administrar antes de los procedimientos en los que puede ocurrir la isquemia de miocardio, por ejemplo, una angioplastia o cirugía (tal como una cirugía de revascularización de la arteria coronaria). La presente invención también se refiere a un método de administración de un compuesto donante de nitroxilo a un individuo que tiene un riesgo demostrado de padecer una isquemia. La selección de un individuo en dicho estado se podría realizar mediante una variedad de métodos, algunos de los cuales se han destacado anteriormente. Por ejemplo, un individuo con uno de más de un ECG anormal no asociado con isquemia activa, historia previa de infarto de miocardio, colesterol elevado en suero, etc., estaría en riesgo de sufrir una isquemia. Por lo tanto, se podría seleccionar un individuo en situación de riesgo mediante un ensayo físico o la obtención de la posible historia clínica del sujeto para determinar si el sujeto tiene cualquier indicación de riesgo de sufrir una isquemia. Si se demuestra el riesgo en base a las indicaciones mencionadas anteriormente, o cualquier otra indicación apreciada por cualquier experto en la materia, entonces se consideraría que el individuo está en situación de riesgo demostrado de sufrir una isquemia.
- La isquemia/reperfusión puede dañar otros tejidos distintos de los del miocardio, y la invención se refiere a métodos de tratamiento o prevención de dichos daños. En una variación, el método encuentra uso en la reducción de la lesión por isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, intestino, riñón o en cualquier otro tejido. Los métodos implican preferentemente la administración de un donante de nitroxilo a un individuo en riesgo de dicha lesión. La selección de una persona en riesgo de sufrir isquemia no miocárdica podría incluir la determinación de los indicadores usados para evaluar el riesgo de isquemia miocárdica. Sin embargo, hay otros factores que pueden indicar un riesgo de isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes sometidos a cirugía a menudo experimentan isquemia relacionada con la cirugía. Así pues, los individuos programados para una cirugía se podrían considerar en riesgo de sufrir una isquemia. Los siguientes factores de riesgo para la apoplejía (o un subconjunto de estos factores de riesgo) demostrarían el riesgo de un sujeto para sufrir la isquemia del tejido cerebral: hipertensión, tabaquismo, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, accidente isquémico transitorio, fibrilación auricular, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio pasado, disfunción ventricular izquierda con trombo mural y estenosis mitral. Ingall, "Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention", *Postgrad Med.*, 107(6):34.50 (2000). Además, las complicaciones de la diarrea infecciosa no tratada en ancianos pueden incluir infarto, e isquemia renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie y Brandt, "Infectious diarrhea in the elderly", *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 30(3):625-635 (2001). Como alternativa, los individuos se podrían seleccionar en base a factores de riesgo de isquemia intestinal, renal o hepática. Por ejemplo, el tratamiento se iniciaría en sujetos de edad avanzada con riesgo de episodios de hipotensión (tales como la pérdida quirúrgica de sangre). Por lo tanto, los sujetos que presentan dicha indicación se considerarían en riesgo de sufrir una isquemia. La presente invención también se refiere a un método de administración de un compuesto donante de nitroxilo de fórmula (III) a un individuo que tiene una cualquiera o más de las afecciones enumeradas en el presente documento, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Otras afecciones que pueden producir isquemia, tales como la malformación arteriovenosa cerebral, se tendrían en cuenta para demostrar el riesgo de sufrir una isquemia.
- El método de administración de nitroxilo a los órganos que se van a transplantar incluye la administración de nitroxilo antes de la extracción del órgano del donante, por ejemplo, a través de las cánulas de perfusión usadas en el proceso de extracción del órgano. Si el donante del órgano es un donante vivo, por ejemplo, un donante de riñón, el donante de nitroxilo se puede administrar al donante del órgano como se ha descrito anteriormente para un sujeto en riesgo de sufrir una isquemia. En otros casos, el donante de nitroxilo se puede administrar mediante el almacenamiento del órgano en una solución que comprende el donante de nitroxilo. Por ejemplo, el donante de nitroxilo se puede incluir en la solución de conservación de órganos, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin "UW", que es una solución que comprende almidón de hidroxietilo sustancialmente libre de etilenglicol, etilenclorhidrina y acetona (véase la patente de EE.UU. N° 4.798.824).
- Composición farmacéutica, formas de dosificación y pautas de tratamiento*

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden ciertos compuestos de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede emplear los compuestos de fórmula (III) como una composición farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéuticamente aceptable incluye uno o más de los compuestos de fórmula (III) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la

invencción incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Los compuestos o las composiciones se pueden preparar como cualquier forma de dosificación disponible. También se incluyen las formas de dosificación unitaria, que incluyen unidades diferenciadas del compuesto o de la composición tales como cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada una cantidad predeterminada del compuesto; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o envasadas en liposomas y en forma de un bolo, etc.

Se puede preparar un comprimido que contenga el compuesto o la composición por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adyuvantes. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Los métodos de formulación de dichas composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los del presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se describen en varias patentes de EE.UU. expedidas, algunas de las cuales incluyen, pero sin limitación, las patentes de EE.UU. N° 4.369.174 y 4.842.866 y las referencias citadas en las mismas. Los recubrimientos se pueden usar para la administración de los compuestos en el intestino (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 6.638.534, 5.217.720 y 6.569.457 y las referencias citadas en las mismas). Cualquier experto en la materia reconocerá que, además de comprimidos, se pueden formular otras formas de dosificación para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo. Dichas formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, cápsulas, granulados y cápsulas de gelatina.

Las composiciones adecuadas para la administración tópica incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor final; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en condiciones de criodesecación (liofilización) que solamente requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

Se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

La administración de los compuestos o las composiciones a un individuo puede implicar la exposición sistémica o puede ser la administración local, tal como cuando se va a administrar un compuesto o una composición en el sitio de interés. Se pueden usar varias técnicas para proporcionar las presentes composiciones en el sitio de interés, tales como a través de inyección, uso de catéteres, trocates, proyectiles, gel de pluronic, tubos, polímeros de liberación sostenida de fármaco o otro dispositivo que proporcione el acceso interno. Cuando se accede a un órgano o tejido debido a la extracción del paciente, dicho órgano o tejido se puede bañar en un medio que contenga las presentes composiciones, se puede pintar el órgano con las presentes composiciones o se pueden aplicar de cualquier manera conveniente. Los métodos relacionados con la invencción engloban la administración de los compuestos a un órgano que se vaya a donar (tal como para prevenir la lesión por isquemia/reperfusión). Por consiguiente, los órganos que se extraen de un individuo para su trasplante en otro individuo se pueden bañar en un medio que contenga o exponerlos de otro modo a un compuesto o una composición según lo descrito en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden administrar en cualquier cantidad de dosificación adecuada, que puede incluir niveles de dosificación de aproximadamente 0,0001 a 4,0 gramos una vez al día (o múltiples dosis al día en dosis divididas) para los adultos. Por lo tanto, en ciertos métodos, un compuesto del presente documento se administra a una dosis de cualquier intervalo de dosificación en el que el límite inferior del intervalo sea cualquier cantidad de entre 0,1 mg/día y 400 mg/día y el límite superior del intervalo sea cualquier cantidad de entre de 1 mg/día y 4.000 mg/día (por ejemplo, 5 mg/día y 100 mg/día, 150 mg/día y 500 mg/día). En otros métodos, un compuesto del presente documento se administra a una dosis de cualquier intervalo de dosificación en el que el límite inferior del intervalo sea cualquier cantidad de entre 0,1 mg/kg/día y 90 mg/kg/día y el límite superior del intervalo sea cualquier cantidad de entre 1 mg/kg/día y 32.100 mg/kg/día (por ejemplo, 0,5 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, 5 mg/kg/día y 20 mg/kg/día). El intervalo de dosificación se puede ajustar de acuerdo con las necesidades del individuo. Para intervalos de administración más prolongados, se pueden usar formulaciones de liberación

