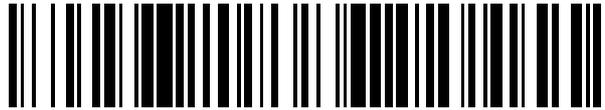


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 615**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4025** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 207/333** (2006.01)  
**C07D 207/335** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2009 E 09807383 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2315591**

54 Título: **Nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutatión reductasa como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

**15.08.2008 US 89313 P**  
**21.11.2008 US 116982 P**

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

**01.06.2016**

73 Titular/es:

**NIVALIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**3122 Sterling Circle**  
**Boulder CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**WASLEY, JAN;**  
**ROSENTHAL, GARY J.;**  
**SUN, XICHENG;**  
**STRONG, SARAH y**  
**QIU, JIAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 572 615 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutación reductasa como agentes terapéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutación reductasa, composiciones farmacéuticas que comprenden tales inhibidores, y métodos para la preparación y uso de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

El compuesto químico óxido nítrico es un gas con la fórmula química NO. El NO es una de las pocas moléculas de señalización gaseosas conocidas en sistemas biológicos, y desempeña un papel importante en el control de diversos sucesos biológicos. Por ejemplo, el endotelio usa NO para señalar el músculo liso circundante en las paredes de las arteriolas para su relajación, dando como resultado vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo a tejidos hipóxicos. El NO también está implicado en la regulación de la proliferación del músculo liso, la función plaquetaria, neurotransmisión, y desempeña un papel en la defensa del hospedador. Aunque el óxido nítrico es altamente reactivo y tiene un periodo de duración de unos pocos segundos, se puede difundir tanto libremente a través de membranas como unirse a muchas dianas moleculares. Estos atributos hacen que NO sea una molécula de señalización ideal capaz de controlar sucesos biológicos entre células adyacentes y dentro de las células.

El NO es un gas de radicales libres, lo que hace que sea reactivo e inestable, por lo que NO tiene un periodo de duración breve *in vivo*, con una vida media de 3-5 segundos en condiciones fisiológicas. En presencia de oxígeno, el NO se puede combinar con tioles para generar una clase biológicamente importante de aductos de NO estables denominados S-nitrosotioles (SNO). Se ha postulado que este grupo estable de NO actúa como una fuente de NO bioactivo y, como tal, parece tener una importancia fundamental para salud y enfermedad, dada la importancia del NO en la homeostasis celular (Stamler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 7674-7677 (1992)). Los SNO proteicos desempeñan amplias funciones en la función del sistema cardiovascular, respiratorio, metabólico, gastrointestinal, inmune y nervioso central (Foster *et al.*, 2003, Trends in Molecular Medicine, Volumen 9, Número 4, abril de 2003, páginas 160-168). Uno de los SNO más estudiados en los sistemas biológicos es el S-nitrosoglutación (GSNO) (Gaston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 10957-10961 (1993)), un regulador fundamental emergente en la señalización de NO ya que es un agente de trans-nitrosación eficaz y parece que mantienen un equilibrio con otras proteínas S-nitrosadas (Liu *et al.*, 2001) dentro de las células. Teniendo en cuenta esta posición fundamental en el continuo NO-SNO, el GSNO proporciona una diana terapéutica prometedor a tener en consideración cuando la modulación de NO está farmacológicamente garantizada.

A la vista de esta comprensión de GSNO como un regulador fundamental de los niveles de homeostasis de NO y de SNO celular, algunos estudios se han centrado en el examen de la producción endógena de proteínas GSNO y SNO, que se produce corriente abajo de la producción del radical NO por enzimas de óxido nítrico sintetasa (NOS). Más recientemente ha habido una comprensión cada vez mayor de catabolismo enzimático de GSNO que tiene un papel importante en el gobierno de las concentraciones disponibles de GSNO y en consecuencia de NO y SNO disponibles.

De gran importancia para esta comprensión del catabolismo de GSNO, algunos investigadores han identificado recientemente una S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR) altamente conservada (Jensen *et al.*, Biochem J., 331:659-668 (1998); Liu *et al.*, Nature, 410: 490-494 (2001)). GSNOR también se conoce como formaldehído deshidrogenasa dependiente de glutatión (GS-FDH), alcohol deshidrogenasa 3 (ADH-3) (Uotila y Koivusalo, Coenzymes and Cofactors., D. Dolphin, ed. pp. 517-551 (New York, John Wiley & Sons, 1989)), y alcohol deshidrogenasa 5 (ADH-5). De forma importante, GSNOR muestra una actividad mayor hacia GSNO que otros sustratos (Jensen *et al.*, 1998; Liu *et al.*, 2001) y parece que media la actividad de desnitrosación importante de proteínas y péptidos en bacterias, plantas y animales. Parece que GSNOR es la enzima de metabolización de GSNO principal en eucariotas (Liu *et al.*, 2001). Por lo tanto, GSNO se puede acumular en compartimentos biológicos en los que la actividad de GSNOR es baja o ausente (por ejemplo, fluido de revestimiento de las vías respiratorias) (Gaston *et al.*, 1993).

La deficiencia de levadura en GSNOR acumula proteínas S-nitrosiladas que no son sustratos de la enzima, lo que sugiere en gran medida que GSNO existe en equilibrio con proteínas de SNO (Liu *et al.*, 2001). El control enzimático preciso con respecto a niveles ambientales de GSNO y por lo tanto proteínas de SNO aumenta la posibilidad de que GSNO/GSNOR pueda desempeñar papeles a través de un hospedador de funciones fisiológicas y patológicas incluyendo protección frente al estrés nitrosativo en el que el NO se produce en exceso de necesidades fisiológicas. De hecho, GSNO se ha visto implicado de forma específica en procesos fisiológicos que varían desde el impulso de la respiración (Lipton *et al.*, Nature, 413: 171-174 (2001)) a la regulación del regulador transmembrana de la fibrosis quística (Zaman *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 284: 65-70 (2001)), a la regulación del tono vascular, trombosis y función plaquetaria (de Belder *et al.*, Cardiovasc Res. 1994 May; 28 (5): 691-4. (1994); Z. Kaposzta, A *et al.*, Circulation; 106 (24): 3057 - 3062, 2002) así como defensa del hospedador (de Jesus-Berrios *et al.*, Curr. Biol., 13:1963-1968 (2003)). Otros estudios han encontrado que GSNOR protege a las células de levadura frente al estrés

nitrosativo tanto *in vitro* (Liu *et al.*, 2001) como *in vivo* (de Jesus-Berrios *et al.*, 2003).

De forma colectiva con los datos sugieren que GSNOR es un ligando fisiológico primario para la enzima S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR), que cataboliza GSNO y en consecuencia reduce el SNO y NO disponibles en sistemas biológicos (Liu *et al.*, 2001), (Liu *et al.*, Cell, (2004), 116 (4), 617-628), y (Que *et al.*, Science, 2005, 308, (5728): 1618-1621). Como tal como, está enzima desempeña un papel fundamental en la regulación local y sistémica del NO bioactivo. Dado que algunas alteraciones en la biodisponibilidad del NO se han relacionado con la patogénesis de numerosas patologías, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, trombosis, asma, trastornos gastrointestinales, inflamación y cáncer, algunos agentes que regulan la actividad de GSNOR son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el desequilibrio del óxido nítrico. El documento WO2009/076665A1 describe ciertas moléculas que supuestamente inhiben GSNOR de una manera dependiente de la dosis y demuestra que GSNOR regula de forma activa la s-nitrosilación de proteínas frente al aumento de nitrosófilos de bajo peso molecular. Los compuestos se usan supuestamente en métodos para el tratamiento, diagnóstico y estudio de diversas afecciones y enfermedades, que incluyen, pero no se limitan a, Enfermedades Cardiovasculares, Enfermedades Pulmonares, Enfermedades Urogenitales, Enfermedades Neurológicas, Enfermedades Inflamatorias, y Enfermedades Oncológicas, además de diversas afecciones genéticas.

En la actualidad, en la técnica existe una gran necesidad de diagnóstico, profilaxis, mejoras, y tratamientos para afecciones médicas que se relacionan con el aumento de la síntesis de NO y/o aumento de la bioactividad de NO. Además, existe una necesidad significativa de nuevos compuestos, composiciones y métodos para prevenir, mejorar o revertir otros trastornos asociados con NO. La presente invención satisfacer estas necesidades.

#### Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I como se describe en la reivindicación 1. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, un compuesto de fórmula I o sal farmacéutica para uso en el método de tratamiento como se define en la reivindicación 5, y un método para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéutica aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, un compuesto de fórmula II o sal farmacéutica para uso en el método de tratamiento como se define en la reivindicación 11, y un método para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 12. En el presente documento se describen nuevos compuestos pirrolícos útiles como inhibidores de la S-nitrosoglutación reductasa ("GSNOR"). En el presente documento también se describen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y metabolitos de los inhibidores de GSNOR descritos. En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable adecuada.

En el presente documento también se describe un método para inhibir la S-nitrosoglutación reductasa en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

En el presente documento también se describe un método para tratar un trastorno mejorado con terapia dadora de NO en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

En el presente documento también se describe un método para tratar un trastorno proliferativo celular en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

Los métodos que se describen en el presente documento pueden incluir administración con uno o más agentes activos secundarios. A la administración puede ser secuencial o en una composición de combinación.

Aunque algunos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento se pueden usar en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen algunos métodos y materiales adecuados.

## 5 Descripción detallada de las realizaciones preferentes

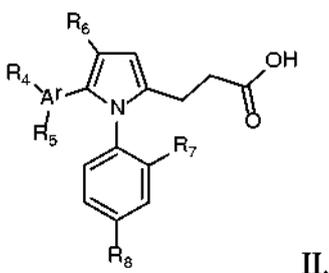
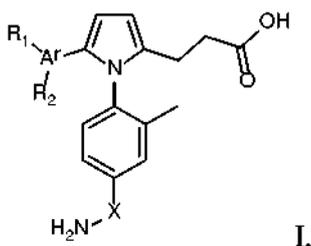
### A. Visión general de la Invención

Hasta hace poco, se sabía que la S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR) oxidada el aducto de formaldehído glutatión, S-hidroximetilglutatión. Desde entonces, la GSNOR se ha identificado en diversas bacterias, y levaduras, plantas y animales y está bien conservada. Las proteínas de *E. coli*, *S. cerevisiae* y macrófagos de ratón comparten aproximadamente un 60 % de la identidad de las secuencias de aminoácidos. La actividad de GSNOR (es decir, la descomposición del S-nitrosoglutatión cuando NADH está presente como un cofactor necesario) se ha detectado en *E. coli*, en macrófagos de ratón, en células endoteliales de ratón, en células de músculo liso de ratón, en levaduras, y en células HeLa, epiteliales y monocíticas humanas. La información del nucleótido de GSNOR humanos y de la secuencia de aminoácidos se puede obtener en las bases de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) con los n.ºs de Registro M29872, NM\_000671. La información del nucleótido de GSNOR de ratón y la secuencia de aminoácidos se puede obtener en las bases de datos del NCBI con los n.ºs de Registro NM\_007410. En la secuencia de nucleótidos, el sitio de inicio y el sitio de parada están subrayados. CDS se refiere a secuencia de codificación. SNP se refiere a polimorfismo de un solo nucleótido. Otras secuencias de nucleótidos de GSNOR y de aminoácidos relacionadas, incluyendo las de otras especies, se pueden encontrar en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0014697.

Como se describe en el presente documento, se ha mostrado que GSNOR funciona *in vivo* e *in vitro* para metabolismo S-nitrosoglutatión (GSNO) y S-nitrosotioles proteicos (SNO) para modular la bioactividad de NO, mediante el control de los niveles intracelulares de compuestos dadores de NO de masa baja y para evitar que la nitrosilación de proteínas alcance niveles tóxicos.

Basándose en esto, sigue que la inhibición de esta enzima potencia la bioactividad en todas las enfermedades en las que está indicada la terapia dadora de NO, inhibe la proliferación de células patológicamente proliferativas, y aumenta la bioactividad de NO en enfermedades a las que es beneficiosa.

En el presente documento se describen agentes farmacéuticos que son potentes inhibidores de GSNOR, incluyendo análogos de pirrol sustituido que son inhibidores de GSNOR que tienen las estructuras que se representan a continuación (Fórmulas I y II), o una sal, estereoisómero, o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Algunos análogos de pirrol tri-sustituidos son potentes inhibidores de GSNOR. Como se usa en este contexto, el término "análogo" se refiere a un compuesto que tiene estructura química o función similar a la de los compuestos de Fórmula I-II que retienen el anillo de pirrol.

Algunos análogos de pirrol descritos en el presente documento también pueden existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, así como estiren diversas

formas tautoméricas, en particular las que se diferencian en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término "isómero" pretende incluir todas las formas isoméricas de un compuesto incluyendo formas tautoméricas del compuesto.

- 5 Algunos compuestos ilustrativos que tienen centros asimétricos pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto puede existir en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención incluye compuestos en las formas de sus isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.
- 10 Se debería indicar que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita, con cuñas, o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura incluye todos los estereoisómeros del compuesto descrito.
- 15 Como se describe en el presente documento, los niveles de la S-nitrosoglutatión reductasa en la muestra biológica se pueden determinar con los métodos que se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0014697. La expresión "muestra biológica" incluye, pero no se limita a, muestras de sangre (por ejemplo, suero, plasma, o sangre completa), orina, saliva, sudor, leche de mama, secreciones vaginales, semen, folículos fibrosos, piel, dientes, huesos, uñas, u otras secreciones, fluidos corporales, tejidos o células.

20

## B. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los expertos habituales en la materia entenderán a lo que se refiere "aproximadamente" y variará hasta cierto punto en el contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no son evidentes para las personas con una experiencia habitual en la materia dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" a la referencia a hasta una cantidad superior o inferior a un 10 % del término en particular.

25

El término "acilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acetilo ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) o un grupo carbonilo al que se une un resto de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada.

30

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicados. Por ejemplo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) pretende incluir, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

35

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un doble enlace. Algunos ejemplos de un grupo alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_8$ ) incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohexeno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno, e isoocteno. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

40

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un triple enlace. Algunos ejemplos de un grupo alquino ( $\text{C}_2\text{-C}_8$ ) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquino puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

45

50

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, un grupo alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-*sec*-butilo, -O-*terc*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo, y -O-neohexilo.

55

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por lo general de uno a seis átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  está sustituido con una amina de fórmula  $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ , en la que cada aparición de  $\text{R}^c$  es independientemente -H o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ). Algunos ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , *t*-butilaminometilo, isopropilaminometilo.

60

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros. Algunos ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente

65

documento a continuación. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen heterociclos de fenilo o arilo tales como, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "bioactividad" indica un efecto en uno o más procesos celulares o extracelulares (por ejemplo, a través de unión, señalización, etc.) que pueden influir en procesos fisiológicos o patofisiológicos.

- 10 El término "carbonilo" o "carboxi" o "carboxilo" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

- 15 El término "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>" se refiere al número "m" de átomos de carbono con respecto al número "n" de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a de uno a seis átomos de carbono (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>). El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" incluye de dos a seis átomos de carbono (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>). El término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" incluye de tres a seis átomos de carbono (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>).

- 20 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 14 miembros. En esta clase están incluidos grupos cicloalquilo que están fusionados con un anillo de benceno. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno, y tetrahidroheptaleno, (1s,3s)-biciclo[1.1.0]butano, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.3.3]undecano, biciclo[4.2.2]decano, biciclo[4.3.1]decano. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir u
- 30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc.

- 35 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el que de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido con un átomo de halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo, y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

- 40 El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término, se refiere, a menos que se indique de otro modo, a un alquilo de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de los mismos, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo(s), O, N y S, se pueden colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Algunos ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>. Cuando un prefijo tal como (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) se usa para hacer referencia a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (de 2 a 8, en este ejemplo) pretende incluir también a los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C<sub>2</sub> pretende incluir, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH (un átomo de carbono y un heteroátomo que sustituye a un átomo de carbono) y -CH<sub>2</sub>SH.

- 50 Para ilustrar adicionalmente la definición de un grupo heteroalquilo, en el que el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo puede ser un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) pretende incluir, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> (un grupo oxialquilo C<sub>3</sub> con dos átomos de carbono y un oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

- 55 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Algunos heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tienilo (tiofen-ilo), benzotienilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir u
- 60 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

- 65 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), y azufre (S).

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a sistemas de anillos de 3 a 14 miembros que son cualquiera de saturados, insaturados, o aromáticos, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, que incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden incluir un heterociclo o heteroarilo fusionado con un anillo de benceno. El heterociclo se puede unir a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono, cuando sea químicamente aceptable. Algunos heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidino, azetidino, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

El término "heterocicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "heteroalquilo." Además, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido por un grupo -OH. Algunos ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y versiones ramificadas de los mismos.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O<sup>-</sup>.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoisómero" se refiere a un estereoisómero de un compuesto que está básicamente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro comprende una cantidad superior a aproximadamente un 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y una cantidad inferior a aproximadamente un 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo superior a aproximadamente un 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente un 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o superior a aproximadamente un 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente un 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o superior a aproximadamente un 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto inferior a aproximadamente un 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento, "proteína" se usa como sinónimo de "péptido", "polipéptido", o "fragmento de péptido". Un polipéptido, proteína, péptido, o fragmento de péptido "purificados" está básicamente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la fuente de células, tejido, o sin células a partir de la que se obtiene la secuencia de aminoácidos, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros agentes químicos cuando se sintetizan químicamente.