prolongada o de depósito. La dosis puede ser proporcional a la administración intravenosa. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar, por ejemplo, tal como en una composición farmacéutica que sea susceptible a la administración intravenosa, en una cantidad de entre aproximadamente 01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 5 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 10 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o entre aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En una variación, el compuesto se administra a un individuo, tal como en una composición farmacéutica que es susceptible a la administración intravenosa, en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 20,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 30,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 40,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 50,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 60,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 70,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 80,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 90,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o al menos aproximadamente 100,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o más. En otra variación, el compuesto se administra a un individuo, tal como en una composición farmacéutica que es susceptible a la administración intravenosa, en una cantidad de menos de aproximadamente 100,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 90,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 80,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 80,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 70,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 60,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 50,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 40,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 30,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 20,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o menos de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

La invención se refiere además a kits que comprenden uno o más compuestos según lo descrito en el presente documento. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento e instrucciones para su uso. El compuesto se puede formular en cualquier forma aceptable. Los kits se pueden usar para uno cualquiera o más de los usos descritos en el presente documento y, por consiguiente, pueden contener instrucciones para uno o más de los usos indicados (por ejemplo, tratar y/o prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de insuficiencia cardíaca o lesión por isquemia/reperfusión).

En general, los kits comprenden un embalaje adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprendan cualquier compuesto descrito en el presente documento. Cada componente (si hay más de un componente) puede estar envasado en recipientes separados o algunos componentes se pueden combinar en un recipiente cuando lo permitan la reactividad cruzada y la vida útil.

Los kits pueden incluir opcionalmente un conjunto de instrucciones, en general, instrucciones por escrito, aunque también se aceptan los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contienen instrucciones, en relación con el uso del/de los componente/s de los métodos relacionados con la presente invención (por ejemplo, tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de enfermedad cardíaca o lesión por isquemia/reperfusión). Las instrucciones que se incluyen con el kit generalmente incluyen información sobre los componentes y su administración a un individuo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar diversas realizaciones de la invención y, en ningún modo, pretenden limitar la invención.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, todos los análisis de HPLC se llevaron a cabo usando un automuestreador CTC PAL HTS con un detector UV 2487 de Waters accionado por una bomba binaria 01312A de Agilent. El siguiente método y la columna se usaron para la determinación del tiempo de retención (T_R) B al 0-100 % [MeCN: H₂O: HCO₂H al 0,2 %], gradiente de 2,5 min, mantenido durante 0,5 min, 215 nm, Atlantis dC18 2,1 x 50 mm, 5 μm .

Todas las RMN se registraron en un espectrómetro de 400 MHz Bruker AVANCE funcionando a temperatura ambiente usando una sonda de bloqueo de deuterio interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes

por millón (ppm) a la frecuencia más baja con respecto a tetrametilsilano (TMS). A lo largo del presente documento, se usan las abreviaturas convencionales (s: singlete; s ancho: singlete ancho; d: doblete; dd: doblete de dobletes, t: triplete; c: cuadruplete; quin: quintuplete; m: múltiple). Las constantes de acoplamiento se indican en hertzios (Hz).

- 5 Todas las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando un sistema explorador CEM siguiendo los métodos convencionales.

Ejemplo 1. Preparación de compuestos de acuerdo con la síntesis general del Esquema A.

- 10 A continuación, se detalla la preparación de 2-bromo-*N*-hidroxi-benceno-sulfonamida como un ejemplo de referencia del método de síntesis ejemplificado en el Esquema A.

15 A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,82 g, 0,012 mol) en agua (1,2 ml) a 0 °C, se añadió una solución de carbonato de potasio (1,6 g, 0,012 mol) en agua (1,8 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura interna de la reacción entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 15 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, tras lo que se añadieron THF (6 ml) y MeOH 1,5 ml). Se añadió cloruro de 2-bromobenceno-sulfonilo (1,51 g, 0,006 mol) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo por TLC. Se concentró la suspensión resultante para eliminar cualquier compuesto volátil y se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (2 x 100 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, produciendo la *N*-hidroxisulfonamida en bruto. La purificación se puede realizar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:éter (1:1, v:v), dando el compuesto precursor en forma de un sólido blanco (0,30 g, rendimiento del 20 %) δ_H (400 MHz, DMSO) 9,81-9,84 (1H, m), 9,78-9,81 (1H, m), 7,99 (1H, dd, 7,7; 1,8 Hz), 7,86 (1H, dd, 7,6; 1,5 Hz), 7,55-7,64 (2H, m); T_R = 1,44 min.

- 25 Usando las condiciones experimentales presentadas anteriormente y los materiales de partida apropiados, que bien se encontraban disponibles en el mercado o se sintetizaron usando metodología convencional, se prepararon los siguientes compuestos:

Nombre sistemático	RMN de 1H	T_R
2,6-Dicloro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 3,0 Hz), 9,77 (1H, d, 2,9 Hz), 7,59-7,69 (3H, m)	1,52
4-Bromo- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,70-9,72 (1H, m), 9,67-9,69 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m)	1,56
3-Bromo- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,75 (1H, d, 8,1 Hz), 9,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, 8,1 Hz), 7,95 (1H, t, 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, 7,8 Hz), 7,60 (1H, t, 7,9 Hz)	1,57
2-Bromo-4-fluoro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,86 (1H, d, 2,7 Hz), 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9; 6,0 Hz), 7,88 (1H, dd, 8,6; 2,4 Hz), 7,52 (1H, td, 8,6; 2,4 Hz)	1,52
2,5-Di-trifluorometil- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 10,49 (1H, s ancho), 10,18 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,25-8,33 (2H, m)	1,88
Tiofen-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,77 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,02 (1H, dd, 4,9; 1,2 Hz), 7,65 (1H, d, 3,7 Hz), 7,23 (1H, dd, 4,6; 3,9 Hz)	0,99
4-Bromo-tiofen-3- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 3,2 Hz), 9,80-9,82 (1H, m), 8,06 (1H, d, 5,1 Hz), 7,30 (1H, d, 5,1 Hz)	1,32
2-Cloro-4-fluoro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 2,9 Hz), 9,80 (1H, d, 2,9 Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9; 6,0 Hz), 7,73 (1H, dd, 8,8; 2,7 Hz), 7,47 (1H, td, 8,5; 2,6 Hz)	1,46
2,3-Dicloro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 10,01 (1H, d, 2,7 Hz), 9,87 (1H, d, 2,7 Hz), 7,98 (1H, d, 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 7,60 (1H, t, 8,1 Hz)	1,63
2-Cloro-4-bromo- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,90 (1H, s), 9,83 (1H, s), 8,01 (1H, d, 2,0 Hz), 7,86-7,91 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m)	1,70

Nombre sistemático	RMN de ¹ H	T _R
Tiofen-3- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,60 (1H, d, 3,2 Hz), 9,53 (1H, d, 3,2 Hz), 8,24 (1H, dd, 2,8; 1,1 Hz), 7,75 (1H, dd, 5,0; 3,1 Hz), 7,36 (1H, dd, 5,1; 1,2 Hz)	0,90
2-Nitro-4-trifluorometil- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,46 (1H, d, 1,7 Hz), 10,17 (1H, d, 2,3 Hz), 8,60 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,26 (1H, d, 8,2 Hz)	1,80
3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,89 (1H, d, 3,0 Hz), 9,88 (1H, d, 3,0 Hz), 7,76 (2H, t, 6,7 Hz)	1,58
2-Yodo- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,78 (1H, d, 2,8 Hz), 9,72 (1H, d, 2,9 Hz), 8,15 (1H, dd, 7,8; 0,9 Hz), 7,96 (1H, dd, 8,0; 1,5H), 7,61 (1H, dd, 15,4; 0,9 Hz), 7,33 (1H, td, 7,6; 1,5 Hz)	1,50
4-Fenil-5-trifluorometil-tiofen-3- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,70 (1H, s), 9,58 (1H, s ancho), 8,60 (1H, s), 7,37-7,44 (3H, m), 7,31-7,33 (2H, m),	2,00
1,3-Di- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,88 (2H, s ancho), 9,81 (2H, s), 8,28 (1H, t, 1,7 Hz), 8,14 (2H, dd, 7,8; 1,8 Hz), 7,90 (1H, t, 7,9 Hz)	1,03
2,5-Di-fluoro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,91 (2H, s), 7,77 (1H, tt, 8,5; 6,1 Hz), 7,31 (2H, t, 8,9 Hz)	1,18
<i>N</i> -Hidroxi-2-metanosulfonilbencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,12 (1H, d, 3,5 Hz), 8,96 (1H, d, 3,5 Hz), 8,25-8,27 (1H, m), 8,16-8,21 (1H, m), 7,99-8,04 (2H, m), 3,47 (3H, s)	1,31
2,4-Di-bromo- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,93 (1H, d, 2,9H), 9,84 (1H, d, 2,9 Hz), 8,16 (1H, d, 1,5 Hz), 7,88 (1H, s), 7,87 (1H, d, 1,7 Hz)	1,76
2-Cloro-4-trifluorometil- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,13 (1H, d, 2,9 Hz), 9,94 (1H, d, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, 1,0 Hz), 8,19 (1H, d, 8,3 Hz), 7,99 (1H, dd, 8,4, 1,1 Hz)	1,81
2,4,6-Tri-isopropil- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,34 (1H, d, 3,0 Hz), 9,28 (1H, d, 2,9 Hz), 7,24 (2H, s), 4,05-4,19 (2H, sept, 6,8 Hz), 2,87-2,97 (1H, sept, 6,9 Hz), 1,20 (18H, t, 6,9 Hz)	2,30
3,5-Dimetil-isoxazol-4- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,80 (1H, d, 3,2 Hz), 9,64 (1H, d, 3,2 Hz), 2,60 (3H, s), 2,34 (3H, s)	1,16
2,4-Di-fluoro- <i>N</i> -hidroxibencenosulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 9,77 (1H, d, 2,9 Hz), 7,88 (1H, td, 8,6, 6,4 Hz), 7,56 (1H, ddd, 10,3; 9,4; 2,6 Hz), 7,33 (1H, td, 7,7; 1,7 Hz)	1,28
4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 2,4 Hz), 9,86 (1H, d, 2,7 Hz)	1,79
Quinolin-8- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,83 (1H, d, 3,7 Hz), 9,21 (1H, d, 3,7 Hz), 9,09 (1H, dd, 4,4; 1,7 Hz), 8,60 (1H, dd, 8,3; 1,7 Hz), 8,39 (1H, s), 8,39 (1H, dd, 16,4; 1,2 Hz), 7,83 (1H, d, 7,8H), 7,76 (1H, dd, 8,4; 4,3 Hz)	1,34
5-Metil-benzo[<i>b</i>]tiofen-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,90 (1H, d, 3,2 Hz), 9,86 (1H, d, 3,1 Hz), 7,97-8,01 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,39 (1H, dd, 8,6, 1,5 Hz), 2,44 (3H, s)	1,81

Nombre sistemático	RMN de ^1H	T_R
Benzofuran-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 10,25 (1H, d, 2,8 Hz), 9,87 (1H, d, 2,8 Hz), 7,84 (1H, d, 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, 0,8 Hz), 7,75 (1H, d, 8,5 Hz), 7,56 (1H, ddd, 8,4; 7,2; 1,3 Hz), 7,42 (1H, dd, 15,1; 0,6 Hz)	1,58
1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-3- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,61 (1H, d, 3,2 Hz), 9,49 (1H, d, 1,0 Hz), 7,89 (1H, d, 2,2 Hz), 6,68 (1H, d, 2,2 Hz), 3,94 (3H, s)	0,47
4-Fluoro-naftalen-1- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,87 (1H, d, 2,9 Hz), 9,64 (1H, d, 2,9 Hz), 8,75 (1H, d, 8,3 Hz), 8,19-8,25 (2H, m), 7,81 (2H, ddd, 12,0; 8,3; 1,2 Hz), 7,56 (1H, dd, 10,0; 8,3 Hz)	1,72
3-Bromo-tiofen-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,83-9,86 (1H, m), 9,81-9,83 (1H, m), 8,05 (1H, d, 5,1 Hz), 7,30 (1H, d, 5,1 Hz)	1,32
Propan-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,44 (1H, d, 2,2 Hz), 9,24 (1H, s), 3,39-3,50 (1H, sept, 6,9 Hz), 1,25 (6H, d, 6,9 Hz)	
Metil- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,56 (1H, d, 3,4 Hz), 9,03 (1H, d, 3,4 Hz), 2,92 (3H, s)	
Bifenil-2- <i>N</i> -hidroxisulfonamida*	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,63 (1H, s ancho), 9,51 (1H, s), 8,00 (1H, dd, 7,8; 1,2 Hz), 7,67 (1H, dd, 7,5; 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, 7,7; 1,3 Hz), 7,34-7,41 (6H, m)	1,74
*Ejemplo de referencia		

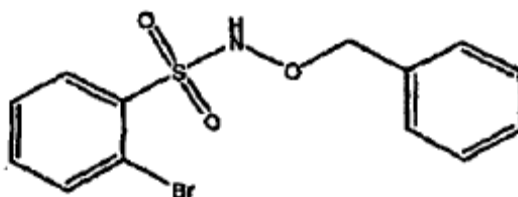
El siguiente procedimiento, que puede implicar modificaciones en la anterior reacción representativa, se usó en la preparación de los siguientes compuestos (1-10), siendo los compuestos (1) a (4) y (7) a (10) ejemplos de referencia:

- 5 2-Fluoro-*N*-hidroxibencenosulfonamida (1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (d, 1H), 9,73 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44 (m, 2H); p.f. = 127-129 °C.
- 10 2-Cloro-*N*-hidroxibencenosulfonamida (2). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 9,78 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56 (m, 1H); p.f. = 152-155 °C con descomposición.
- 2-Bromo-*N*-hidroxibencenosulfonamida (3). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H); p.f. = 156-159 °C con descomposición.
- 15 2-(Trifluorometil)-*N*-hidroxibencenosulfonamida (4). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (d, 1H), 9,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,87 (t, 1H); p.f. = 124-127 °C con descomposición.
- 20 Ácido 5-clorotiofen-2-sulfohidroxámico (5). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s ancho, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (d, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 136,0; 135,5; 133,4; 127,9; p.f. = 94-95 °C con descomposición.
- Ácido 2,5-diclorotiofen-3-sulfohidroxámico (6). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 2H), 7,30 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 133,3; 131,7; 127,1; 126,0; p. f. = 118-122 °C con descomposición.
- 25 4-Fluoro-*N*-hidroxibencenosulfonamida (7). RMN presentada anteriormente.
- 4-(Trifluorometil)-*N*-hidroxibencenosulfonamida (8). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 8,05 (m, 4H); p.f. = 117-121 °C con descomposición.
- 30 4-Ciano-*N*-hidroxibencenosulfonamida (9). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,00 (d, 2H); p.f. = 151-155 °C con descomposición.
- 4-Nitro-*N*-hidroxibencenosulfonamida (10). RMN presentada anteriormente.

Se disolvieron 60 mmol (2 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina en 12 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió una solución de 60 mmol (2 eq.) de carbonato de potasio en 18 ml de agua gota a gota con agitación. Se agitó la solución durante 15 min, momento en el que se añadieron secuencialmente 25 ml de metanol y 75 ml de tetrahidrofurano. Se añadió una solución de 30 mmol (1 eq.) de cloruro de sulfonilo en 10 ml de tetrahidrofurano gota a gota y se dejó calentar la solución resultante hasta la temperatura ambiente con agitación durante 2-3 horas. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se añadieron 100 ml de agua. Se acidificó la solución acuosa hasta aproximadamente pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo, en todos los casos, sólidos cristalinos con la pureza suficiente (rendimiento del 25-50 %).

Ejemplo 2. Preparación de compuestos de acuerdo con la síntesis general del Esquema B.

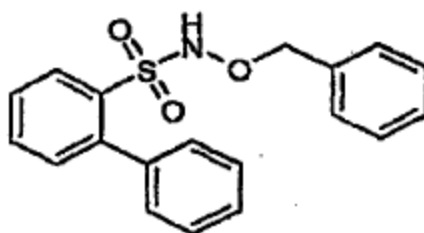
A continuación, se detalla la preparación de *N*-benciloxi-2-bromo-bencenosulfonamida



como un ejemplo representativo del método de síntesis ejemplificado en el Esquema B.

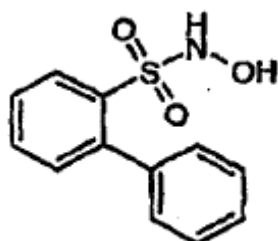
A una suspensión de clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (3,75 g, 23,48 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (3,6 ml), se añadió una solución de carbonato de potasio (3,24 g, 23,48 mmol) en agua (3,6 ml), manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 10 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos, tras lo que se añadieron THF (12 ml) y cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (3 g, 11,74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo por TLC. Se concentró la suspensión resultante al vacío para eliminar cualquier compuesto volátil, y se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el compuesto diana en bruto. La purificación se realizó por trituración del sólido en heptano, seguida de la filtración y el lavado adicional del sólido con heptano, dando el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (3,62 g, rendimiento del 90 %). δ H (400 MHz, DMSO) 10,83 (1H, s), 8,04 (1H, d, 1,7 Hz), 8,02 (1H, d, 1,9 Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 7,30-7,36 (5H, m), 4,87 (1H, s); $T_R = 2,15$.

A modo de ejemplo de referencia, la *N*-benciloxi-2-bromo-bencenosulfonamida se puede derivatizar adicionalmente como se detalla en la síntesis de *N*-benciloxi-2-fenil-bencenosulfonamida



Se cargó un vial de microondas sucesivamente con *N*-benciloxi-2-bromo-bencenosulfonamida (0,2 g, 0,58 mmol), ácido benzenoborónico (0,11 g, 0,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,06 mmol), THF (3 ml), y a continuación, una solución de carbonato de potasio en agua (2 N, 1,5 ml). Se calentó la mezcla en el microondas a 130 °C durante 15 minutos (duración de la rampa de 5 minutos, potencia = 150 W). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml) y se lavó la capa orgánica con agua (2 x 20 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. A continuación, se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano: acetato de etilo (9:1 v:v), dando el compuesto diana en forma de un aceite incoloro (0,12 g, rendimiento del 60 %). δ H (400 MHz, DMSO) 10,61 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8; 1,2 Hz), 7,77 (1H, td, 7,3; 1,5 Hz), 7,69 (1H, td, 7,5; 1,4 Hz), 7,40-7,46 (9H, m), 7,33-7,35 (2H, m), 4,82 (2H, s). $T_R = 1,74$ min.

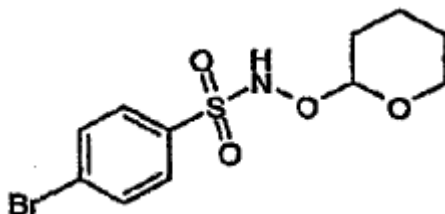
A modo de ejemplo de referencia, la *N*-benciloxi-2-fenil-bencenosulfonamida se puede desproteger en la correspondiente *N*-hidroxisulfonamida como se detalla a continuación:



A una suspensión de *N*-benziloxi-2-fenil-bencenosulfonamida (1,39 g, 4,1 mmol) en EtOH (20 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,14 g). Se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de papel de microfibras de vidrio. Se concentró el filtrado resultante al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (gradiente de 9:1 a 8:2 v:v), dando el compuesto diana en forma de un sólido blanco (0,24 g, rendimiento del 22 %). δ H (400 MHz, DMSO) 9,68 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8; 1,2 Hz), 7,74 (1H, td, 7,3; 1,5 Hz), 7,67 (1H, td, 7,6; 1,3 Hz), 7,40-7,46 (6H, m).

10 Ejemplo 3. Preparación de compuestos de acuerdo con la síntesis general del Esquema C

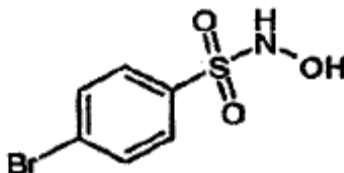
A continuación, se detalla la preparación de 4-bromo-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-bencenosulfonamida



15 como un ejemplo de referencia del método de síntesis ejemplificado en el Esquema C.