Como se usa en el presente documento, "modular" pretende hacer referencia a un aumento o disminución de los niveles de un péptido o un polipéptido, o para aumentar o disminuir la estabilidad como actividad de un péptido o un polipéptido. El término "inhibir" pretende hacer referencia a una disminución de los niveles de un péptido o un polipéptido o para disminuir la estabilidad por actividad de un péptido o un polipéptido. En realizaciones preferentes, el péptido que se está modulado o inhibido es S-nitrosoglutatión (GSNO) o proteínas S-nitrosotioles (SNO).

Como se usa en el presente documento, los términos "óxido nítrico" y "NO" incluyen óxido nítrico sin carga y especies de óxido nítrico con carga, que incluyen en particular ión nitrosonio (NO<sup>+</sup>) e ión nitroxilo (NO<sup>-</sup>). La forma reactiva del óxido nítrico se puede proporcionar mediante óxido nítrico gaseoso. Algunos compuestos tienen la estructura X-NO<sub>y</sub> en la que X es un resto de liberación, suministro o transferencia de óxido nítrico, incluyendo todos y cada uno de los compuestos de este tipo que proporcionan óxido nítrico a su sitio de acción pretendido en una forma activa para su finalidad pretendida, e Y es 1 o 2.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado por una agencia reguladora de un gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida por lo general para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. El término

"vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante con excipiente, o portador con el que se administra el agente terapéutico e incluye, pero no se limitará líquidos estériles tales como agua y aceites.

5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" de un inhibidor de GSNOR es un producto del compuesto desvelado que contiene un enlace iónico, y por lo general se produce haciendo reaccionar el compuesto desvelado con cualquiera de un ácido o una base, adecuados para administración a un sujeto. Una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, sales de adición de ácido que incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, arilalquilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, y tartratos; cationes de metales alcalinos tales como Li, Na, K, sales de metales alcalinotérreos tales como Mg o Ca, o sales diamina orgánica.

15 Una "composición farmacéutica" es una formulación que comprende los compuestos desvelados en una forma adecuada para administración a un sujeto. Una composición farmacéutica de la invención se formula preferentemente para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Algunos ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral y parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, inhalación, tópica, transdérmica, transmucosal, y rectal.

20 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a que uno cualquiera o más hidrogenados en el átomo designado está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se sucede, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Cuando a sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógeno ser el átomo están sustituidos. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

25 Algunos sustituyentes para los grupos mencionados como alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalqueniilo se pueden seleccionar a partir de la diversidad de grupos que incluyen -OR<sup>d</sup>, =O, =NR<sup>d</sup>, =N-OR<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -SR<sup>d</sup>, -halo, -SiR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>R<sup>dmm</sup>, -OC(O)R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>dm</sup>, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>d</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que varía de cero a tres, con los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes siendo a modo de ejemplo.

30 R<sup>d</sup>, R<sup>dm</sup> y R<sup>dmm</sup> cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre -halo, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tioalcoxi sin sustituir y aril alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir. Cuando R<sup>d</sup> y R<sup>dm</sup> están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup> puede representar 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo.

40 Por lo general, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, con esos grupos teniendo dos o más sustituyentes siendo a modo de ejemplo de la presente invención. Un radical alquilo o heteroalquilo puede estar sin sustituir o monosustituido. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo estará sin sustituir.

45 Algunos sustituyentes a modo de ejemplo para los radicales alquilo y heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -OR<sup>d</sup>, =O, =NR<sup>d</sup>, =N-OR<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -SR<sup>d</sup>, -halo, -SiR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>R<sup>dmm</sup>, -OC(O)R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>d</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CN y -NO<sub>2</sub>, en los que R<sup>d</sup>, R<sup>dm</sup> y R<sup>dmm</sup> son como se ha definido anteriormente. Algunos sustituyentes habituales se pueden seleccionar entre: -OR<sup>d</sup>, =O, -NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -halo, -OC(O)R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>dm</sup>, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CN y -NO<sub>2</sub>.

50 De forma análoga, alguna sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre: -halo, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -SR<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>em</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos.

55 R<sup>e</sup>, R<sup>em</sup> y R<sup>em</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir y ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir. Por lo general como un grupo arilo o heteroarilo tendrá de cero a tres sustituyentes, con esos grupos teniendo dos o más sustituyente siendo a modo de ejemplo en la presente invención. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir o monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir.

65 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo en un grupo arilo o heteroarilo, como se describe en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo

pueden estar obscuramente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-J-(CH_2)_r-K-$ , en la que J y K son independientemente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR^f-$  o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar obscuramente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR^f-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-S(O)_2NR^{f'}$ . El sustituyente  $R^f$  en  $-NR^f-$  y  $-S(O)_2NR^f-$  se selecciona entre hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) sin sustituir.

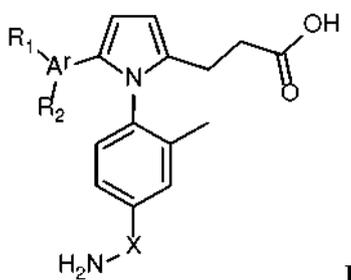
"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere por lo general a la cantidad necesaria para mejorar al menos un síntoma de un trastorno a prevenir, reducir, o tratar, como se describe en el presente documento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se refiere a los inhibidores de GSNOR de la presente invención, hará referencia a la dosificación del inhibidor de GSNOR que proporciona la respuesta farmacológica específica para la que se administra el inhibidor de GSNOR en un número significativo de sujetos con necesidad un tratamiento de este tipo. Se hace énfasis en que una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR que se administra a un sujeto en particular en un caso en particular no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones/enfermedades que se describen en el presente documento, aun cuando los expertos en la materia consideren que una dosificación de este tipo es una cantidad terapéuticamente eficaz.

### C. Inhibidores de la S-Nitrosoglutación Reductasa

#### 1. Compuestos

Los compuestos de la invención son como se describen en las reivindicaciones. En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. En el presente documento también se describe un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula I, o una sal, estereoisómero, o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

en la que:

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tiofen-ilo;

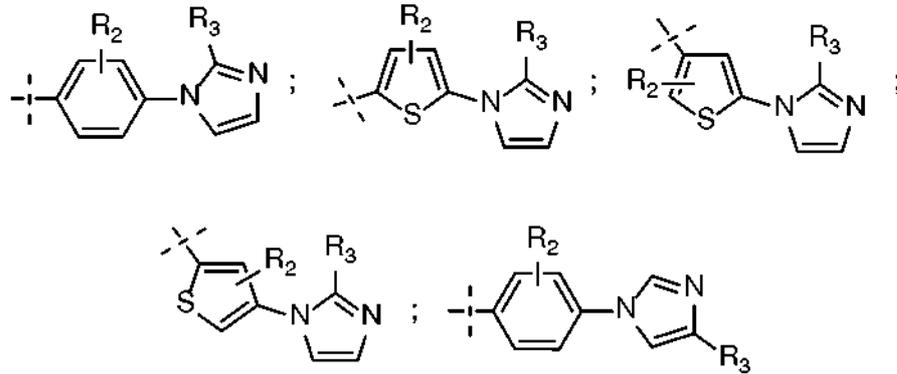
$R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en imidazolilo sin sustituir, imidazolilo sustituido, cloro, bromo, flúor, hidroxilo, y metoxi;

$R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, carbamoilo, dimetilamino, amino, formamido, y trifluorometilo; y

X se selecciona entre el grupo que consiste en CO y  $SO_2$ .

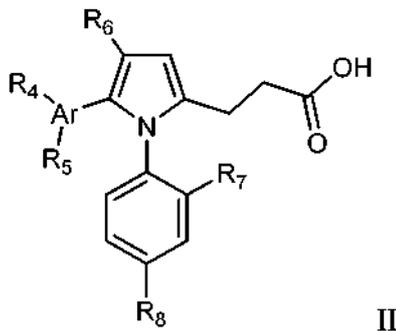
Algunas identidades adecuadas para  $R_1$  incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo sin sustituir e imidazolilo sustituido. Algunas sustituciones adecuadas para el grupo imidazolilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, alquilo  $C_1-C_6$ .

En un aspecto adicional de la invención, algunas identidades de  $ArR_1R_2$  incluyen, pero no se limitan a,



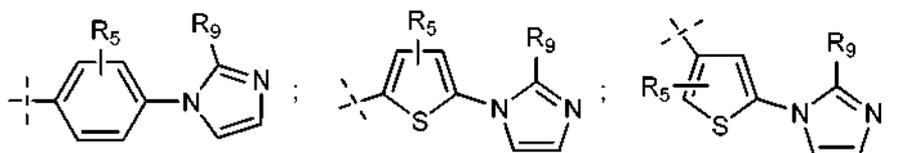
en las que R<sub>3</sub> se selecciona entre H, metilo, y etilo.

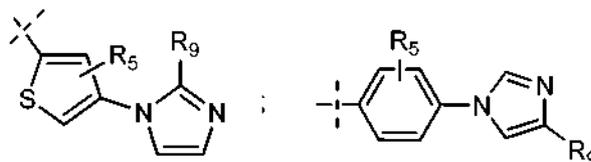
- 5 En un aspecto adicional de la invención, algunas identidades ArR<sub>1</sub> incluyen, pero no se limitan a, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-bromotiofen-2-ilo, 4-bromotiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, y 5-bromotiofen-3-ilo.
- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula II de acuerdo con la reivindicación 7. En el presente documento también se describe un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula II, o una sal, estereoisómero, o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en la que:

- Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tiofen-ilo;
- 20 R<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en imidazolilo sin sustituir e imidazolilo sustituido;
- R<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxi, y metoxi;
- R<sub>6</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, y flúor;
- 25 R<sub>7</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, y metilo; y
- R<sub>8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 30 En un aspecto adicional de la invención, algunas identidades adecuadas para ArR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> incluyen, pero no se limitan a,





en las que  $R_9$  se selecciona entre H, metilo, y etilo.

- 5 Cuando se muestra que un enlace para un sustituyente cruza un enlace que conecta los átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Algunas combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de forma racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. En los compuestos que se describen en el presente documento también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas, y geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica o forma isomérica específicas se indique de forma específica. También se considera que todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos forman parte de la presente invención.

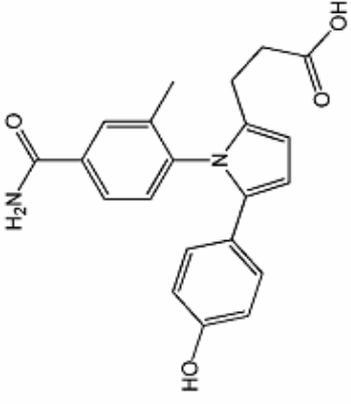
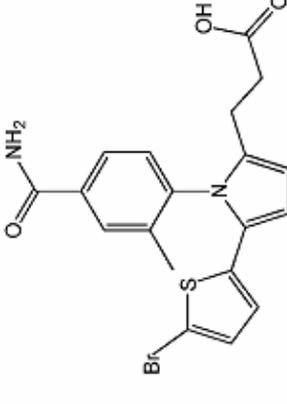
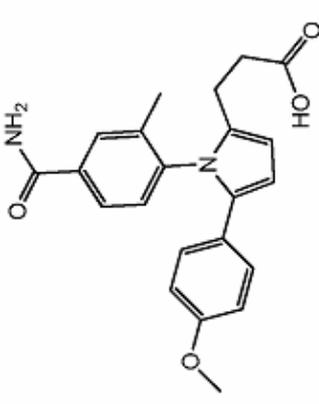
25 Se debe observar que algunos isómeros que surgen a partir de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique de otro modo. tales isómero se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas clásicas de separación y mediante síntesis controlada de forma estereoquímica. Además, las estructuras y otros compuestos y restos que se analizan en la presente solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Algunos alquenos pueden incluir, cuando sea apropiado, cualquiera de las geometrías E o Z.

## 30 2. Inhibidores de GSNOR representativos

La Tabla 1 que sigue a continuación enumera nuevos análogos de pirrol representativos de Fórmula I y Fórmula II útiles como inhibidores de GSNOR de la invención. Los métodos de síntesis que se pueden usar para preparar cada compuesto, identificados en la Tabla 1 (es decir, Esquema 1, Esquema 2, etc.) se detallan a continuación. En algunos casos, si el material de partida compuesto intermedio de un esquema no está disponible en el mercado, entonces un método correspondiente describe la síntesis de ese material de partida o compuesto intermedio (es decir, Método 1, Método 2, etc.). La Tabla 1 proporciona el número del Esquema, define los materiales de partida mostrados en los Esquemas, y cuando sea necesario, proporciona un número de Método que corresponde a una síntesis detallada de un compuesto intermedio o material de partida. En la Tabla 1 también se incluyen datos de espectrometría de masas de apoyo para cada compuesto. La actividad del inhibidor de GSNOR se determinó mediante el ensayo que se describe en el Ejemplo 2 y se obtuvieron valores de  $CI_{50}$ . Los compuestos 1-70 inhibidores de GSNOR de la Tabla 1 tenían una  $CI_{50}$  aproximadamente  $< 15 \mu M$ . Los compuestos 1-12, 14-15, 17-19, 22-36, 38-42, 44-56, 58-69 inhibidores de GSNOR de la Tabla 1 tenían una  $CI_{50}$  aproximadamente inferior a  $1,0 \mu M$ .

Tabla 1

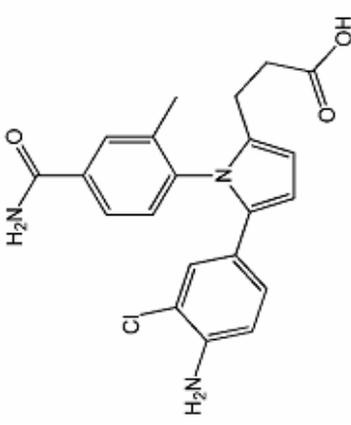
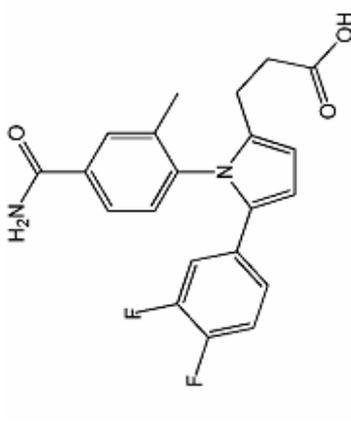
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
1		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	414,5	415,1	Esquema 5, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H
2		ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-yl)tofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	420,5	421,1	Esquema 9b, Ar = 1 H-imidazol-1-ilo
3		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-yl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	428,5	429,1	Esquema 9a, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo

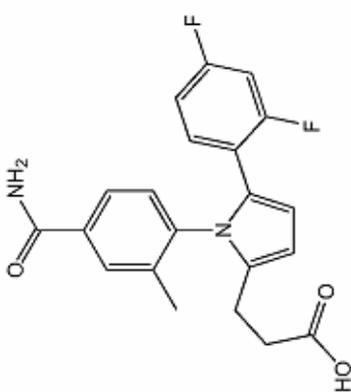
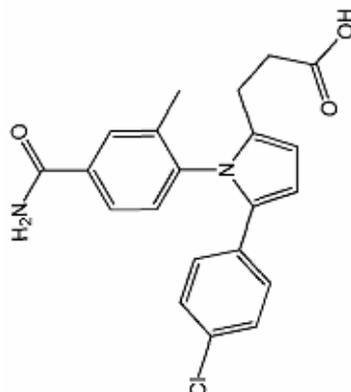
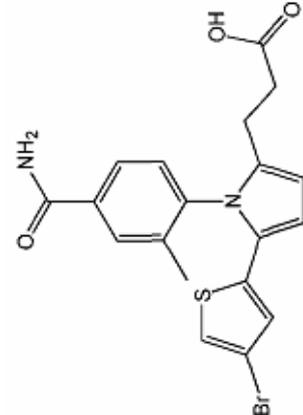
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
4		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	364,4	365,1	Esquema 1, R2 = 4-hidroxi-1H-pirrol-2-il, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
5		ácido 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	433,3	433, 435	Esquema 1, R2 = 5-bromotiofen-2-il, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
6		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenil, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
7		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	427,3	427,1 429,1	Esquema 6, Ar2 = 4-bromofenilo
8		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	412,9	413,1	Esquema 6, Ar2 = 3-cloro-4-metoxifenilo
9		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	396,4	397,1	Esquema 6, Ar2 = 3-fluoro-4-metoxifenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
10		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	398,8	399,1	Esquema 1, R2 = 3-cloro-4-hidroxi-fenil, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenil
11		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	392,4	393,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-3-metilfenil

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
12		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 3-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
13		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	428,5	429,1	Esquema 9a, Ar = 4-metil-1H-imidazol-1-il
14		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	442,5	443,2	Esquema 5, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R= etilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
15	 <p>The structure shows a central pyrrole ring. At the 2-position of the pyrrole, there is a propionic acid chain (-CH2-CH2-COOH). At the 3-position, there is a 5-(4-amino-3-chlorophenyl)phenyl group. At the 4-position, there is a 1-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)phenyl group.</p>	ácido 3-(5-(4-amino-3-clorofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H20ClN3O3	397,9	398,0	Esquema 6, Ar2 = 4-amino-3-clorofenilo / método n.º 12
16	 <p>The structure shows a central pyrrole ring. At the 2-position of the pyrrole, there is a propionic acid chain (-CH2-CH2-COOH). At the 3-position, there is a 1-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)phenyl group. At the 4-position, there is a 5-(3,4-difluorophenyl)phenyl group.</p>	ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H18F2N2O3	384,4	385,0	Esquema 6, Ar2 = 3,4-difluorofenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
17		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	384,4	385,0	Esquema 6, Ar2 = 2,4-difluorofenilo
18		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	382,8	383,0	Esquema 6, Ar2 =4-clorofenilo
19		3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	433,3	433,0, 434,8	Esquema 1, R2 = 4-bromotiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo

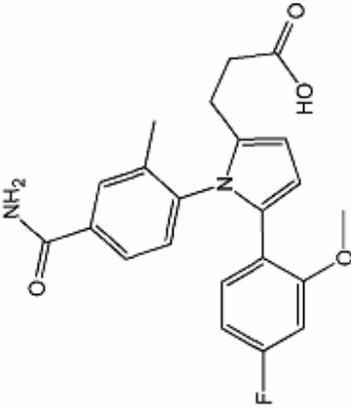
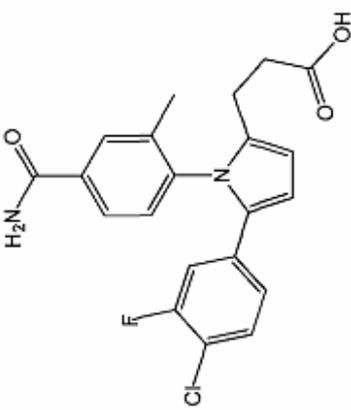
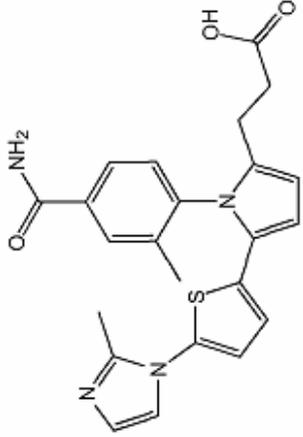
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
20		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	396,4	397,2	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-3-metoxifenilo
21		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-carbamoyl-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	409,4	410,2	Esquema 6, Ar2 = 4-carbamoyl-3-fluorofenilo

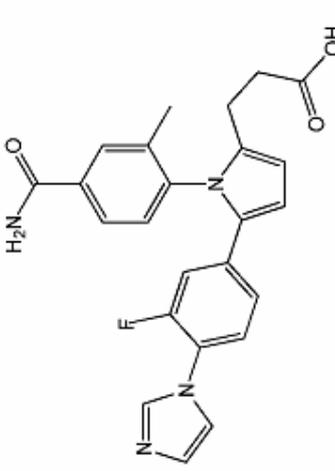
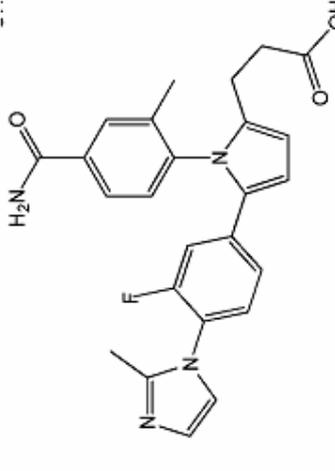
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
22		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	382,4	383,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-2-metilfenilo
23		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	400,8	401,0	Esquema 6, Ar2 = 4-cloro-2-fluorofenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
24		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H19FN2O3	366,4	367,0	Esquema 6, Ar2 = 4-fluorofenilo
25		ácido 3-(1-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21FN2O3	380,4	381,1	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-2-metilfenilo
26		ácido 3-(1-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21ClN2O4	412,9	413,0	Esquema 33, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
27		<p>ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	412,9	414,0	Esquema 6, Ar2 = 2-cloro-4-metoxifenilo
28		<p>ácido 3-(5-(4-(1 H-imidazol-1-iltiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	420,5	421,1	El procedimiento seguido se describe en el Esquema 9b, en el que el material de partida es el compuesto n.º 19 en esta tabla (antes de hidrólisis), Ar = 1H-imidazol-1-ilo

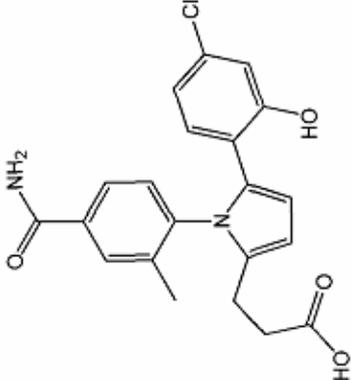
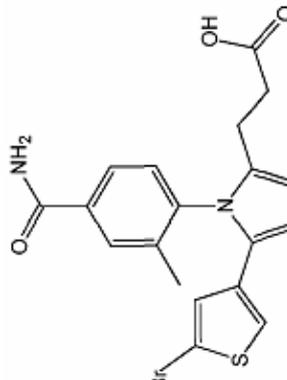
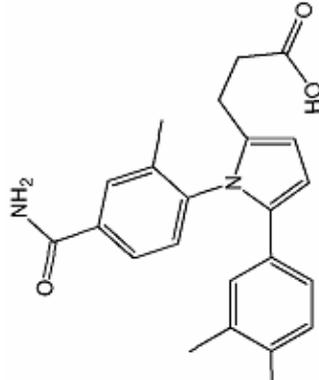
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
29		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	410,4	411,2	Esquema 6, Ar2 = 2-etoxi-4-fluorofenilo
30		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	446,4	447,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
31		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	396,4	397,1	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-2-metoxifenilo
32		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	400,8	401,1	Esquema 6, Ar2 = 4-cloro-3-fluorofenilo
33		3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tioten-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	434,5	435,0	Esquema 9b, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo

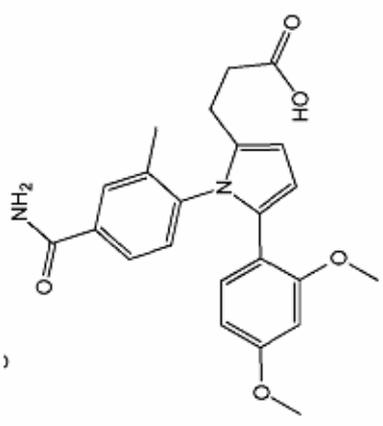
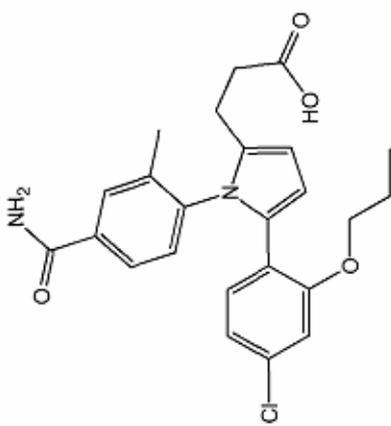
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
34		<p>ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	432,4	433,1	<p>Esquema 36, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, en el que la 1ª etapa sigue con las condiciones alternativas del Esquema 36A, R = H</p>
35		<p>ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	446,5	447,1	<p>Esquema 36, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, en el que la 1ª etapa sigue con las condiciones alternativas del Esquema 36A, R = Me</p>

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
36		<p>ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	426,9	427,1	Esquema 33, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = etilo
37		<p>ácido 3-(5-(5-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	457,3	459,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 5-bromo-2-metoxifenilo / Método 41

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
38		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)pirrol-2-il)propanoico	C23H22N4O3S	434,5	435,2	El procedimiento seguido se describe en el Esquema 9b, en el que el material de partida es el compuesto n.º 19 en esta tabla (antes de hidrólisis), Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo
39		ácido 3-(5-(4-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21BrN2O4	457,3	459,1	Esquema 1, R2 = 4-bromo-2-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo / Método 15
40		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H26N4O4	458,5	459,1	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromo-2-metoxifenil, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo / véase el compuesto anterior para la síntesis de 34A

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
41		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H19ClN2O4	398,8	399,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro-2-hidroxi-fenilo
42		ácido 3-(5-(5-bromotiofen-3-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H17BrN2O3 S	433,3	434,9	Esquema 1, R2 = 5-bromotiofen-3-il, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo / Método 19
43		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H22N2O4	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 4-hidroxi-3-metilfenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espectro de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
44		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-carbamoyl-4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	425,9	426,1	Esquema 6, Ar2 = 2-carbamoyl-4-clorofenil, usando ácido 4-cloro-2-cianofenilborónico en la etapa 6E a 6F
45		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	378,4	379,1	Esquema 6, Ar2 = 2-metoxifenil

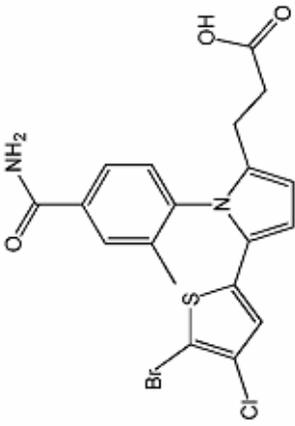
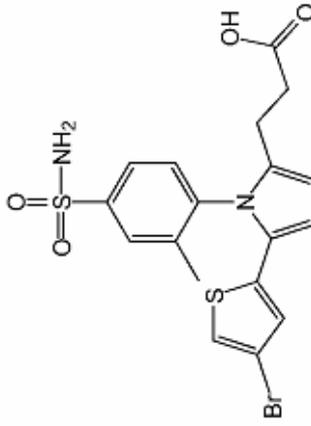
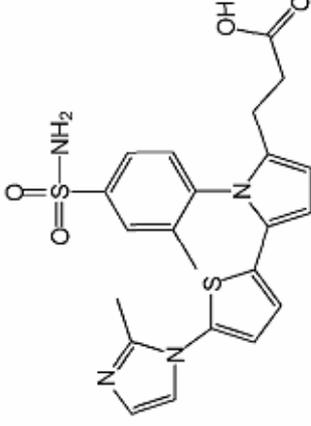
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
46	 <p>The structure shows a central pyrrole ring. At the 1-position of the pyrrole, there is a 4-carbamoyl-2-methylphenyl group. At the 2-position, there is a 2,4-dimethoxyphenyl group. At the 3-position, there is a propionic acid chain.</p>	ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	408,4	409,2	Esquema 19, Ar2 = 2,4-dimetoxifenilo
47	 <p>The structure shows a central pyrrole ring. At the 1-position of the pyrrole, there is a 4-carbamoyl-2-methylphenyl group. At the 2-position, there is a 4-chloro-2-propoxyphenyl group. At the 3-position, there is a propionic acid chain.</p>	ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-propoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	440,9	441,1	Esquema 33, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = n-propil

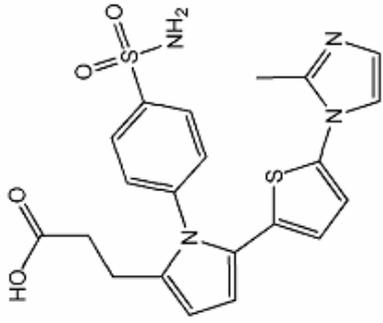
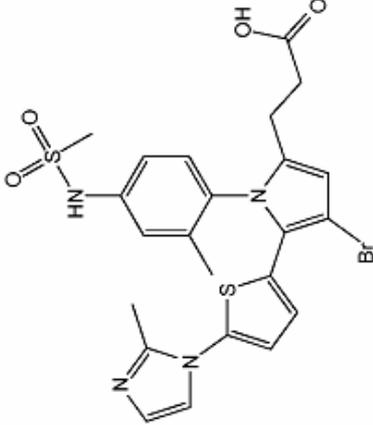
n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
48		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	394,4	395,1	Esquema 6, R2 = 4-hidroxi-2-metoxifenilo / Método 18
49		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(dimetilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	425,9	426,1	Esquema 39

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
50		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	444,5	445,2	Esquema 36, R1 = 1 H-imidazol-1-ilo, R2 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, y R3 = 2-metoxi / método 15
51		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-yl)tofen-3-yl)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	434,5	435,1	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromotiofen-3-ilo, Ar 2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
52		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-clorotiofen-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	388,9	389,0	Esquema 1, R2=5-clorotiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
53		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	448,5	449,1	Esquema 9b, Ar = 2-etil-1H-imidazol-1-ilo
54		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	425,9	425,9	Esquema 40
55		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	388,9	389,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 3-clorotiofen-2-ilo / método 24

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
56		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-formamido-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	421,4	422,0	Esquema 6, 4-formamido-2-metoxifenilo / Método 33
57		ácido 3-(5-(3-bromo-5-metoxitiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	463,3	464,6	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo / método 25
58		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	388,9	388,9	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 4-clorotiofen-2-ilo / Método 28 (28-3)

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
59		ácido 3-(5-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)-1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	467,8	466,9, 468,8	Esquema 1, R1 = 4-carbamoi-2-metilfenilo, R2 = 4-clorotiofen-2-ilo / Método 28 (28-2)
60		ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	469,4	470,9	Esquema 1, R1 = 2-metil-(metilsulfonamido)fenilo, R2 = 4-bromotiofen-2-ilo / Método 27
61		ácido 3-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	470,6	471,0	Esquema 36, Ar1-Br = 5-bromotiofen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 2-metil-4-sulfamofenilo / Método 27

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
62		ácido 3-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiolen-2-il)-1-(4-(sulfamoiifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	456,5	457,0	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromotiolen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-sulfamoiifenilo / Método 35
63		ácido 3-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiolen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	563,5	563,0, 565,0	Preparado como un producto secundario durante la síntesis del compuesto n.º 67 de esta tabla (formado en la etapa 1 del Esquema 34, en la que se aisló después de hidrólisis mediante HPLC prep)

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espectro de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
64		<p>ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	464,5	465,0	Esquema 20, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo / en el que 20A es el compuesto n.º 1 en esta tabla
65		<p>ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	478,6	479,2	Esquema 20, Ar2 = 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo / en el que 20A es el compuesto n.º 3 en esta tabla

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
66		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-iltiöfen-2-ilo)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)propanoico	C23H24N4O4S2	484,6	485,1	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromotiöfen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo / Método 23
67		ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-iltiöfen-2-ilo)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)propanoico	C23H24N4O4S2	484,6	485,0	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromotiöfen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo / Método 23
68		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-iltiöfen-2-ilo)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-ilo)propanoico	C22H22N4O4S2	470,6	470,9	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromotiöfen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido)fenilo / Método 23

n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec de masas	n.º de Esquema / n.º de Método
69		<p>ácido 3-(5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	494,6	495,1	Esquema 34, Ar1-X = 2-metoxi-4-bromofenilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido)fenilo / Método 23 y Método 15
70		<p>ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	464,5	464,9	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido)fenilo / Método 23

**D. Composiciones Farmacéuticas que Comprenden un Inhibidor de GSNOR**

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR que se describen en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Algunos vehículos adecuados se describen en "Remington: The Science and Practice, Twentieth Edition", publicado por Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en el presente documento por referencia. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden comprender uno o más agentes activos no inhibidores de GSNOR.
- 10 Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden comprender nuevos inhibidores de GSNOR descritos en el presente documento, las composiciones farmacéuticas pueden comprender compuestos conocidos que anteriormente no se sabía que tenían actividad inhibidora de GSNOR, o una combinación de los mismos.
- 15 Los inhibidores de GSNOR se pueden usar en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, formas de dosificación inyectable, dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones liofilizadas, polvos secos, comprimidos, cápsulas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada, etc. De
- 20 forma específica, los inhibidores de GSNOR que se describen en el presente documento se pueden formular: (a) para administración seleccionados entre el grupo que consiste en administración oral, pulmonar, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraarticular, rectal, oftálmica, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, bucal, nasal, y tópica; (b) en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo que consiste en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, comprimidos, sobrecitos y cápsulas; (c) en una forma de
- 25 dosificación seleccionada entre el grupo que consiste en formulaciones liofilizadas, polvos secos, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada; o (d) cualquier combinación de las mismas.
- 30 Para infecciones respiratorias, se puede usar una formulación de inhalación para conseguir concentraciones locales elevadas. Algunas formulaciones adecuadas para inhalación incluyen polvo seco o soluciones aerosolizadas o vaporizadas, dispersiones, o suspensiones capaces de ser administradas por un inhalador o nebulizador en la cavidad endobronquial o nasal de pacientes infectados para tratar infecciones bacterianas de las vías respiratorias superior e inferior.
- 35 Algunas soluciones y suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden comprender uno o más de los siguientes componentes: (1) un diluyente estéril tal como agua a la inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; (2) agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; (3) antioxidantes tales como ácido ascórbico o
- 40 bisulfito sódico; (4) agentes de quelación tales como ácido etilendiamintetraacético; (5) tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y (5) agentes para la justa de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Una preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.
- 45 Algunas composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden comprender soluciones acuosas estériles (que son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersión. Para administración intravenosa, algunos vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida hasta el punto
- 50 en el que exista una fácil capacidad de inyección. La composición farmacéutica debería ser estable en las condiciones de preparación y almacenamiento y se debería conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.
- El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que comprende, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por
- 55 ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), y de las adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, con el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferente incluir en la
- 60 composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol o sorbitol, y sales inorgánicas tales como cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir aproximadamente mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- 65 Algunas soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del reactivo activo (por ejemplo, inhibidor de GSNOR) en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con un ingrediente o una

combinación de ingredientes enumerados anteriormente, si fuera necesario, seguido de esterilización por filtración. Por lo general, algunas dispersiones se preparan mediante la incorporación de al menos un inhibidor de GSNOR en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y cualquier otro ingrediente necesario. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación a modo de ejemplo incluyen secador vacío y liofilización, ambos de los cuales proporcionan una potencia del inhibidor de GSNOR además de cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada de forma estéril de los mismos.