A una solución de *O*-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina (15,65 mmol) en agua (1,6 ml) a 0 °C, se añadió una solución de carbonato de potasio (1,1 g, 7,83 mmol) en agua (2,4 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 10 °C. Tras 15 minutos, se añadieron MeOH (2 ml) y THF (8 ml) gota a gota, seguidos de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (2 g, 7,83 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo por TLC. Se concentró la suspensión resultante para eliminar cualquier compuesto volátil, y se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (3 x 100 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el compuesto diana en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (gradiente de 9:1 a 7:3 v:v), dando el compuesto diana en forma de un sólido blanco (2,1 g, rendimiento del 80 %). δ H (400 MHz, DMSO) 10,53 (1H, s), 7,86-7,90 (2H, m), 7,75-7,79 (2H, m), 4,94 (1H, t, 2,93 Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,39-1,52 (5H, m); $T_R = 2,03$ min.

30 A modo de ejemplo de referencia, se puede modificar la 4-bromo-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-bencenosulfonamida adicionalmente en la bifenil-2-*N*-hidroxisulfonamida como se detalla a continuación:



35 A una solución de 4-bromo-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-bencenosulfonamida (0,1 g, 0,3 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió resina de MP-ácido tósico (91 mg, 3,3 mmol/g de carga). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del material de partida por CL. Entonces, se separó la resina por filtración y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). Se concentró el filtrado resultante al vacío, proporcionando el compuesto diana en forma de un aceite incoloro (0,08 g, rendimiento del 100 %). δ H (400 MHz, DMSO) 9,70 (1H, d, 3,2 Hz), 9,67 (1H, d, 3,4 Hz), 7,84-7,88 (2H, m), 7,73-7,77 (2H, m); $T_R = 1,60$ min.

40

Ejemplo 4. Cinética de la liberación de HNO

Las velocidades de descomposición de los compuestos se pueden determinar mediante espectroscopia UV-Vis.

- 5 Se monitorizó la descomposición de los compuestos **1-4** y **6** del Ejemplo 1 por espectroscopia UV-Vis en tampón PBS 0,1 M a pH 7,4 y 37 °C. El comportamiento espectral fue isosbético y el transcurso del tiempo se ajusta bien a una sola exponencial. La velocidad de descomposición se aumenta en soluciones aireadas en comparación con las soluciones saturadas con argón debido a la introducción de una vía de descomposición dependiente del oxígeno que, para la *N*-hidroxibencenosulfonamida precursora (PA), se ha demostrado que libera NO (Bonner, F. T., Ko. Y. *Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). Las cinéticas de descomposición para los compuestos **5, 7-10** del Ejemplo 1 no son de primer orden y, por lo tanto, solo se presentan semividas aproximadas. Los compuestos con más de un número en una sola columna de la siguiente tabla indican los resultados de dos experimentos para el mismo compuesto.

Compuesto	t _{1/2} (Ar) (min)	t _{1/2} (aire) (min)	K _{O₂} /K _{Ar}
1*	17,5; 18,0	2,67; 4,0	5,82
2*	3,61; 4,0	1,75; 1,9	1,06
3*	1,05; 2,1	0,68; 1,2	0,55
4*	0,96; 1,2	0,55; 0,6	0,75
5	18,8	6,3	
6	9,17	2,60	2,52
7*	72,1; 72,2	10,0; 10,0	
8*	33,0; 33,0	7,0; 7,0	
9*	17,8	4,0	
10*	5,78; 19,2	3,3; 4,2	
*Ejemplo de referencia			

15

Ejemplo 5. Producción de HNO a través de la cuantificación de N₂O

La producción de HNO de los compuestos se puede determinar por espectroscopia UV-Vis.

20

El óxido nitroso se produce a través de la dimerización y la deshidratación del HNO y es el marcador más común para la producción de HNO (Fukuto, J. M.; Bartberger, M. D.; Dutton, A. S.; Paolocci, N.; Wink, D. A.; Houk, K. N. *Chem. Res. Toxicol.* 2005, 18, 790-801). El HNO, sin embargo, también puede ser parcialmente inactivado por el oxígeno, generándose un producto que no produce N₂O (Véase, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284 y (b) Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3677-3687). A modo de ejemplo de referencia, usando la sal de Angeli (SA) como punto de referencia, se examinaron las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos **2-4** del Ejemplo 1 mediante análisis de espacio de cabeza de CG. Los resultados, mostrados en la Figura 1, muestran que las cantidades liberadas de N₂O de los compuestos **2-4** son comparables con la cantidad liberada desde el SA tanto en atmósfera de argón como de aire.

25

30

Se evaluó la capacidad de los compuestos para donar nitroxilo a pH 7,4 en tampón PBS a 37 °C. En particular, se ensayaron los compuestos de las Tablas 1-3 y ciertos compuestos de la Tabla 4, y se evaluó su capacidad de donación de nitroxilo a pH 7,4 en tampón PBS a 37 °C. Todos los compuestos ensayados, a excepción de la 2-fenil-*N*-hidroxilbencenosulfonamida, produjeron niveles detectables de N₂O, lo que indica su capacidad para donar nitroxilo. Se puede volver a ensayar la 2-fenil-*N*-hidroxilbencenosulfonamida de nuevo para confirmar si se trata de un donante de nitroxilo.

35

Ejemplo 6. Uso de un modelo *in vitro* para determinar la capacidad de los compuestos de fórmula (III) para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a la terapia con nitroxilo

40

a. Enfermedades o afecciones cardiovasculares.

También se pueden usar modelos *in vitro* de la enfermedad cardiovascular para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el

45

desarrollo de una enfermedad o afección cardiovascular en un individuo. A continuación, se describe un ejemplo de modelo *in vitro* de la enfermedad cardíaca.

5 Se podrían utilizar modelos *in vitro* para ver las propiedades de vasodilatación de los compuestos. Es posible medir la tensión isométrica en segmento de anillo aórtico torácico aislado de rata como se ha descrito previamente por Crawford, J. H., Huang, J., Isbell, T. S., Shiva, S., Chacko, B. K., Schechter, A., Darley-USmar, V. M., Kerby, J. D., Lang, J. D., Krauss, D., Ho, C., Gladwin, M. T., Patel, R. P., *Blood* 2006, 107, 566-57. Tras sacrificar al animal, se extirpan segmentos de anillo aórtico y se limpian de grasa y tejido adherido. A continuación, se cortan los vasos en segmentos anulares individuales (2-3 mm de ancho) y se suspenden de un transductor de fuerza y desplazamiento
10 en un baño de tejido. Se bañan los segmentos anulares a 37 °C en una solución de Krebs-Henseleit (K-H) tamponada con bicarbonato, de la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4,6; NaHCO₃ 27,2; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,75; Na₂EDTA 0,03; y glucosa 11,1, y se perfunden de manera continua con O₂ al 21 % /CO₂ al 5 %/N₂ al 74 %. Se aplica una carga pasiva de 2 g a todos los segmentos anulares y se mantiene a este nivel a lo largo de los experimentos. Al comienzo de cada experimento, se despolarizan segmentos anulares tratados con indometacina con KCl (70 mM) para determinar la capacidad contráctil máxima del vaso. Entonces, se lavan bien los anillos y se dejan equilibrar. Para los experimentos posteriores, los vasos contraen submaximalmente (50 % de la respuesta de KCl) con fenilefrina (PE, 3 x 10⁻⁸-10⁻⁷ M), y también se añade L-NMMA 0,1 mM, para inhibir la producción de eNOS y de NO endógeno. Cuando el desarrollo de la tensión se estabiliza, se añaden acumulativamente compuestos donantes de nitroxilo al baño del vaso y se hace un seguimiento de los efectos sobre
15 la tensión.
20

Se pueden utilizar modelos *in vitro* para determinar los efectos de los compuestos donantes de nitroxilo en los cambios en la fuerza desarrollada y el calcio intracelular en los músculos cardíacos. La fuerza desarrollada y el calcio intracelular se pueden medir en trabéculas de ratas normales a enfermas (es decir, ratas con insuficiencia
25 cardíaca congestiva o hipertrofia) según lo escrito previamente (Gao W. D., Atar D., Backx P. H., Marbán E. *Circ Res.* 1995; 76: 1036-1048). En estos experimentos, se usan ratas (Sprague-Dawley, 250-300 g). Se anestesian las ratas con pentobarbital (100 mg/kg) mediante inyección intra-abdominal, se descubre el corazón por esternotomía media, se extirpa rápidamente y se coloca en una placa de disección. Se canula la aorta y se perfunde el corazón hacia atrás (~15 mM/min) con solución de disección de Krebs-Henseleit (HK) equilibrada con O₂ al 95 % y CO₂ al
30 5 %. La solución de disección de K-H se compone de (mM): NaCl 120, NaHCO₃ 20, KCl 5, MgCl 1,2, glucosa 10, CaCl₂ 0,5 y naonoximina de 2,3-butanodiona (BDM) 20, pH 7,35-7,45 a temperatura ambiente (21-22 °C). Se diseccionan las trabéculas del ventrículo derecho del corazón y se montan entre un transductor de fuerza y un brazo de motor, y se superfunden con solución normal de KH (KCl, 5 mM) a una velocidad de ~10 ml/min y se estimulan a 0,5 Hz. Se miden las dimensiones de los músculos con una retícula de calibración en el ocular del microscopio de
35 disección (x 40, resolución de ~10 μm).

Se mide la fuerza usando un sistema transductor de fuerza y se expresa en Newtons por milímetro cuadrado milisegundos de superficie transversal. Se mide la longitud del sarcómero por difracción de láser. La longitud del sarcómero en reposo se fija en 2,20 a 2,30 μm a lo largo de los experimentos.
40

Se mide el calcio intracelular usando la forma de ácido libre de fura-2 como se describe en estudios previos (Gao W. D., Backx P. H., Azan-Backx M., Marban E. "Myofilament Ca²⁺ sensitivity in intact versus skinned rat ventricular muscle". *Circ Res* 1994; 74:408-415. [PubMed: 8118949];
45 Backx P. H., Gao W. D., Azan-Backx M. D., Marban E. "The relationship between contractile force and intracellular [Ca²⁺] in intact rat cardiac trabeculae". *J Gen Physiol* 1995; 105:1-19. [PubMed: 7730787];
Gao W. G., Perez N. G., Marban E. "Calcium cycling and contractile activation in intact mouse cardiac muscle". *J Physiol* 1998; 507:175-184. [PubMed: 9490835]). Se microinyecta sal de potasio Fura-2 por iontoforesis en una célula y se deja que se extienda a lo largo de todo el músculo (a través de las uniones comunicantes). Se llena la punta del electrodo (~0,2 μm de diámetro) con sal fura-2 (1 mM) y el resto del electrodo se llena con KCl 150 mM.
50 Tras un empalamiento con éxito en una célula superficial de músculo no estimulado, se hace pasar una corriente de hiperpolarización de 5-10 nA de forma continua durante ~15 min. Se mide la epifluorescencia de Fura-2 excitando a 380 y 340 nm. Se recoge la luz fluorescente a 510 nm con un tubo fotomultiplicador. Se recoge y se digitaliza la salida del fotomultiplicador. Se usa rianodina (1,0 μM) para permitir la activación del estado estacionario. Tras 15 minutos de exposición a la rianodina, se inducen brevemente diferentes niveles de tetanizaciones (~4-8 segundos)
55 mediante la estimulación de los músculos a 10 Hz a varias concentraciones de calcio extracelular (0,5-20 mM). Todos los experimentos se realizan a temperatura ambiente (20-22 °C).

b. Enfermedades o afecciones que implican isquemia/reperfusión.

60 También se pueden usar modelos *in vitro* para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que implica lesión por isquemia/reperfusión en un individuo.

Ejemplo 7. Uso de modelos *in vivo* y/o *ex vivo* para determinar la capacidad de los compuestos de fórmula (III) para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a la terapia con nitroxilo

5 a. *Enfermedades o afecciones cardiovasculares*

También se pueden usar modelos *in vivo* de enfermedad cardiovascular para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección cardiovascular en un individuo. A continuación, se describe un ejemplo de modelo animal de la enfermedad cardíaca.

Se pueden medir los efectos cardiovasculares *in vivo* obtenidos con un compuesto donante de nitroxilo en un perro (normal) de control. El estudio se realiza en perros (macho) mestizos adultos (25 kg) instrumentalizados crónicamente para el análisis hemodinámico consciente y la toma de muestras sanguíneas, según lo descrito previamente (Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolucci, N. *Circ. Res.* 96(2): 2005 páginas 234-243). Los transductores micromanométricos en el ventrículo izquierdo proporcionan la presión, mientras que los catéteres aórticos auriculares y descendentes derechos proporcionan presiones de fluidos y conductos de muestreo. Los sonomicrómetros endocárdicos (anteroposterior, lateral-septal) miden las dimensiones del eje corto, y un ocluser neumático alrededor de la vena cava inferior facilitó las manipulaciones de precarga para el análisis en relación con la presión. Se colocaron cables de estimulación epicárdicos en la aurícula derecha y otro par en la pared libre del ventrículo derecho conectado a un marcapasos permanente para inducir la insuficiencia cardíaca por estimulación rápida. Tras 10 días de recuperación, se evalúan los animales al ritmo sinusal de referencia y con estimulación auricular (120-160 ppm). Las mediciones incluyen registros hemodinámicos conscientes de la mecánica cardíaca.

Se administran los compuestos de fórmula (III) a un perro de control sano a la dosis de 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se obtienen los datos cardiovasculares resultantes.

Demostración de que un compuesto de fórmula (III) mejora la hemodinámica cardíaca en corazones con insuficiencia congestiva: una vez completados los protocolos en condiciones basales, se induce la insuficiencia cardíaca congestiva por estimulación rápida (210 lpm x 3 semanas, 240 lpm x 1 semana), según lo descrito previamente (Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolucci, N. *Circ. Res.* 96(2): 2005 páginas 234-243). En síntesis, se miden la presión diastólica terminal y $+dP/dt_{\text{máx}}$ semanalmente para controlar la progresión de la insuficiencia. Cuando los animales demuestran un aumento de EDP superior al doble y $dP/dt_{\text{máx}}$ de $> 50\%$ del valor inicial, se considera que están preparados para los estudios de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los valores para los compuestos de ensayo se obtienen después de 15 min de infusión i.v. continua (2,5 o 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en las preparaciones de control y de insuficiencia cardíaca, respectivamente, tanto en ausencia como en presencia de restauración del volumen. Para la comparación, se obtienen las mismas mediciones hemodinámicas con SA en preparaciones de insuficiencia cardíaca.

b. *Enfermedades o afecciones que implican isquemia/reperfusión.*

También se pueden usar modelos de isquemia/reperfusión *ex vivo* para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección que implique lesión por isquemia/reperfusión en un individuo. A continuación, se describe un ejemplo de modelo *ex vivo* de la lesión por isquemia/reperfusión.