Las composiciones orales por lo general incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Se pueden encerrar, por ejemplo, en cápsulas de gelatina o se pueden formar comprimidos por compresión. Para la administración terapéutica oral, el inhibidor de GSNOR se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, trociscos, o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para uso como un enjuague bucal, en las que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se agita y se expectora o se traga. Como parte de la composición se pueden incluir algunos agentes aglutinantes, y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Para administración mediante inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización de aerosol desde un envase o dispensador presurizado que contiene un agente propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, un líquido nebulizado, o un polvo seco desde un dispositivo adecuado. Para administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera a permear. Por lo general, en la técnica se conocen tales agentes penetrantes, e incluyen, por ejemplo, a la administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosal se puede realizar a través del uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los reactivos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles, o cremas como se conoce por lo general en la técnica. Los reactivos también se pueden preparar en forma de supositorios (por ejemplo, con bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o tiene más de retención para administración rectal.

Los inhibidores de GSNOR se pueden preparar con vehículos que protegerán frente a la eliminación rápida del organismo. Por ejemplo, se puede usar una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Algunos métodos para la preparación de formulaciones de este tipo serán evidentes para los expertos en la materia.

Como vehículos farmacéuticamente aceptables también se pueden usar suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales con respecto a antígenos virales). Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

Además, se pueden preparar suspensiones de los inhibidores de GSNOR en forma de suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Algunos disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo, triglicéridos, o liposomas. Para la administración también se pueden usar algunos polímeros de amino policatiónico, no lípidos. Opcionalmente, la suspensión también puede incluir algunos estabilizantes por agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de inhibidor de GSNOR calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del inhibidor de GSNOR y el efecto terapéutico en particular a conseguir, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de un agente activo de este tipo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticos. Algunos ejemplos de excipientes de este tipo incluyen, pero no se limitan a, agentes aglutinantes, agentes de carga, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes efervescentes, y otros excipientes. Tales excipientes se conocen en la técnica. Algunos excipientes a modo de ejemplo incluyen: (1) agentes aglutinantes que incluyen diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina silicificada (ProSolv SMCC™), goma de tragacanto y gelatina; (2) agentes de carga tales como diversos almidones, lactosa, monohidrato de lactosa, y lactosa anhidra; (3) agentes disgregantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz, polivinil pirrolidona ligeramente reticulada, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, y mezclas de los mismos; (4) lubricantes, incluyendo agentes que actúan en la capacidad de fluidez de un polvo a comprimir, incluyendo estearato de magnesio, dióxido de silicio

coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato cálcico, y gel de sílice; (5) sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; (6) conservantes, tales como sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio; (7) diluyentes tales como cargas inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato cálcico dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los mencionados anteriormente; algunos ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, y Pharmatose® DCL21; fosfato cálcico dibásico tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa; y glucosa; (8) agentes edulcorantes, que incluyen cualquier edulcorante natural o artificial, tales como sacarosa, sacarina, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo, y acesulfamo; (9) agentes saborizantes, tales como menta, salicilato de metilo, sabor a naranja, Magnasweet® (marca registrada de MAFCO), sabor a chicle, sabores de frutas, y similares; y (10) agentes efervescentes, que incluye parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Algunos ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adipico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas. Algunos carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódica, de carbonato L-lisina, y carbonato de arginina. Como alternativa, solamente puede estar presente el componente de bicarbonato sódico de la pareja efervescente.

## 20 E. Kits Comprenden las Composiciones descritas en el presente documento

En el presente documento también se describen kits que comprenden las composiciones que se describen en el presente documento. Tales kits pueden comprender, por ejemplo, (1) al menos un inhibidor de GSNOR; y (2) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un disolvente o solución. Algunos componentes adicionales del kit pueden incluir opcionalmente, por ejemplo: (1) cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables identificados en el presente documento, tales como estabilizantes, tampones, etc., (2) al menos un recipiente, vial o aparato similar para albergar y/o mezclar los componentes del kit; y (3) aparato de administración, tal como un inhalador, nebulizador, jeringa, etc.

## 30 F. Métodos para Preparar inhibidores de GSNOR

Los inhibidores de GSNOR que se describen en el presente documento se pueden sintetizar fácilmente usando metodologías de síntesis conocidas o a través de una modificación de metodologías de síntesis conocidas. Tal como reconocería fácilmente un experto, las metodologías describen a continuación permiten la síntesis de pirroles que tienen diversos sustituyentes. Algunos métodos de síntesis a modo de ejemplo se describen en los ejemplos que siguen a continuación.

De acuerdo con un protocolo de síntesis, la reacción de 2-furaldehído con una acetofenona sustituida de forma apropiada seguido de tratamiento con un ácido fuerte proporciona la 1,4,7-triona sustituida de forma apropiada. El ciclado de la triona al pirrol 1,2,5-trisustituido correspondiente se consigue fácilmente haciendo reaccionar la triona con una amina primaria en presencia de ácido p-toluenosulfónico. La derivatización adicional del anillo de fenilo en C5 del pirrol se puede conseguir fácilmente, por ejemplo, mediante diversas reacciones de acoplamiento cruzado. Por ejemplo, la síntesis de los pirroles trisustituidos haciendo reaccionar 1-(4-clorofenil) etanona y 2-furaldehído proporcionará el pirrol diana con el grupo 4-clorofenilo en C5. El cloruro de arilo cloruro se puede derivatizar por reacción con un ácido borónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki. Tales metodologías de derivatización de rutina permiten la generación rápida de bibliotecas de compuestos para estudios de inhibición de GSNOR *in vitro*. Diversos métodos adicionales se describe en el Ejemplo 1 de este documento.

Si fuera necesario, la purificación y separación adicional de enantiómeros y diastereómeros se puede conseguir con procedimientos de rutina conocidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, la separación de enantiómeros de un compuesto se puede conseguir mediante el uso de HPLC quiral y técnicas de cromatografía relacionadas. Algunos diastereómeros se pueden separar de manera similar. En algunos casos, sin embargo, los diastereómeros se pueden separar simplemente de forma física, tal como, por ejemplo, mediante precipitación o cristalización controladas.

El proceso que se describe en el presente documento, cuando se realiza como se indica en el presente documento, se puede realizar de forma conveniente a temperaturas a las que se puede acceder de forma rutinaria en la técnica. Por ejemplo, el proceso se puede realizar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 110 °C. Por ejemplo, la temperatura puede estar en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C. Por ejemplo, la temperatura puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 95 °C.

Las etapas de síntesis que requieren una base se realizan usando cualquier base orgánica o inorgánica conveniente. Por lo general, la base no es nucleófila. Por lo tanto, la base se puede seleccionar entre carbonatos, fosfatos, hidróxidos, alcóxidos, sales de disilazanos, y aminas terciarias.

El proceso que se describe en el presente documento, cuando se realiza como se describe en el presente documento, se puede completar sustancialmente después de varios minutos hasta después de varias horas dependiendo de la naturaleza y cantidad de reactivos y temperatura de reacción. La determinación de cuándo la reacción es sustancialmente completa se puede evaluar de forma conveniente mediante técnicas habituales conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, HPLC, LCMS, TLC, y RMN <sup>1</sup>H.

### G. Método de Tratamiento

En el presente documento también se describen métodos para prevenir o tratar (por ejemplo, aliviar uno o más síntomas de) afecciones médicas a través del uso de uno o más de los compuestos desvelados. Los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR a un paciente con necesidad. Las composiciones que se describen en el presente documento también se pueden usar para terapia profiláctica.

El inhibidor de GSNOR usado en los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento puede ser: (1) un nuevo inhibidor de GSNOR descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo; (2) un compuesto que se conocía antes de la presente invención, pero en la que no se sabía que el compuesto era un inhibidor de GSNOR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo; o (3) un compuesto que se conocía antes de la presente invención, y en la que se sabía que el compuesto era un inhibidor de GSNOR, pero en la que no se sabía que el compuesto era útil para los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo.

El paciente puede ser cualquier animal, doméstico, de ganado o salvaje, incluyendo, pero no limitado, gatos, perros, caballos, cerdos y vacuno, y preferentemente pacientes humanos. Como se usa en el presente documento, los términos paciente y sujeto se pueden usar indistintamente.

En sujetos con niveles perjudicialmente elevados de GSNOR o actividad GSNOR de, la modulación se puede conseguir, por ejemplo, mediante la administración de uno o más de los compuestos desvelados que interrumpe o regula de forma negativa la función de GSNOR, o disminuye los niveles de GSNOR. Estos compuestos se pueden administrar con otros agentes inhibidores de GSNOR, tales como anticuerpos anti-GSNOR o fragmentos de anticuerpo, GSNOR antisentido, ARNi, o moléculas pequeñas, u otros inhibidores, solos o en combinación con otros agentes como se describe con detalle en el presente documento.

En el presente documento también se describe un método para tratar a sujeto afectado con un trastorno mejorado con terapia dadora de NO. Tal método comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR.

Como se usa en el presente documento, "tratar" describe la gestión y cuidado de un paciente con la finalidad de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno. De forma más específica, "tratar" incluye revertir, atenuar, aliviar, minimizar, suprimir o detener al menos un síntoma o efecto perjudicial de una patología (trastorno), evolución de la enfermedad, a gente causal de la enfermedad (por ejemplo, bacterias o virus), u otra afección anómala. El tratamiento continúa siempre y cuando los síntomas y/o la patología mejoren.

Los trastornos pueden incluir trastornos pulmonares asociados con hipoxemia y/o constricción del músculo liso en los pulmones y/o infección pulmonar y/o lesión pulmonar (por ejemplo, hipertensión pulmonar, SDRA, asma, neumonía, fibrosis pulmonar/enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, EPOC), enfermedad cardiovascular y enfermedad cardíaca, incluyendo afecciones tales como hipertensión, síndromes isquémicos coronarios, aterosclerosis, glaucoma, enfermedades caracterizadas por angiogénesis (por ejemplo, enfermedad de arterias coronarias), trastornos en los que existe riesgo de que se produzca trombosis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca reestenosis, enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, demencia por SIDA y psoriasis), enfermedades en las que existe riesgo de que se produzca apoptosis (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, trastornos neurológicos degenerativos, artritis y lesión hepática (isquémica o alcohólica)), impotencia, obesidad causada por alimentación como respuesta a ansias por alimentos, apoplejía, lesión por reperfusión (por ejemplo, lesión muscular traumática en corazón o pulmón o lesión por aplastamiento), y trastornos en los que es beneficioso el acondicionamiento previo del corazón o del cerebro para protección con NO frente a sucesos isquémicos posteriores .

Los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco o metabolito de los mismos, se pueden administrar en combinación con un dador de NO. Un dador de NO dona óxido nítrico o una especie redox relacionada y de forma más general proporciona bioactividad de óxido nítrico, que esta actividad que se identifica con el óxido nítrico, por ejemplo, vaso-relajación o estimulación o inhibición de una proteína receptora, por ejemplo, proteína ras, receptor adrenérgico, NFkB. Algunos dadores de NO

que incluyen compuestos S-nitroso, O-nitroso, C-nitroso y N-nitroso y derivados nitro de los mismos y complejos de metal y NO, pero que no excluyen otros compuestos que generan bioactividad de NO, útiles en el presente documento se describen en "Methods in Nitric Oxide Research," Feelisch *et al.* eds., páginas 71-115 (J. S., John Wiley & Sons, New York, 1996). Algunos dadores de NO que son compuestos de C-nitroso en los que el nitroso se une a un carbono terciario que son útiles en el presente documento incluyen los que se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.359.182 y en el documento WO 02/34705. Algunos ejemplos de compuestos de S-nitroso, incluyendo S-nitrosotioles útiles en el presente documento, incluyen, por ejemplo, S-nitrosoglutatión, S-nitroso-N-acetilpenicilamina, S-nitroso-cisteína y éster de etilo del mismo, S-nitroso cisteinil glicina, S-nitroso-gamma-metil-L-homocisteína, S-nitroso-L-homocisteína, S-nitroso-gamma-tio-L-leucina, S-nitroso-delta-tio-L-leucina, y S-nitrosoalbúmina. Algunos ejemplos de otros dadores de NO útiles en el presente documento son nitroprusiato sódico (Nipride), nitrito de etilo, isosorbida, nitroglicerina, SIN 1 que es molsidomina, furoxaminas, N-hidroxi (N-nitrosamina) y perfluorocarbonos que se han saturado con NO o un dador de NO hidrófobo.

En el presente documento también se describe la combinación de un inhibidor de GSNOR con el enantiómero R(+) de amlodipina, un liberador de NO conocido (Zhang X.P *et al.* 2002 J. Cardiovascular Pharmacology 39, 208-214).

En el presente documento también se describe un método para tratar a un sujeto afectado con células que proliferan de forma patológica en el que el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR. Los inhibidores de GSNOR son los compuestos como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco o metabolito de los mismos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tratamiento continúa siempre y cuando mejoren los síntomas y/o la patología.

Las células que proliferan de forma patológica pueden ser microbios que proliferan de forma patológica. Los microbios implicados pueden ser aquellos en los que GSNOR se expresa para proteger al microbio del estrés nitrosativo o en los que una célula hospedadora infectada con el microbio expresa la enzima, protegiendo de este modo el microbio del estrés nitrosativo. La expresión "microbios que proliferan de forma patológica" se usa en el presente documento para hacer referencia a microorganismos patológicos que incluyen, pero no se limitan a, bacterias patológicas, virus patológicos, Clamidia patológicos, protozoos patológicos, Rickettsia patológicos, hongos patológicos, y Mycoplasmata patológicos. En las columnas 11 y 12 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367 se exponen más detalles sobre los microbios aplicables. La expresión "células hospedadoras infectadas con microbios patológicos" incluye no solamente a células de mamífero infectadas con virus patológicos sino también a células de mamífero que contienen bacterias o protozoos intracelulares, por ejemplo, macrófagos que contienen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leper* (lepra), o *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea).

Las células que proliferan de forma patológica pueden ser helmintos patológicos. La expresión "helmintos patológicos" se usa en el presente documento para hacer referencia a nemátodos patológicos, tremátodos patológicos y céstodos patológicos. En la columna 12 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367 se exponen más detalles sobre helmintos aplicables.

Las células que proliferan de forma patológica pueden ser células de mamífero que proliferan de forma patológica. La expresión "células de mamífero que proliferan de forma patológica" como se usa en el presente documento se refiere a células del mamífero que crecen en tamaño o número en dicho mamífero con el fin de causar un efecto perjudicial en el mamífero o sus órganos. La expresión incluye, por ejemplo, las células que proliferan o aumentan de forma patológica que causan reestenosis, las células que proliferan o aumentan de forma patológica que causan hipertrofia prostática benigna, las células que proliferan de forma patológica que causan hipertrofia del miocardio y células de proliferación en sitios inflamatorios tales como células sinoviales en artritis o células asociadas con un trastorno de proliferación celular.

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento desregulado y/o anómalo de células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede ser cancerígena o no cancerígena, por ejemplo una afección psoriática. Como se usa en el presente documento, la expresión "afección psoriática" se refiere a trastornos que implican hiperproliferación de queratinocitos, infiltración de células inflamatorias, y alteración de citoquinas. El trastorno proliferativo celular puede ser una afección precancerígena o cáncer. El cáncer puede ser cáncer primario o cáncer metastásico, o ambos.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye tumores sólidos, tales como cáncer de pulmón, mama, colon, ovario, páncreas, próstata, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, sarcoma, glioma maligno, leiomiomasarcoma, hepatoma, cabeza y cuello, melanoma maligno, cánceres de piel que no son melanoma, así como tumores y/o neoplasias hematológicas, tales como leucemia, leucemia infantil y linfomas, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica, tal como leucemia linfoblástica aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia linfoide y cánceres asociados con SIDA.

Además de afecciones psoriáticas, los tipos de enfermedades proliferativas que se pueden tratar usando las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dermoides, lipomas, adenomas, hemangiomas

capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones de tipo nevus, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores osteoplásticos, y otras masas displásicas y similares. Las enfermedades proliferativas pueden incluir displasias.

5 El tratamiento del cáncer puede comprender una reducción el tamaño del tumor, disminución del número de tumores, un retraso del crecimiento tumoral, disminución de las lesiones metastásica es en otros tejidos u órganos alejados del sitio del tumor primario, una aumento de la supervivencia de los pacientes, o una mejora de la calidad de vida del paciente, o al menos dos de los mencionadas anteriormente.

10 El tratamiento de un trastorno proliferativo celular puede comprender una reducción de la tasa de proliferación celular, reducción de la proporción de las células en proliferación, un disminución del tamaño de un área o zona de proliferación celular, o una disminución del número o proporción de células que tienen un aspecto o morfología anómalos, o a al menos dos de los mencionados anteriormente.

15 Los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un profármaco de los mismos, o metabolitos de los mismos, se pueden administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. Por ejemplo, el segundo agente quimioterapéutico se puede seleccionar entre el grupo que consiste en tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida, lovastatina, minosina, gemcitabina, araC, 5-fluorouracilo, metotrexato, docetaxel, goserelina, vincristina, vinblastina, nocodazol, tenipósido, etopósido, epotilona, navelbina, camptotecina, daunonibicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina imatanib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, malato de sunitinib, trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab.