Se alojan ratas Wistar macho en jaulas idénticas y se les permite el acceso a agua corriente y una dieta convencional para roedores a discreción. Se anestesian todos los animales con 1 g/kg de uretano i.p. 10 min después del tratamiento con heparina (2.500 U, i.m.). Se abre el tórax y se extirpa rápidamente el corazón, se coloca en solución de tampón enfriada con hielo y se pesa. Se conectan los corazones de rata aislados a un aparato de perfusión y se perfunden hacia atrás con solución tampón oxigenada a 37 °C. Los corazones se instrumentalizan como se ha descrito anteriormente en Rastaldo *et al.*, "P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect", *Am. J. Physiol.*, 280:H2823-H2832 (2001), y Paolucci *et al.* "cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation", *Am. J. Physiol.*, 279: H1982-H1988 (2000). Se mantiene el flujo constante (aproximadamente 9 ml/min/g de peso húmedo) hasta que se alcanza una presión típica de perfusión coronaria de 11,33-11,99 kPa (85-90 mm de Hg). Se aplica una proporción constante del 10 % del caudal por medio de una de dos bombas de perfusión (Terumo, Tokio, Japón) usando una jeringa de 50 ml conectada a la cánula aórtica. Las administraciones de fármaco se realizan cambiando la jeringa que contiene solo tampón por la jeringa de la otra bomba que contiene el fármaco (compuesto donante de nitroxilo) disuelto en un vehículo a una concentración de 10 veces la concentración final deseada en el corazón. Un pequeño orificio en la pared ventricular izquierda permite el drenaje del flujo de Tebesio, y se coloca un balón de cloruro de polivinilo en el ventrículo izquierdo y se conecta a un electromanómetro para el registro de la presión ventricular izquierda (PVI). Se estimulan eléctricamente los corazones a 280-300 lpm y se mantienen en una cámara de temperatura controlada

(37 °C). La presión de perfusión coronaria (PPC) y el flujo coronario se controlan con un segundo electromanómetro y una sonda de flujo electromagnético, respectivamente, ambos colocados a lo largo de la línea de perfusión. Se registran la presión ventricular izquierda, el flujo coronario y la presión de perfusión coronaria usando un registrador TEAC R-71, digitalizado a 1.000 Hz y se analizan fuera de línea con el programa informático DataQ-Instruments/CODAS, que permite cuantificar la velocidad máxima del aumento de la PVI durante la sístole ($dP/dt_{m\acute{a}x}$).

Se perfunden los corazones con solución de Krebs-Henseleit gasificada con O₂ al 95 % y CO₂ al 5 % de la siguiente composición: bicarbonato de sodio 17,7 mM, NaCl 127 mM, KCl 5,1 mM, CaCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 1,26 mM, D-glucosa 11 mM, complementado con 5 µg/ml de lidocaína.

Compuestos experimentales. Se diluyen los donantes de nitroxilo en tampón inmediatamente antes de su uso.

Protocolos experimentales. Se deja que se estabilicen los corazones durante 30 min y se registran los parámetros iniciales. Por lo general, el flujo coronario se ajusta en los primeros 10 min y se mantiene constante desde ese momento. Tras 30 min de estabilización, se asignan aleatoriamente los corazones a uno de los grupos de tratamiento y se someten a 30 min de isquemia de no flujo global, seguida de 30 min de reperfusión (I/R). La estimulación de los corazones se detiene al comenzar el período isquémico y se reinicia tras el tercer minuto de la reperfusión.

Se perfunden los corazones de un grupo de control con tampón durante 29 minutos más después de la estabilización. Se exponen los corazones tratados a un donante de nitroxilo (por ejemplo, concentración final de 1 µM durante aproximadamente 20 min seguidos de un período de lavado con tampón de 10 min).

En todos los corazones, la estimulación se suspende al iniciarse la isquemia y reinicia a los 3 minutos de la reperfusión. Como las preparaciones de corazón aislado se pueden deteriorar con el tiempo (por lo general, después de 2 a 2,5 horas de perfusión), la duración del reflujo se limita a 30 minutos con el fin de minimizar los efectos producidos por la perfusión de cristaloides en el rendimiento cardíaco y en concordancia con otros informes.

Evaluación de la función ventricular. Para obtener la PVI máxima desarrollada, el volumen del balón intraventricular se ajusta a una PVI diastólica terminal de 1,33 kPa (10 mm de Hg) durante el período de estabilización, como se informa en Paolucci, *supra* y Hare *et al.*, "Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts", *J. Clin. Invest.*, 101:1424-31 (1998). Se monitorizan de manera continua los cambios en la PVI desarrollada, $dP/dt_{m\acute{a}x}$ y el valor diastólico terminal inducido por el protocolo de I/R. La diferencia entre la PVI diastólica terminal antes de finalizar el período isquémico y en condiciones pre-isquémicas se usa como un índice de la extensión del desarrollo de la contractura. La recuperación máxima de la PVI desarrollada y $dP/dt_{m\acute{a}x}$ durante la reperfusión se compara con los respectivos valores preisquémicos.

Evaluación de la lesión miocárdica. La liberación de enzima es una medida de la lesión miocárdica severa que todavía tiene que avanzar a la lesión celular irreversible. Se extraen muestras del efluente coronario (2 ml) con un catéter insertado en el ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar. Se toman muestras inmediatamente antes de la isquemia y a los 3, 6, 10, 20 y 30 min de la reperfusión. Se mide la liberación de LDH según lo descrito previamente por Bergmeyer y Bernt, "Methods of Enzymatic Analysis", Verlag Chemie (1974). Los datos se expresan como valores acumulativos para todo el período de reflujo.

Para corroborar los datos relativos a la lesión miocárdica, determinada por la liberación de LDH, también se evalúan las superficies de infarto de manera ciega. Al final del episodio (30 min de reperfusión), se retiran rápidamente todos los corazones del aparato de perfusión y se disecciona el LV en cortes circunferenciales de 2-3 mm. Después de 15 min de incubación a 37 °C en solución de tetrazolio nitro azul al 0,1 % en tampón fosfato como se describe en Ma *et al.*, "Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96:14617-14622 (1999), se separa el tejido necrótico sin teñir del tejido viable teñido. Las superficies de tejido viable y necrótico son separadas cuidadosamente por un observador independiente que desconoce la procedencia de los corazones. A continuación, se determina el peso de los tejidos necróticos y no necróticos, y se expresa la masa necrótica como un porcentaje de la masa total del ventrículo izquierdo.

Los datos se pueden someter a métodos estadísticos tales como ANOVA seguido de la corrección de Bonferroni para ensayos t post hoc.

Ejemplo 8. Uso de ensayos clínicos en seres humanos para determinar la capacidad de las terapias de combinación relacionadas con la invención para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a la terapia con nitroxilo.

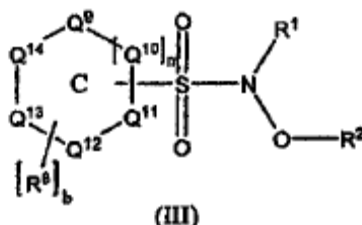
Si se desea, también se puede ensayar cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en seres humanos para determinar la capacidad del compuesto para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección sensible a la terapia con nitroxilo. Para estos ensayos clínicos, se pueden usar métodos convencionales. En un método a modo de ejemplo, se inscriben los sujetos con una enfermedad o afección tal como la insuficiencia cardíaca congestiva en un estudio de fase I de la tolerabilidad, farmacocinética y

farmacodinámica de una terapia que usa los compuestos de la invención en protocolos convencionales. A continuación, se lleva a cabo un ensayo controlado aleatorio doble ciego de fase II para determinar la eficacia de los compuestos usando protocolos convencionales.

- 5 Aunque la invención anterior se haya descrito con cierto detalle a modo ilustrativo y de ejemplo con el fin de facilitar su comprensión, es evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar ciertos cambios y modificaciones de menor importancia. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (III):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 10 R^1 es H;
 R^2 es H, aralkilo o heterociclilo;
 n es un número entero de 0 a 2;
 b es un número entero de 0 a 4;
 cada R^8 está seleccionado, de manera independiente, de entre halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH_2 , OH , $C(O)OH$, $C(O)O$ alquilo, $NHC(O)$ alquil $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)$ alquil $C(O)$ alquilo, $NHC(O)$ alqueni $C(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, O alquil $C(O)O$ alquilo, $NHC(O)$ alquilo, $C(=N-OH)NH_2$, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfinilo; donde dicho ariloxi sustituido es un grupo arilo conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno, cuyo grupo arilo está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo y $-OS(O)_2$ -alquilo; y donde dicho heterocicloalquilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados de entre halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo y $-OS(O)_2$ -alquilo;
- 15 C es un anillo heteroaromático que contiene restos anulares Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} y Q^{14} , que están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en C , CH , N , NR^{10} , O y S , con la condición de que al menos uno de Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} y Q^{14} sea N , NR^{10} , O y S ; y R^{10} es H, alquilo, acilo o sulfonilo;
- 20 para su uso en un método de modulación *in vivo* de los niveles de nitroxilo, de tratamiento de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo, de tratamiento de una enfermedad o afección cardiovascular, o de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- 30 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^2 es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo.
- 35 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^2 es H.
- 40 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde cada R^8 está seleccionado, de manera independiente, de entre Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , $SO_2NHOHCF_3$, CH_3 , NO_2 , fenilo, CN, OCH_3 , OCF_3 , *t*-Bu, *O*-*i*Pr, 4-nitrofeniloxi (OPh_4-NO_2), propan-2-tiilo ($SCH(CH_3)_2$), propan-2-sulfonilo ($S(O)CH(CH_3)_2$), morfolino, *N*-metilpiperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo y fenilsulfinilo.
- 45 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde cada R^8 está seleccionado, de manera independiente, de entre F, Br, Cl, CF_3 , fenilo, metilo, SO_2NHOH , morfolino, piperidino, 4-metilpiperazino.
- 50 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:
- n es 0; y
 C es isoxazol o pirazol.
- 55 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:

n es 0;
 C es isoxazol, pirazol o furano;
 b es 1; y
 R⁸ es halo, nitro, alquilo o ciano.

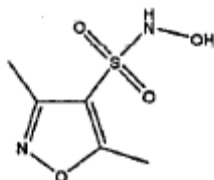
5 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:

R⁸ es Cl, Br, nitro, metilo o ciano.

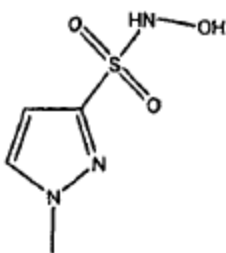
10 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:

15 C es tiofeno;
 b es 1; y
 R⁸ es halo.

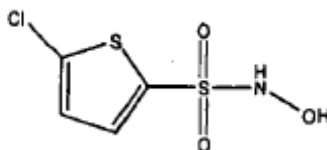
20 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable está seleccionado de entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:

35 n es 0;
 C es tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol, N-metilimidazol o tiadiazol;
 b es 1; y
 R⁸ es alquilo.

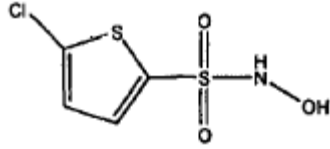
40 12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 11, para su uso en un método como se ha definido en la reivindicación 1, donde:

R⁸ es metilo.

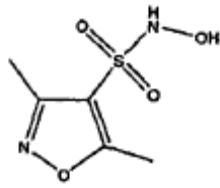
13. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento para la modulación *in vivo* de los niveles de nitroxilo, el tratamiento de una enfermedad o afección que es sensible a la terapia con nitroxilo, el tratamiento de una enfermedad o afección cardiovascular, o el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.

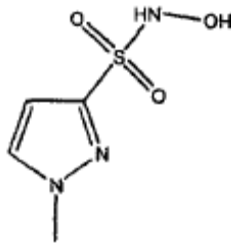
5 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es el compuesto



16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es el compuesto



10 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es el compuesto



18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es un compuesto como se ha definido en la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 o 14 a 18, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

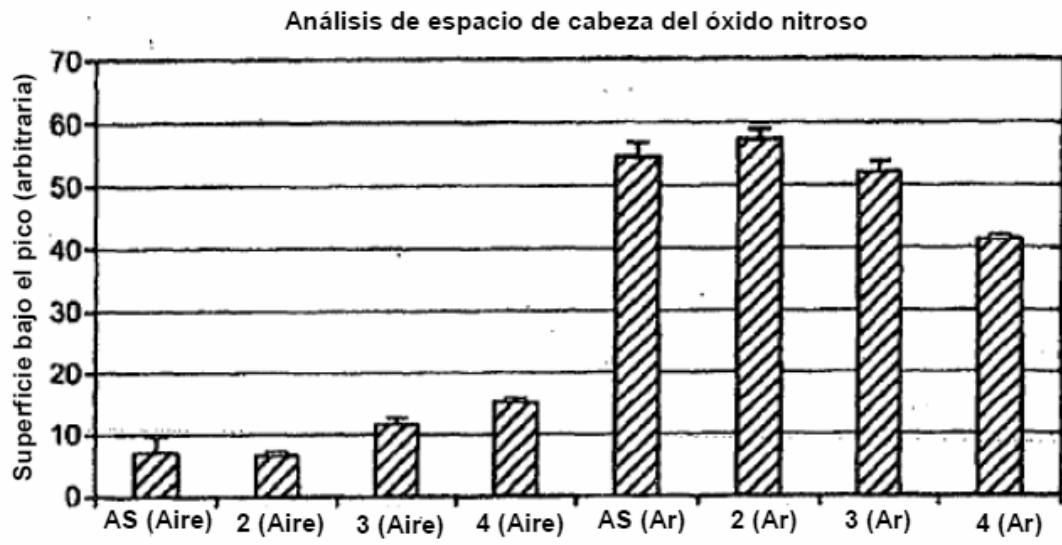


FIG. 1