25 Los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un profármaco de los mismos, o metabolito de los mismos, se pueden administrar en combinación con un agente que impone estrés nitrosativo u oxidativo. Algunos agentes para imponer estrés nitrosativo de forma selectiva para inhibir la proliferación de células que proliferan de forma patológica en terapia de combinación con inhibidores de GSNOR en el presente documento y dosificaciones y vías de administración incluyen, por lo tanto, los que se desvelan en la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367. Algunos agentes complementarios para imponer estrés oxidativo (es decir, agentes que aumentan la proporción de GSSG (glutación oxidado) con respecto a GSH (glutación) o la proporción de NAD(P) con respecto a NAD(P)H o el aumento de derivados del ácido tiobarbitúrico) en terapia de combinación con inhibidores de GS-FDH en el presente documento incluyen, por ejemplo, L-butionina-S-sulfoximina (BSO), inhibidores de la glutación reductasa (por ejemplo, BCNU), inhibidores o desacopladores de la respiración mitocondrial y fármacos que aumentan las especies reactivas del oxígeno (ROS), por ejemplo, adriamicina, en dosificaciones convencionales con vías de administración convencionales.

35 Los inhibidores de GSNOR también se pueden coadministra con un inhibidor de fosfodiesterasa (por ejemplo, rolipram, cilomilast, roflumilast, Viagra® (citrato de sildenafil), Cialis® (tadalafilo), Levitra® (vardenifilo), etc.), un  $\beta$ -agonista, un esteroide, o un antagonista de leucotrieno (LTD4). Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz apropiada dependiendo del trastorno a mejorar.

40 Los inhibidores de GSNOR se pueden usar como medio para a aumentar la señalización  $\beta$ -adrenérgica. En particular, los inhibidores de GSNOR solos o en combinación con  $\beta$ -agonistas se podrían usar para tratar o proteger frente a insuficiencia cardíaca, u otros trastornos vasculares tales como hipertensión y asma. Los inhibidores de GSNOR también se pueden usar para modular receptores acoplados a la proteína G (GPCR) mediante la potenciación de la proteína Gs G, conduciendo a relajación del músculo liso (por ejemplo, vías respiratorias y vasos sanguíneos), y mediante una atenuación de la proteína Gq G, y evitando de este modo la contracción del músculo liso (por ejemplo, en vías respiratorias y vasos sanguíneos).

50 La cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un sujeto afectado con un trastorno mejorado mediante terapia dadora de NO es la cantidad que inhibe GSNOR *in vivo* que causan mejorar el trastorno que se está tratando o proteger frente a un riesgo asociado con el trastorno. Por ejemplo, para el asma, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para broncodilatación; para fibrosis quística, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que mejora la obstrucción de las vías respiratorias; para ARDS, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que mejora la hipoxemia; para enfermedad cardíaca, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que induce alivio de la angina o angiogénesis; para hipertensión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que reduce la presión sanguínea; para trastornos coronarios isquémicos, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz para aumentar el flujo sanguíneo; para aterosclerosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que invierte la disfunción endotelial; para glaucoma, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz que reduce la presión intraocular; para enfermedades caracterizadas por angiogénesis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la angiogénesis; para trastornos en los que se produce riesgo de trombosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la trombosis; para trastornos en los que hay riesgo de que se produzca reestenosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la reestenosis; para enfermedades inflamatorias crónicas, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que reduce la inflamación; para trastornos en los que hay riesgo de que se produzca apoptosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la apoptosis; para la impotencia, una cantidad terapéuticamente eficaz es

una cantidad eficaz que consigue o mantiene la erección; para obesidad, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que causa saciedad; para apoplejía, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta el flujo sanguíneo o una cantidad eficaz que protege de TIA; para lesión por reperfusión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta la función; y para acondicionar previamente el corazón y el cerebro, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz protectora, por ejemplo, tal como se mide con triponina o CPK.

La cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de sujeto afectado con células que proliferan de forma patológica se refiere a una cantidad de inhibición de GSNOR *in vivo* que es una cantidad eficaz antiproliferativa. Tal cantidad eficaz antiproliferativa, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que causa una reducción de la tasa de proliferación de al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 5 %, o al menos aproximadamente un 1 %.

En general, la dosificación, es decir, la cantidad terapéuticamente eficaz, varía de 1 µg a 10 g/kg y a menudo varía de 10 µg a 1 g/kg o de 10 µg a 100 mg/kg de peso corporal del sujeto que se está tratando, al día.

#### H. Otros Usos

Los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco o metabolito de los mismos, se puede aplicar a diversos aparatos en circunstancias en las que la presencia de compuestos de este tipo sería beneficiosa. Un aparato de este tipo puede ser cualquier dispositivo o recipiente, por ejemplo, dispositivos implantables en los que un inhibidor de GSNOR se puede usar para revestir una malla quirúrgica o endoprótesis cardiovascular antes del implante en un paciente. Los inhibidores de GSNOR que se describen en el presente documento también se pueden aplicar a diversos aparatos para fines de ensayos *in vitro* para cultivo de células.

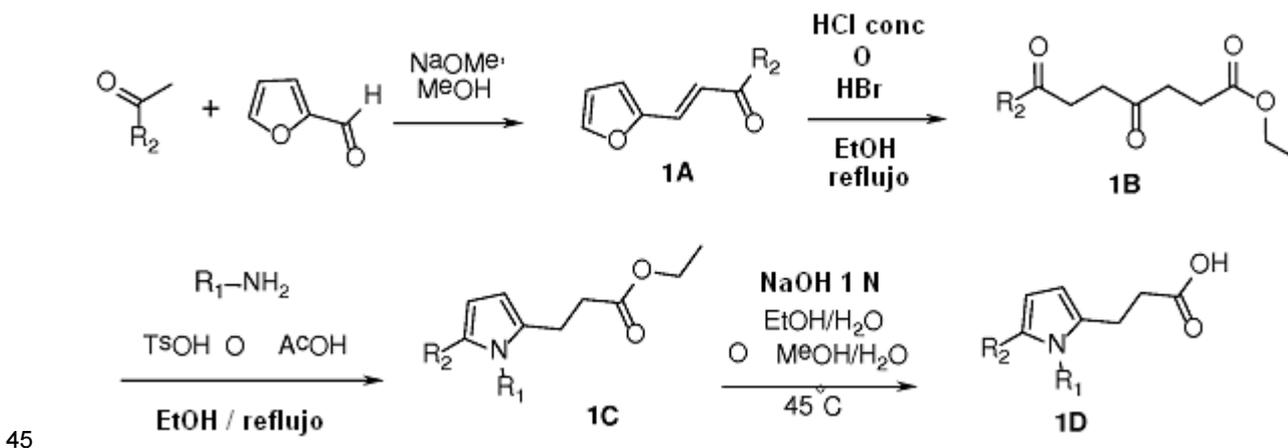
Los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco o metabolito de los mismos, también se pueden usar como un agente para el desarrollo, aislamiento o purificación de compañeros de unión para compuestos inhibidores de GSNOR, tales como anticuerpos y ligandos naturales. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente husos relacionados para los compuestos que se describen en el presente documento.

#### Ejemplos

##### 35 Ejemplo 1: métodos generales y específicos para preparar nuevos inhibidores pirrólicos de GSNOR

Este ejemplo describe esquemas para la preparación de los inhibidores de GSNOR representados en la Tabla 1. Algunos esquemas son específicos para un compuesto en particular, mientras que otros son esquemas generales que incluyen un método a modo de ejemplo para la preparación de un compuesto representativo. Siguiendo los esquemas hay métodos que describen la preparación de compuestos intermedios que se usaron en esquemas seleccionados.

##### Esquema 1: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 1D



Procedimiento representativo para el Esquema 1: Síntesis de Ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico.

50 **Etapa 1: Síntesis de (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona.** Una solución de 2-furaldehído (5,85 g, 60,92 mmol) se añadió a una solución de 4-metoxi acetofenona (8,5 g, 56,6 mmol) en metanol (120 ml), seguido de

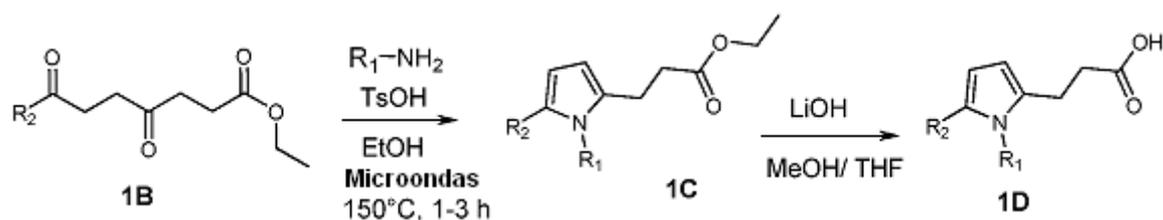
la adición de metóxido sódico (3,1 g, 56,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la retirada del disolvente al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (130 ml) y se extrajo con acetato de etilo (350 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona en forma de un sólido de color naranja (12,6 g, 97 %).

**Etapa 2: Síntesis de 1-(4-Metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona.** Se añadió HCl conc. (59 ml) a una solución de (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona (12,6 g, 55,2 mmol) en etanol (237 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se concentró, y se diluyó con diclorometano (250 ml), y la fase orgánica resultante se lavó con agua (25 ml). Después de separación de fases, la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener la mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener 1-(4-metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona (6,89 g, 43 %).

**Etapa 3: Síntesis de Éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il] propanoico.** Se añadió 4-amino-3-metilbenzamida (180 mg, 1,2 mmol) a una solución de 1-(4-metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona (350 mg, 1,2 mmol) en etanol (6 ml), seguido de la adición de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (abreviado TsOH o pTsOH) (23 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, y el disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto que después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporciona éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il] propanoico (147 mg, 30 %).

**Etapa 4: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico.** El éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il] propanoico (86 mg, 0,216 mmol) se disolvió en etanol (4 ml). Se añadió agua (0,5 ml) a la solución etanólica seguido de la adición de NaOH 1 N (0,51 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 45 °C durante un periodo adicional de una hora. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 1 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo (6 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener ácido 3-[1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico como el producto (68 mg, 85 %).

#### Esquema 1A: Condiciones alternativas



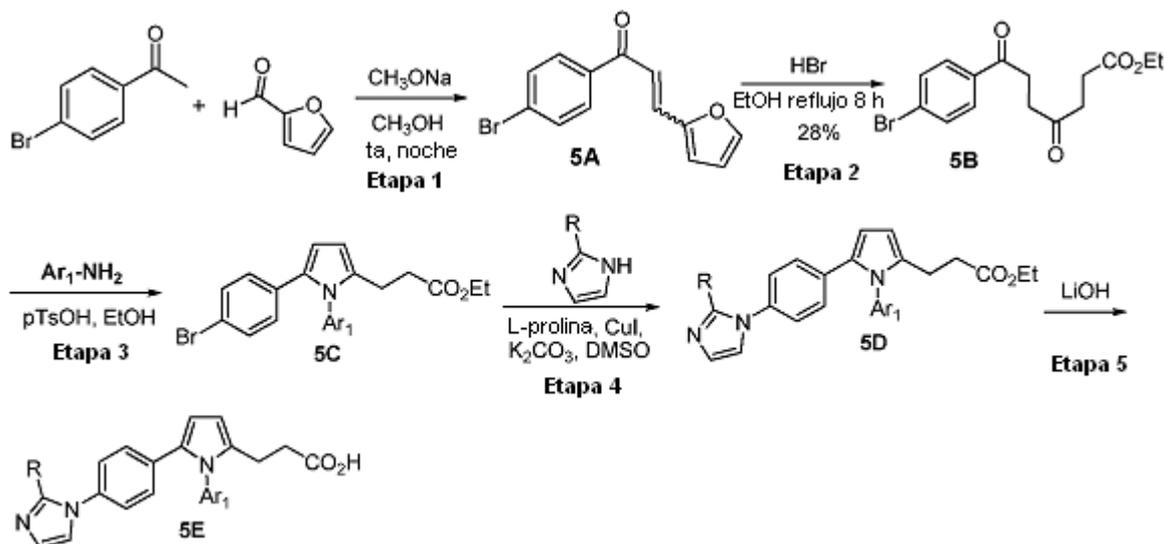
**Procedimiento representativo para el Esquema 1A, condiciones alternativas: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.**

**Etapa 3: Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (1C, R1 = 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, R2 = 4-metoxi-fenilo):** A una solución de éster de etilo del ácido 7-(4-metoxi-fenil)-4,7-dioxo-heptanoico (0,5 mmol), véase el esquema 1, en etanol (2 ml) se añadieron la amina (1,5 equivalentes) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,5 equiv.). La reacción se realizó usando el Iniciador de Microondas Biotage de 1 a 3 horas a 150 °C. El disolvente se retiró al vacío para obtener la mezcla en bruto que se purificó en placa prep sobre gel de sílice para obtener el producto final (70 mg, 38 %).

**Etapa 4: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (1D, R1 = 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, R2 = 4-metoxi-fenilo):** Al éster de etilo del ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (0,15 mmol) en una mezcla de metanol/THF a 2:1 se añadió LiOH 2 M (0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con éter etílico. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 1 N. La suspensión resultante se filtró; el sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto final. Rendimiento: 36 mg, 69 %.

Esquema 2 - El Esquema 4 se omitió de forma intencionada.

Esquema 5: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 5E



5

Procedimiento representativo para el Esquema 5: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (5E, Ar<sub>1</sub> = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H).

10 **Etapa 1: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A).** A una solución de 4-bromofeniletanona (112,6 g, 570 mmol) y furano-2-carbaldehído (58,5 g, 610 mmol) en metanol (1,5 l) se añadió CH<sub>3</sub>ONa (31 g, 570 mmol) durante 10 min y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl conc. a pH = 7, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió EA y agua. La fase acuosa se extrajo con EA durante 3 veces. Las fases combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE (éter de petróleo) : EA (acetato de etilo) = 10:1) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A) en forma de un sólido de color amarillo (90,2 g, 65 %).

15 **Etapa 2: Síntesis de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B).** A una solución del compuesto 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A) (20,0 g, 72,2 mmol) en etanol (160 ml) se añadió HBr (48 % en agua, 40 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 8 h, y a continuación la solución de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. a pH = 7 y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para proporcionar 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B) en forma de un sólido de color amarillo (7,0 g, 28 %).

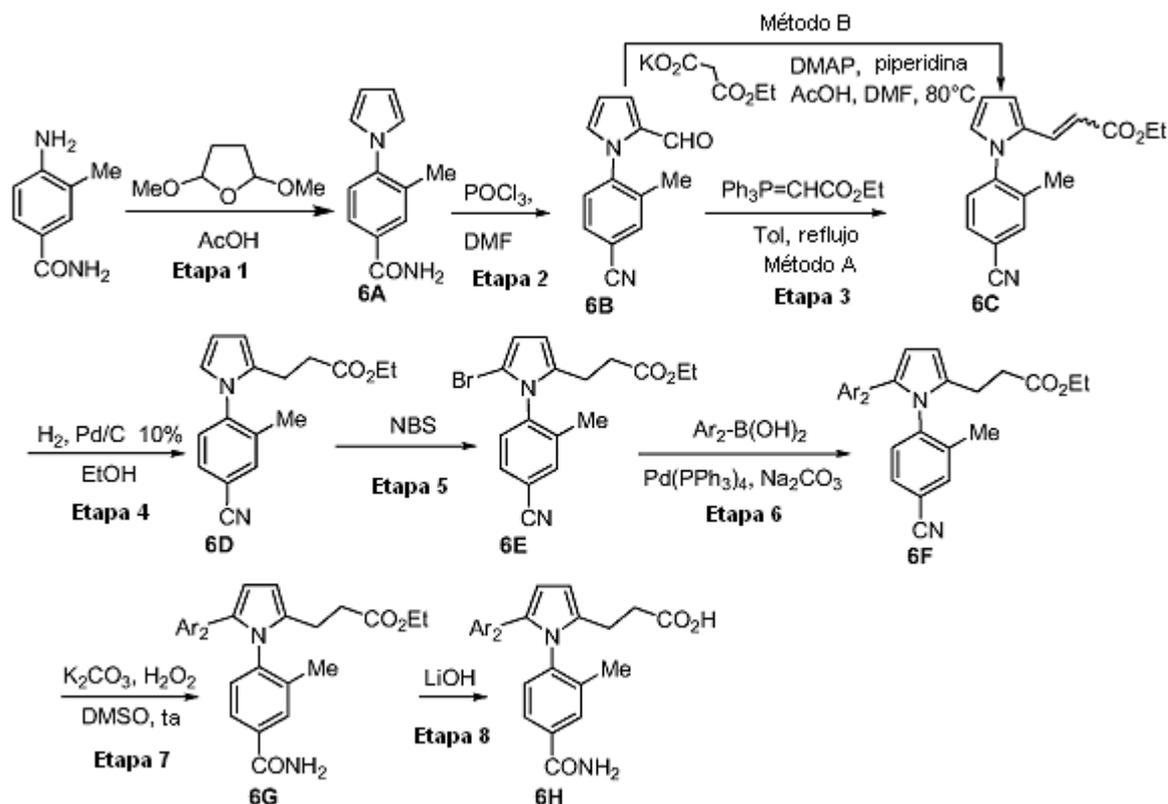
20 **Etapa 3: Síntesis de 3-(5-(4-Bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (5C, Ar<sub>1</sub> = 4-carbamoil-2-metilfenilo).** A una solución de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B) (3,41 g, 10 mmol) y 4-amino-3-metilbenzamida (1,65 g, 11 mmol) en 50 ml de etanol se añadió TsOHH<sub>2</sub>O (570 mg, 3 mmol). La solución de reacción se agitó a reflujo durante una noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con Acetato de Etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:PE = 1:1) para proporcionar 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo en forma de un sólido de color pálido (2,80 g, 61 %).

35 **Etapa 4: Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (5D, Ar<sub>1</sub> = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H).** A una mezcla de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (4,54 g, 10 mmol) e imidazol (2,04 g, 30 mmol) en DMSO (50 ml) se añadieron L-prolina (0,345 g, 3 mmol), CuI (1,14 g, 6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 100 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con ese concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado hasta pH = 8,5. La mezcla se filtró y la fase acuosa resultante se extrajo con EA (5 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1-20:1) para proporcionar 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un sólido de color pálido (1,6 g, 36 %).

45

**Etapa 5: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (5E, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H).** A una solución del compuesto 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22,0 g, 48,3 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (v/v = 1/1, 220 ml) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (4,15 g, 96,6 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El THF se retiró a presión reducida y la solución acuosa se acidificó con HCl al 10 % a pH = 5. El sólido se filtró y se recristalizó a partir de THF y agua [1:1 (v/v)] para proporcionar ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un sólido de color amarillo (11,35 g, 55 %).

**Esquema 6: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 6H**



**Procedimiento representativo para el Esquema 6: Síntesis de ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

**Etapa 1: Síntesis de 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida (6A).** El 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (106 g, 80 mmol) se añadió a la solución de 4-amino-3-metilbenzamida (100 g, 66,7 mmol) en AcOH (300 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante aproximadamente 1,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se añadió gota a gota a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se lavaron con éter de petróleo. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida en forma de un sólido de color pálido (89,7 g, rendimiento de un 67 %).

**Etapa 2: Síntesis de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (6B).** Se añadió POCl<sub>3</sub> (65 g, 427 mmol) a DMF (34 ml) a 0 °C durante 30 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,1 h, y a continuación se enfrió a 0 °C. Una solución de 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida (6A) (42,7 g, 213,5 mmol) en DMF (150 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y a continuación se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. a 0 °C hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (30,5 g, rendimiento de un 68 %).

**Etapa 3: Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo (6C).**

**Método A:** La mezcla de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (15 g, 71,4 mmol) y (carbotoximetil)-trifenilfosforano (27,5 g, 78,6 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante una noche. A continuación se enfrió a

temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (19,8 g, 98 %).

- 5 **Método B:** A una mezcla de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (24,5 g, 116,7 mmol), DMAP (2,9 g, 23,3 mmol) y monoetil malonato potásico (99,2 g, 583,3 mmol) en DMF (600 ml) se añadió AcOH (35,0 g, 583,3 mmol) y piperidina (29,8 g, 350 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada y se extrajo con acetato de etilo (800 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por  
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (21,8 g, 67 %).

- Etapas 4:** Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (6D). A una solución de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo (6C) (8,0 g, 28,6 mmol) en etanol se añadió Pd al 10 %/C (0,8 g). La  
15 mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 30 min a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a sequedad proporcionando el producto en bruto de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (7,5 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional: CL-EM m/z 283,0 [M+H]<sup>+</sup>, pureza de un 68 %.

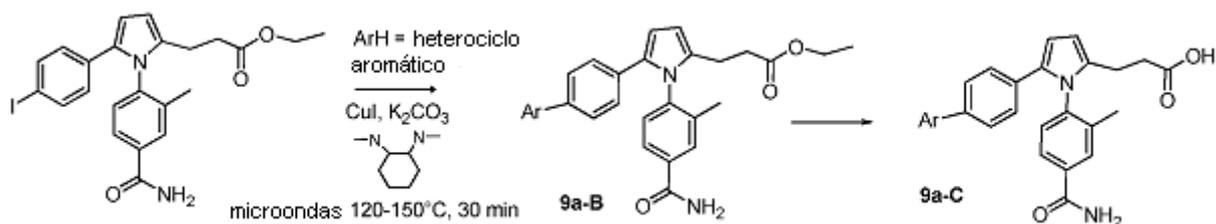
- 20 **Etapas 5:** Síntesis de 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (6E). Se añadió NBS (4,76 g, 1 equiv.) en porciones a una solución de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en DMF a 0 °C durante 45 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna  
25 sobre gel de sílice (PE:EA = 15:1) para proporcionar 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

- Etapas 6:** Síntesis de 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo. A una suspensión de 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,665 mmol), ácido  
30 3,4-metilendioxilfenilbórico (143 mg, 0,864 mmol), bicarbonato sódico (560 mg, 5,32 mmol) en disolvente (4 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 mg, 0,199 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a reflujo durante 5 h. La TLC mostraba que la reacción era completa. Se añadió agua (4 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un aceite incoloro  
35 (308 mg, 69 %).

- Etapas 7 y Etapas 8:** Síntesis de ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico. A una mezcla de 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de  
40 etilo (100 mg, 0,249 mmol) y carbonato potásico (52 mg, 0,373 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuosa al 30 % (28,2 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostraba que la reacción era completa. Se añadió agua (7 ml) y precipitó un sólido de color blanco. La suspensión se centrifugó y la fase acuosa se descartó. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto intermedio de amida en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento de un 81 %). A la mezcla de este  
45 compuesto intermedio en H<sub>2</sub>O (0,6 ml) y THF (0,6 ml) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (10 mg, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. THF se evaporó al vacío. El residuo se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico al 5 %, se centrifugó y se secó para proporcionar ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un sólido de color blanco (46 mg, rendimiento global de un 47 %).

50 Esquema 7 - El Esquema 8 se omitió de forma intencionada.

**Esquema 9a:** Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 9a-C

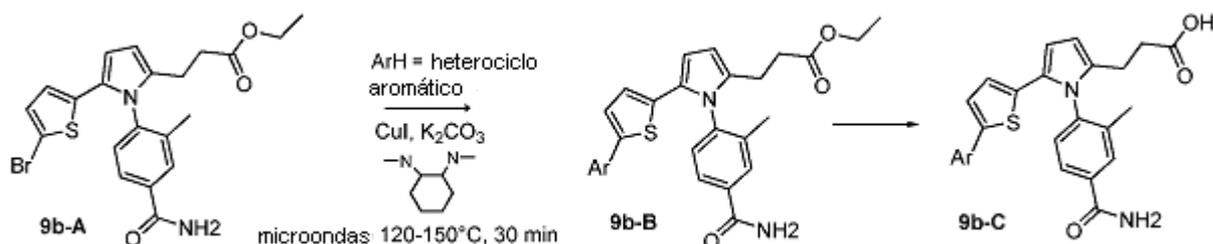


**Procedimiento representativo para el Esquema 9a: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.**

**Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (9a-B, Ar = 1H-pirazol-1-ilo).** Se disolvió N,N-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (11 mg, 0,08 mmol) en DMSO y se les clasificó con burbujeó de argón a través de la solución durante 2 minutos. A continuación, la solución resultante se añadió a una mezcla de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (que se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R<sub>2</sub> = 4-yodo-fenilo, y R<sub>1</sub> = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (150 mg, 0,29 mmol), pirazol (500 mg, 7,5 mmol), yoduro de cobre (11 mg, 0,06 mmol), y carbonato potásico (86 mg (0,61 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó de nuevo durante 2 minutos con burbujeo de gas argón a través de la solución. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a radiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml), se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (5 ml) y a continuación con salmuera (5 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La cromatografía (cartucho Sep-Pak de 5 g de sílice) con diclorometano y a continuación con metanol al 1 % en diclorometano proporciona compuesto intermedio puro, éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (26 mg, 20 %).

**Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (9a-C, Ar = 1H-pirazol-1-ilo).** El éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (24 mg, 0,06 mmol) se hidrolizó usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente en la etapa final del esquema 1 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18 mg, 75 %).

Esquema 9b: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 9b-C



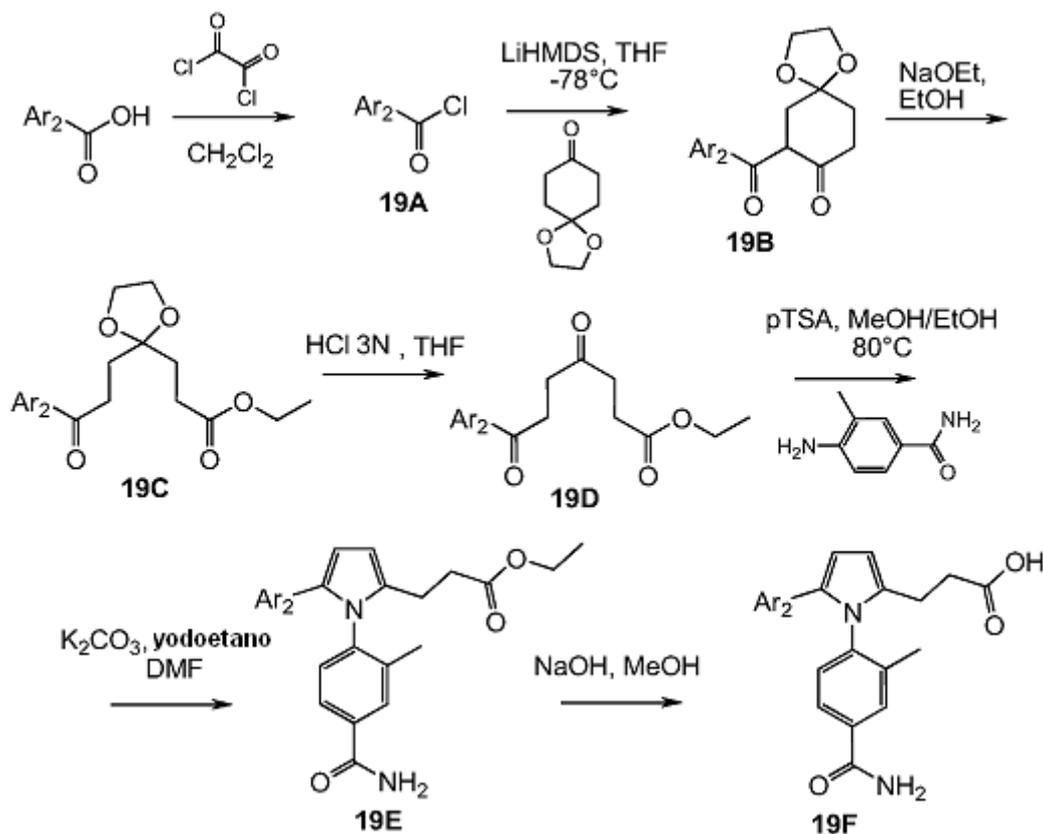
**Procedimiento representativo para el Esquema 9b: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.**

**Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.** Se preparó usando el mismo protocolo que en la Etapa 1 del Esquema 9a excepto en que se parte de 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (que se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R<sub>2</sub> = 5-bromotiofen-2-ilo, y R<sub>1</sub> = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

**Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.** El éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa final del esquema 1 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

Esquema 10 - El Esquema 18 se omitió de forma intencionada.

Esquema 19: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 19F



5

**Procedimiento representativo para el Esquema 19: Síntesis de ácido 3-[5-Benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19F, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).**

10 **Síntesis de Benzotiazol-6-carbonilo cloruro (19A, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, el ácido benzotiazol-6-carboxílico (1,014 g, 5,6 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (25 ml). Se añadieron cinco gotas de N,N-dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,6 mmol). Después de 2 h, la reacción se calentó a 30 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío para producir cloruro de benzotiazol-6-carbonilo (1,665 g, cuant., polvo de color amarillo claro).

15 **Síntesis de 7-(Benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (19B, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, hexametildisilazida de litio (2,4 ml, 2,4 mmol) se mezcló con THF (5 ml). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió acetal de 1,4-ciclohexano-diona y monoetileno (374 mg, 2,4 mmol), disuelto en THF (2 ml) lentamente a través de un embudo de goteo. La reacción se agitó durante 20 min a -78 °C. A continuación se puso una cánula a un matraz, enfriado a -78 °C, que contenía cloruro de benzotiazol-6-carbonilo (498 mg, 2,52 mmol) disuelto en THF (5 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y a continuación se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Después de 12 h, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (20 ml), agua (20 ml), bicarb (20 ml), y salmuera (20 ml). A continuación se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó en columna sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc/Hexanos) para producir 7-(Benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (271 mg, 35 %, sólido de color amarillo claro).

30 **Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[2-(3-Benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1,3]dioxolan-2-il]-propiónico (19C, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 7-(Benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (271 mg, 0,85 mmol) en etanol (1 ml). Se añadió una solución de etóxido sódico 2,43 M (0,01 ml, 0,03 mmol). Después de 12 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de EtOAc/5 ml de ácido cítrico al 10 %. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/hexanos) para producir éster de etilo del ácido 3-[2-(3-Benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1,3]dioxolan-2-il]-propiónico

35

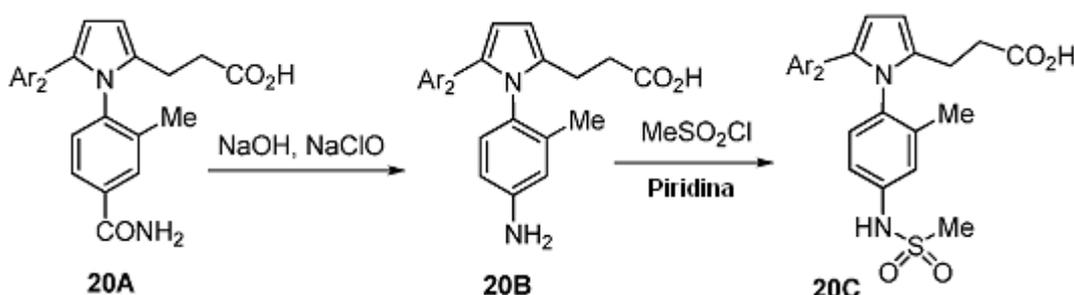
(100 mg, 38 %, aceite de color amarillo claro).

**Síntesis de éster de etilo del ácido 7-Benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (19D, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, el éster de etilo del ácido 3-[2-(3-Benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1.3]dioxolan-2-il]-propiónico (19C) (100 mg, 0,28 mmol) se disolvió en THF (1 ml). Se añadió HCl 3 y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 7-Benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (52 mg, 58 %, sólido de color rojo oscuro; 2/3 como éster de etilo, 1/3 como ácido carboxílico).

**Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[5-Benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En un vial de 4 ml, purgado con nitrógeno, se disolvió éster de etilo del ácido 7-Benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (52 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de etanol. Se añadieron ácido p-toluenosulfónico (pTSA) (9,9 mg, 0,05 mmol) y 4-amino-3-metilo benzamida (37 mg, 0,24 mmol). El vial se tapó fuertemente y se calentó a 80 °C en un baño de aceite. Después de las 12 h, la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en N, N-dimetilformamida (1 ml). Se añadió carbonato potásico (44 mg, 0,32 mmol). A continuación, se añadió yodoetano (0,01 ml, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con etilo acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó en columna sobre gel de sílice (IPA al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar éster de etilo del ácido 3-[5-Benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E, Ar2 = benzotiazol-6-ilo) (42 mg, 73 % en 2 etapas, sólido de color rojo).

**Síntesis de ácido 3-[5-Benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19F, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** El éster de etilo del ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E) (42 mg, 0,10 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4, para dar el compuesto del título, ácido 3-[5-Benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (23 mg, 59 %, polvo de color castaño claro).

**Esquema 20: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 20C**



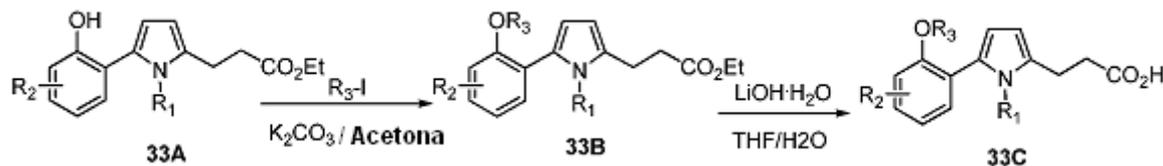
**Procedimiento representativo para el Esquema 20: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metil-sulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20C, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo).**

**Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20B, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo).** Se añadió ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20A, preparado de acuerdo con el Esquema 5, Ar2 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (3,88 g, 9,37 mmol) a NaOH ac. (4,12 g, 103,09 mmol, disolviendo en 50 ml). A continuación, se añadió NaClO ac. al 11 % (28,83 g, 42,17 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se mantuvo a 0~10 °C durante 1 h, a 35 °C durante 1 h y a 75 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 7,0 y se filtró para retirar la impureza sólida. El filtrado se acidificó adicionalmente con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 5,0 y apareció un nuevo precipitado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 20B, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo en forma de un polvo de color gris (3,20 g, 88 %).

**Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20C, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo).** A una solución de piridina (2 ml) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/DCM (v/v = 1/100, 5 ml) se añadió una solución de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20B) (250 mg, 0,74 mmol) en piridina (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el sólido resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 5,0. El precipitado resultante se aisló en centrifugadora, se aclaró con agua, se secó a presión reducida para proporcionar 20C, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo en forma de un polvo de color marrón (40 mg, 13 %).

Esquema 21 - El Esquema 32 se omitió de forma intencionada.

**Esquema 33: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 33C**



5

Procedimiento representativo para el Esquema 33: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (33C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo).

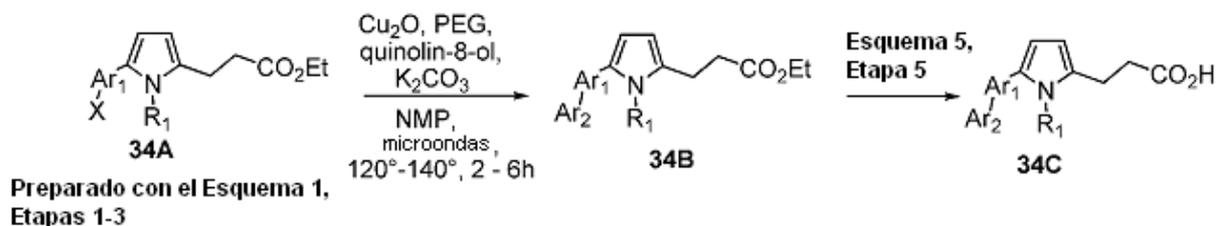
10 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (33A, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro).** Se preparó siguiendo el esquema 1 a 1C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro-2-hidroxifenilo.

15 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (33B, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo).** Se disolvió 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,704 mmol) en acetona. Se añadieron carbonato potásico (146 mg, 1,056 mmol) y yoduro de metilo (299 mg, 2,112 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Cuando TLC indicaba que la reacción era completa, la mezcla se filtró, se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 33B, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo en forma de un aceite de color amarillo (295 mg, rendimiento de un 95 %).

20 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (33C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo).** La hidrólisis se completó siguiendo la etapa final del Esquema 5 para dar el compuesto del título.

25

**Esquema 34: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 34C**



30

Procedimiento representativo para el Esquema 34: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (34C, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

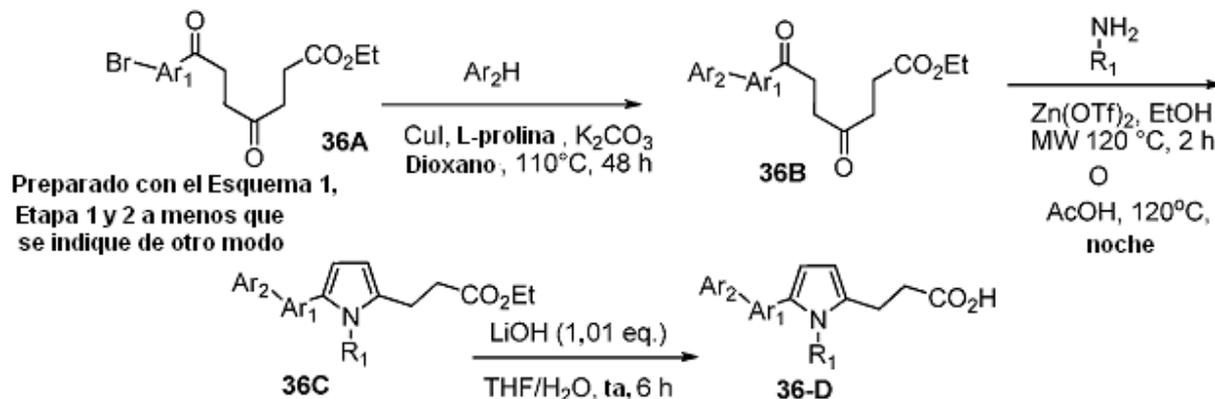
35 **Síntesis de 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (34A, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, Ar1-X = 4-bromofenilo).** Se preparó siguiendo el Esquema 1, etapas 1-3.

40 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (34B, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo).** A una mezcla de 34A (Ar2 = 4-bromofenilo) (455 mg, 1,0 mmol) y 2-ciclopropil-1H-imidazol (para la síntesis véase el Método 14) (324 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv.) en NMP (4 ml) se añadió 8-hidroxiquinolina (22 mg, 0,15 mmol, 0,15 equiv.), Cu<sub>2</sub>O (282 mg, 0,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1,2 mmol) y PEG-2000 (50 mg). La mezcla resultante en atmósfera de N<sub>2</sub> se irradió con microondas a 128 °C durante 6,6 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró y la fase acuosa resultante se extrajo con EA (30 ml 3 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 15) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, rendimiento de un 39 %).

50 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (34C, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo).** La hidrólisis se completó siguiendo la etapa final del Esquema 5 para dar el compuesto del título.

El Esquema 35 se omitió de forma intencionada.

**Esquema 36: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 36D**



5

**Procedimiento representativo para el Esquema 36: ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

10 **Síntesis de 4,7-dioxo-7-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilo)heptanoato de etilo.** A una mezcla de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (36A, en la que Ar<sub>1</sub>-Br = 4-bromofenilo, véase también el compuesto 5B, Esquema 5) (1,50 g, 4,4 mmol) y oxazolidin-2-ona (575 mg, 6,6 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron L-prolina (50 mg, 0,44 mmol), CuI (42 mg, 0,22 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,22 g, 8,8 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 110 °C durante 48 h y a continuación se evaporó. El residuo se diluyó con EA/agua (40 ml/40 ml). La mezcla se filtró y la fase acuosa resultante se extrajo con EA (30 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM puro con respecto a DCM : MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (158 mg, rendimiento de un 10 %).

20 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo.** A una solución de 4,7-dioxo-7-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)heptanoato de etilo (158 mg, 0,43 mmol) y 4-amino-3-metilbenzamida (130 mg, 0,68 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió Zn(OTf)<sub>2</sub> (313 mg, 0,86 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C con microondas durante 2 h. Después de la evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM : MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, rendimiento de un 39 %).

25 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.** A una solución de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (67 mg, 0,15 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1 ml, v/v = 1/1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. THF se evaporó al vacío. El residuo se acidificó a pH = 5 con ácido clorhídrico al 5 %, se concentró y se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (24 mg, rendimiento de un 39 %).

35 **Esquema 36A: Condiciones alternativas para preparar Compuestos intermedios similares al Compuesto 36B (Esquema 36 mencionado anteriormente).**

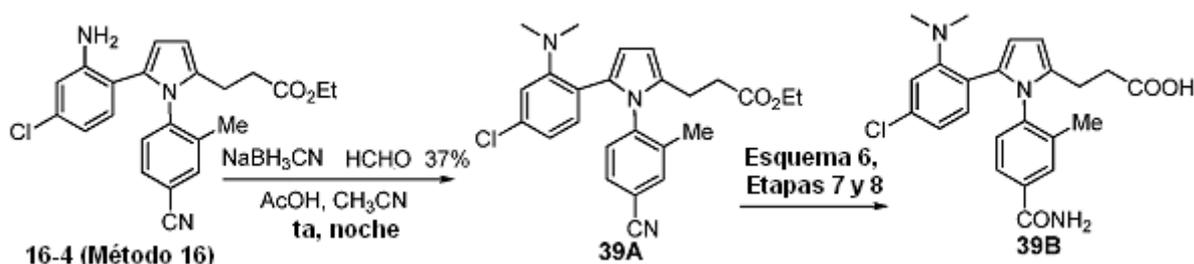


40 **Procedimiento representativo para el Esquema 36A: Síntesis de 7-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (R= H).** El 7-(3,4-difluorofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (351 mg) se trató con imidazol (241 mg) y piridina (395 mg) en DMSO (3 ml) a 150 °C durante 7 h con un calentamiento con microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua (12 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). Después de retirar los disolventes, la

mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar el producto deseado, 7-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (279 mg, 68 %) en forma de sólidos de color marrón.

5 Esquema 37 - El Esquema 38 se omitió de forma intencionada.

**Esquema 39:** Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(dimetilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico



10

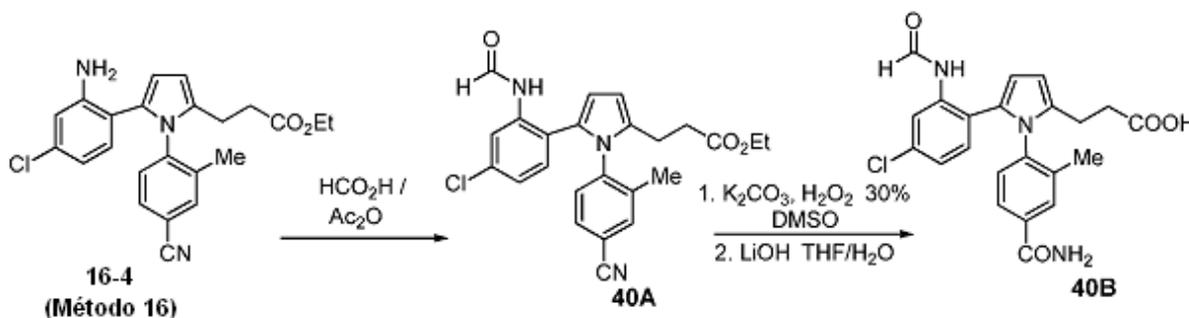
**Síntesis de 39A.** A una mezcla de **16-4** (Método 16) (200 mg, 0,419 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (53 mg, 0,838 mmol),  $\text{HCHO}$  al 37 % (1,5 ml, 2,095 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml) se añadió  $\text{AcOH}$  (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la solución se concentró y se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3 4). La fase orgánica se separó y se secó, se purificó con TLC preparativa (PE : EA = 1 : 1) para proporcionar **39A** en forma de un aceite de color amarillo (97 mg, 49 %).

15

**Síntesis de 39B.** Se siguió el procedimiento descrito en las dos últimas etapas del Esquema 6 (etapas 7 y 8), con una purificación del producto final con HPLC preparativa.

20

**Esquema 40:** Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico



25

**Síntesis de 3-(5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (40A):** Una mezcla de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (301 mg, 2,948 mmol) y  $\text{HCO}_2\text{H}$  (226 mg, 4,914 mmol) se agitó a 55 °C durante 5 min. La mezcla se añadió a la solución de **16-4** (para la síntesis véase el método 16) (300 mg, 0,737 mmol) en THF (6 ml) y se agitó a 55 °C durante 10 min. La TLC mostraba que la reacción era completa. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se disolvió en EA (50 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 ml x 3) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, rendimiento: 99 %) que se usó para la siguiente etapa directamente.

30

**Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (40B):** Véase la metodología descrita en las últimas etapas del Esquema 6 (6F → 6H).

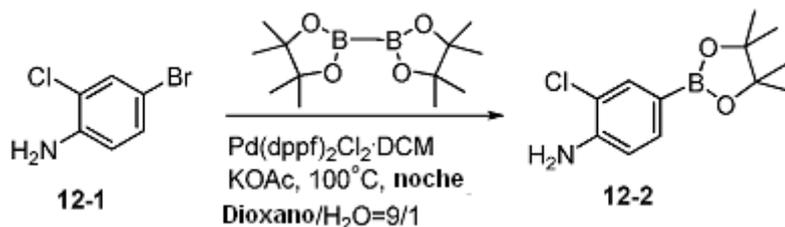
35

Los siguientes métodos se usaron para preparar compuestos intermedios que se usaron en los Esquemas mencionados anteriormente como se indica en la Tabla.

40

Método 1 - El Método 11 se omitió de forma intencionada.

**Método 12: Síntesis de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina**



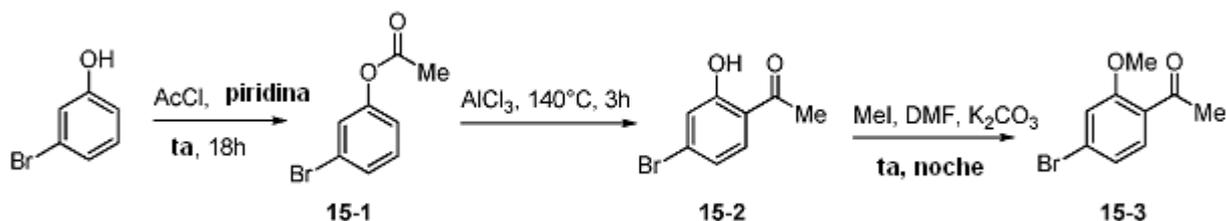
5

**Compuesto 12-2.** Una solución de 12-1 (12,3 g, 0,06 mmol), Bis(pinacolato)diboro (18,3 g, 0,072 mol), KOAc (11,75 g, 0,12 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·DCM (2,0 g, 2,45 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (v/v = 9/1, 100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La TLC mostraba que la reacción era completa. La mezcla se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar 12-2 en forma de un sólido de color amarillo (9,1 g, 60 %).

10

15 Método 13 - El Método 14 se omitió de forma intencionada.

**Método 15: Síntesis de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)etanona**



20

**Compuesto 15-1.** A una suspensión agitada de 3-bromofenol (50 g, 0,29 mol) en piridina (200 ml) y diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (25 ml, 0,35 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente. La CL-EM mostraba que la reacción era completa. La piridina y el diclorometano se evaporaron al vacío. Se añadió agua (600 ml) se añadió y se acidificó con ácido clorhídrico a pH 2. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1) para proporcionar compuesto 15-1 en forma de un líquido incoloro (46 g, 74 %).

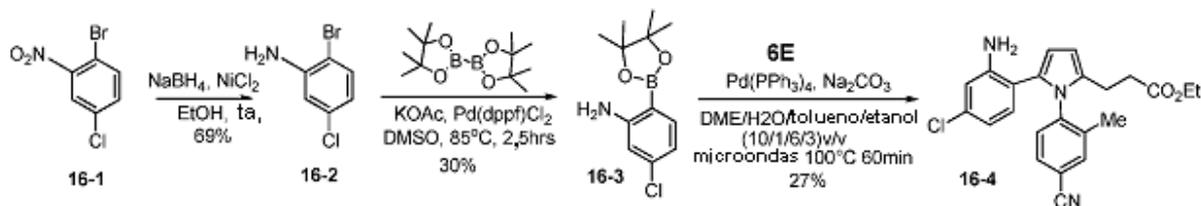
25

**Compuesto 15-2.** Una suspensión agitada del compuesto 15-1 (46 g, 0,021 mol) y cloruro de aluminio anhidro en polvo (57 g, 0,42 mol) se calentó a 160 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo (200 g) y agua (800 ml) y se purificó con ácido clorhídrico a pH 7. La reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1) para proporcionar el compuesto 15-2 en forma de un sólido de color verde claro (35,1 g, 76 %).

35

**Compuesto 15-3.** Una suspensión del compuesto 15-2 (25 g, 0,12 mol) y carbonato potásico (24 g, 0,18 mol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió a MeI (22,6 ml, 0,23 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La LCMS mostraba que la reacción era completa. A continuación, se vertió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó (200 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto 15-3 en forma de un sólido incoloro (26,1 g, 98 %).

40

**Método 16: Síntesis de 3-(5-(2-amino-4-clorofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo**

5 **Compuesto 16-2.** A una solución de **16-1** (6,50 g, 27,66 mmol) y  $\text{NiCl}_2$  (7,80 g, 55,3 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (5,60 g, 138,3 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (50 ml x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para proporcionar **16-2** as un sólido de color oscuro (3,778 g, rendimiento de un 67 %).

10

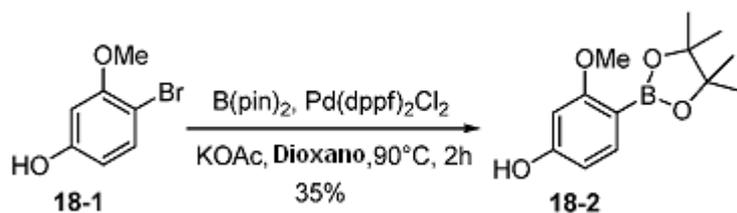
**Compuesto 16-3.** Una solución de **16-2** (3,778 g, 18,43 mmol), Bis(pinacolato)diboro (8,5 g, 33,17 mol), KOAc (3,2 g, 36,86 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  DCM (500 mg, 0,92 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó a 85 °C durante 2,2 h. La TLC mostraba que la reacción era completa. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 10 : 1) para proporcionar 16-3 en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g, rendimiento de un 100 %).

15

**Compuesto 16-4.** A una solución de **16-3** (7,0 g, 27,7 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11,75 g, 110,8 mmol) y **6E** (3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo, véase el Esquema 6) (10 g, 21,4 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3,0 g, 8,31 mmol). Después de desgasificar y recargar con nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La TLC mostraba que la reacción era completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 3 : 1) para proporcionar 16-4 en forma de un sólido de color amarillo (3,10 g, rendimiento de un 27 %).

20

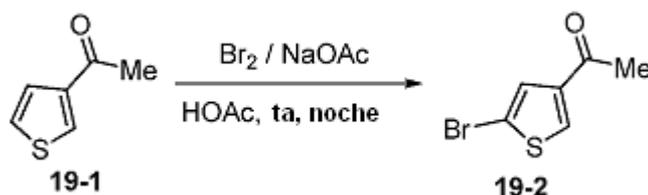
25 El Método 17 se omitió de forma intencionada.

**Método 18: Síntesis de 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol**

30

**Compuesto 18-2.** Se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Método 12, con dioxano como disolvente y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 5:1) para dar un rendimiento de un 35 % del compuesto deseado.

35

**Método 19: Síntesis de 1-(5-bromotiofen-3-il)etanona**

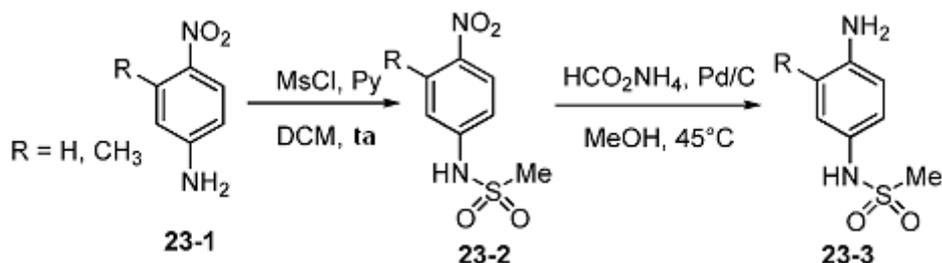
40

**Compuesto 19-2.** A una solución de 3-acetiltiofeno (2,52 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (50 ml) se añadió NaOAc (2,46 g, 30 mmol, 1,5 equiv.), seguido de bromo (3,2 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota durante 30 min. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua (10 ml) y PE (20 ml) y se secó

para proporcionar **19-2** en forma de un sólido de color marrón (1,52 g, rendimiento de un 37 %).

Método 20 - El Método 22 se omitió de forma intencionada.

- 5 **Método 23: Síntesis de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (23-3, R = H) y N-(4-amino-3-metilfenil)metanosulfonamida (23-3, R = CH<sub>3</sub>)**

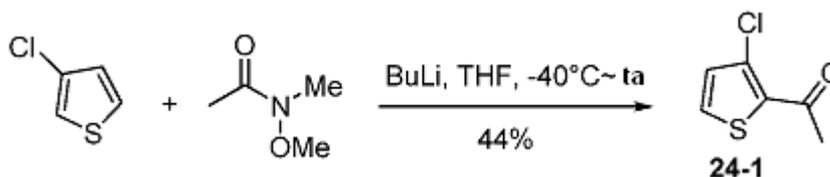


- 10 **Ejemplo representativo para el Método 23: Síntesis de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (23-3, R = H)**

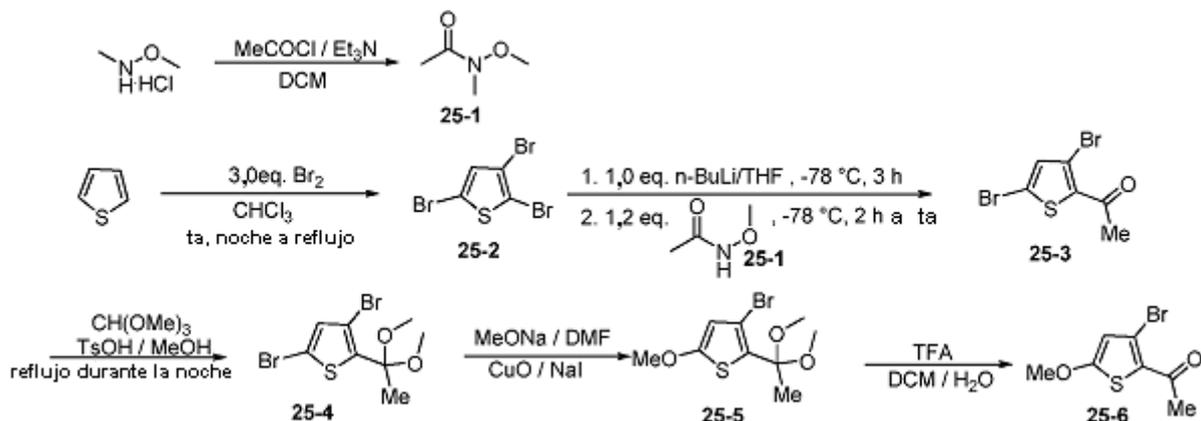
**Compuesto 23-2, R = H.** A una solución de piridina (50 ml) y MsCl (15,86 g, 139,13 mmol) en DCM (150 ml) se añadió la solución de 4-nitrobenzenamina (16,0 g, 115,94 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se aclaró con agua (200 ml x 3) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (23,20 g, rendimiento de un 95 %).

**Compuesto 23-3, R = H.** A una solución de **23-2, R = H** (23,0 g, 106,48 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd al 10 %/C (3,0 g) purgado con N<sub>2</sub>. A continuación, se añadió una solución de HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (67,0 g, 1,06 mol) en MeOH (500 ml) gradualmente en baño de hielo-agua durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se lavó con EA (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 1 :2) para proporcionar N-(4-aminofenil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo (9,80 g, rendimiento de un 49 %).

25 **Método 24: Síntesis de 1-(3-clorotiofen-2-il)etanona**



- 30 **Compuesto 24-1.** A una solución de 3-clorotiofeno (4,80 g, 40,48 mmol) en THF (50 ml) se añadió BuLi (2,5 N en hexano, 17,9 ml) a -30 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a -10 °C, y a continuación se enfrió a -45 °C. Se añadió N-metoxi-N-metil acetamida (55,0 g, 48,8 mmol) y se permitió que se calentara a temperatura ambiente durante 40 min y se mantuvo durante un periodo adicional de 20 min. Se añadió salmuera (80 ml) para inactivar la reacción, se extrajo con EA (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar **24-1** (~80 % puro) en forma de un aceite de color amarillo (6,80 g) que se usó para la siguiente etapa directamente.

**Método 25: Síntesis de 1-(3-bromo-5-metoxitiofen-2-il)etanona**

5 **Compuesto 25-1.** A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroamina (100 g, 1026 mmol) en DCM (1000 ml) se añadió trietilamina (300 ml, 2052 mmol) a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo añadió gota a gota a la suspensión durante 2 h a 0 °C. Cuando la adición era completa, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con salmuera (1 l), N HCl (500 ml), salmuera (200 ml) respectivamente y se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por  
10 destilación para proporcionar **25-1** en forma de un líquido incoloro (65 g, 61 %).

**Compuesto 25-2.** A una solución de tiofeno (84 g, 1,0 mol) en cloroformo (34 ml) se añadió gota a gota bromo a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la adición era completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (ac.  
15 100 ml), salmuera (100 ml x 2) respectivamente. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo claro, que se solidificó en metanol (100 ml). El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar **25-2** (89 g, 56 %).

**Compuesto 25-3.** El compuesto **25-2** (9,5 g, 30 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A la solución anterior se le añadió n-BuLi (8 ml, 21 mmol) gota a gota durante 30 min y se agitó durante 30 min. El compuesto **25-1** se añadió gota a gota a -78 °C, agitado durante 30 min y se permitió que se calentara a temperatura ambiente antes de inactivar con cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (elución : PE/EA = 10/1) para proporcionar **25-3** en forma de un sólido de color amarillo  
20 (2,3 g, 28 %).

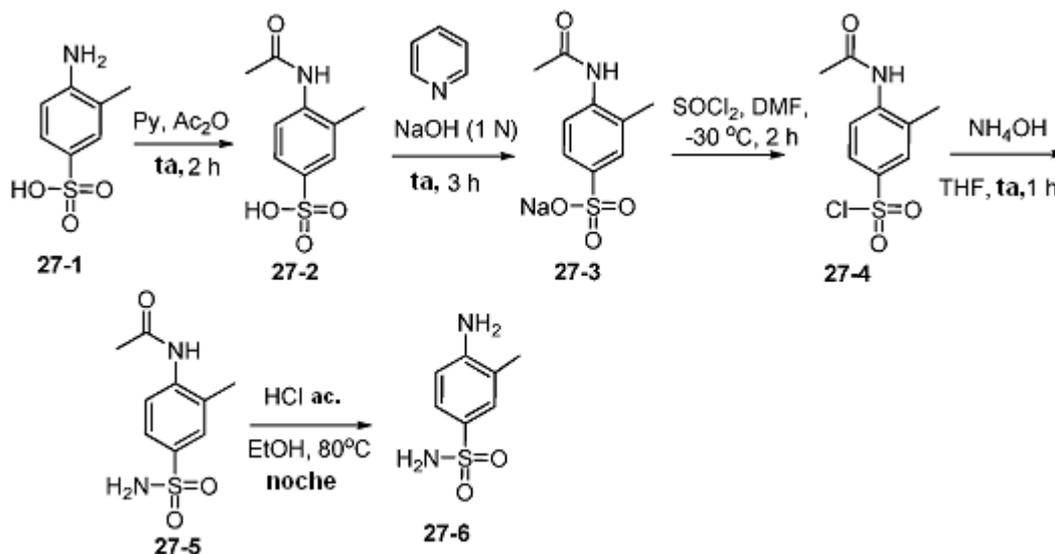
**Compuesto 25-4.** A una solución de **25-3** (2,4 g, 8,5 mmol) en metanol (35 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (15 ml) y TsOH (300 mg, 1,7 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 10 h. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre EA (300 ml) y bicarbonato sódico al 5 % (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **25-4** en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa (2,3 g, 82 %).  
30

**Compuesto 25-5.** A una solución de **25-4** (6,0 g, 18,3 mmol) en DMF (75 ml) se añadió metóxido sódico (9,9 g, 183 mmol), óxido cuproso (1,5 g, 18,3 mmol) y yoduro sódico (2,8 g, 18,3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La TLC indicaba que la reacción era completa y la reacción se interrumpió con salmuera (250 ml). El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna (elución : PE/EA = 3/1) para proporcionar **25-5** en forma de un aceite de color amarillo claro (1,2 g, 23 %).  
35

**Compuesto 25-6.** A una solución de **25-5** (1,2 g, 4,29 mmol) en DCM (8 ml) y agua (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna (elución : PE/EA = 10/1) para proporcionar **25-6** en forma de un sólido de color amarillo claro (750 g, 74 %).  
40  
45

El Método 26 se omitió de forma intencionada.

**Método 27: Síntesis de 4-amino-3-metilbencenosulfonamida**



5

**Compuesto 27-2:** se añadió Ac<sub>2</sub>O (16 ml, 0,16 mol) a la solución de 27-1 (20 g, 0,107 mol) en 80 ml de piridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió EtOH (40 ml) y el sólido se aisló por filtración y se lavó con EtOH para dar **27-2** en forma de un sólido de color marrón (10,3 g, rendimiento de un 56 %).

10

**Compuesto 27-3:** el Compuesto **27-2** (10 g, 43,6 mmol) se añadió a un matraz que contenía NaOH 1 N (36 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo se lavó con EtOH. El compuesto **27-3** se aisló por filtración en forma de un sólido de color pálido (8,8 g, rendimiento de un 88 %).

15

**Compuesto 27-4:** el Compuesto **27-3** (16 g, 63,7 mmol) y DMF (20 ml) se añadieron a un matraz y a continuación se añadió SOCl<sub>2</sub> (18,4 g, 155 mol) gota a gota a -30-40 °C. Cuando la adición era completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se añadió a hielo lentamente y apareció un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para dar **27-4** en forma de un sólido de color pálido (6,0 g, rendimiento de un 38 %).

20

**Compuesto 27-5:** La solución de **27-4** (6,0 g, 24,2 mmol) en 50 ml de THF se añadió a 50 ml de NH<sub>4</sub>OH a 0 °C gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con EA (30 ml x 4). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró con ese concentrado para dar **27-5** en forma de un sólido de color pálido (5,1 g, rendimiento de un 93 %).

25

**Compuesto 27-6:** Una mezcla de **27-5** (5,1 g, 22,3 mmol), HCl (2 N, 76,5 ml) y EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. A continuación, la mezcla se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.) a pH = 8. La mezcla se extrajo con EA (80 ml x 4), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar **27-6** en forma de un sólido de color pálido (4,9 g, rendimiento de un 100 %).

30

**Método 28: Síntesis de 1-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)etanona (28-2) y 1-(4-clorotiofen-2-il)etanona (28-3)**



35

**Compuesto 28-1.** A una solución de 3-clorotiofeno (6,52 g, 55 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (30 ml) y AcOH (30 ml) se añadió NBS (9,80 g, 55 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,1 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (70 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (40 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron para proporcionar **28-1** en forma de un aceite de color marrón (10,02 g, rendimiento cuantitativo)

40

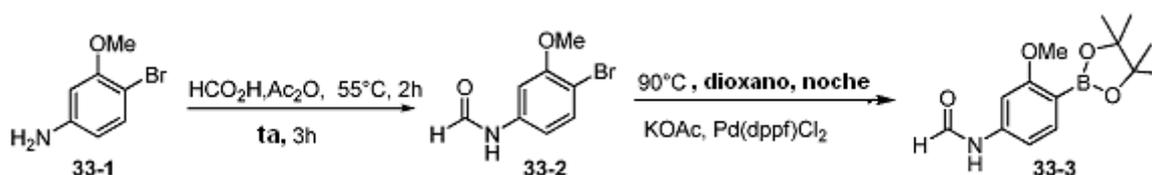
que se usó para la siguiente etapa directamente.

**Síntesis de 1-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)etanona (28-2).** A una mezcla de **28-1** (10,0 g, 50,6 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (8,09 g, 60,7 mmol) en DCM (120 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (4,76 g, 60,7 mmol) durante 5 min a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,2 N, 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 20/1 a 3/1) para proporcionar **28-2** en forma de un sólido de color marrón (8,0 mg, rendimiento: 66 %).

**Síntesis de 1-(4-clorotiofen-2-il)etanona (28-3).** A una solución de **28-2** (3,20 mg, 13,36 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió Pd al 10 %/C (2,50 g) y AcONa (1,10 g, 13,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (100 ml) se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (40 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 30/1 a 5/1) para proporcionar **28-3** en forma de un aceite de color amarillo (1,32 g, rendimiento: 62 %).

Método 29 - El Método 32 se omitió de forma intencionada.

**Método 33: Síntesis de N-(3-metoxi-4-(4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)formamida**



**Síntesis del Compuesto 33-2:** una mezcla de  $\text{HCO}_2\text{H}$  (644 mg, 14 mmol) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,16 g, 11,4 mmol) se calentó a 55 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El THF (1 ml) y **33-1** (880 mg, 4,38 mmol) en THF (1 ml) se añadieron en etapas y la mezcla resultante se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se extrajo con EA (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **33-2** en forma de un líquido (845 mg, rendimiento: 85 %), que se usó directamente para la siguiente etapa.

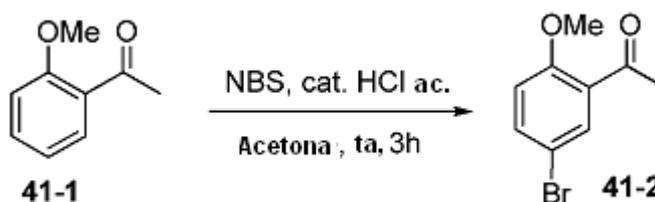
**Síntesis del Compuesto 33-3:** a una mezcla de **33-2** (845 mg, 4,38 mmol), KOAc (726 mg, 7,4 mmol),  $\text{B}(\text{pin})_2$  (1,41 g, 5,6 mmol) y dioxano se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (20 mg, 0,02 mmol). Después de su desgasificación y recarga con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante una noche. La TLC mostraba que la reacción era completa. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 4:1) para proporcionar **33-3** en forma de un sólido incoloro (220 mg, rendimiento: 29 %).

El Método 34 se omitió de forma intencionada.

**Método 35: Síntesis de 4-amino-bencenosulfonamida.** Se siguió el procedimiento/esquema que se describe en el Método 27, Síntesis de 4-amino-3-metilbencenosulfonamida.

Los Métodos 36-40 se omitieron de forma intencionada.

**Método 41: Síntesis de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona**



**Compuesto 41-2.** A una solución de **41-1** (2,0 g, 13,32 mmol) en acetona (25 ml) se añadió NBS (2,37 g, 13,32 mmol) y HCl ac. 1 M (0,13 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

3 h, y a continuación se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió con PE (40 ml) y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar **41-2** en forma de un sólido de color blanco (2,90 g, rendimiento: 95 %).

## 5 Ejemplo 2: Ensayos de GSNOR

Diversos compuestos se sometieron a ensayo *in vitro* para su capacidad para inhibir la actividad de GSNOR. Algunos compuestos representativos y sus actividades de GSNOR correspondientes se describen en un párrafo anterior a la Tabla 1 mencionada anteriormente. La expresión y la purificación de GSNOR se describe en Biochemistry 2000, 39, 10720-10729.

**Fermentación de GSNOR:** Se cultivaron cultivos previos a partir de aplicaciones de una solución de reserva GSNOR y glicerol en medios 2XYT que contenían 100 ug/ml de ampicilina después de un periodo de incubación de una noche a 37 °C. a continuación, las células se añadieron a 2XYT recién preparado (4 l) que contenía ampicilina y se cultivó a una DO (A600) de 0,6-0,9 a 37 °C antes de la inducción. La expresión de GSNOR se indujo con arabinosa al 0,1 % en un periodo de incubación de una noche a 20 °C.

**Purificación de GSNOR:** Una pasta de células de *E. coli* se lisó con cavitación de nitrógeno y el lisado clarificados y comediante cromatografía por afinidad de Ni sobre una columna AKTA FPLC (Amersham Pharmacia). La columna se eluyó en Tris 20 mM a pH 8,0 / NaCl 250 mM con un gradiente de imidazol 0-500 mM. Las fracciones eluidas de GSNOR que contenían la fusión de Smt-GSNOR se digirieron durante una noche con Ulp-1 a 4 °C para retirar la etiqueta de afinidad y a continuación se volvió a desarrollar en la columna de Ni en las mismas condiciones. GSNOR se recuperó en la fracción de flujo continuo y para cristalografía se purificó adicionalmente con cromatografía de flujo continuo de Q-Sepharose y Heparina en Tris 20 mM a pH 8,0, DTT 1 mM, ZnSO<sub>4</sub> 10 uM.

**Ensayo de GSNOR: Procedimiento:** Cada día se preparan Soluciones recientes de GSNO y Enzima/NADH. País que inicia las soluciones se filtra y se permite que calienten a temperatura ambiente. Solución de GSNO: NaPO<sub>4</sub> 100 mM (pH 7,4), GSNO 0,480 mM. Se añaden 396 µl de solución de GSNO a una cubeta seguido de 8 µl del compuesto de ensayo en DMSO (o solamente DMSO para control completo de la reacción) y se mezcla con la punta de la pipeta. Los compuestos a someter a la ensayo se preparan a una concentración de reserva de 10 mM en DMSO al 100 %. Se realizan diluciones en serie 2 veces en DMSO al 100 %. Se añaden 8 µl de cada dilución a un ensayo de modo que la concentración final de DMSO el ensayo es de un 1 %. Las concentraciones de los compuestos sometidos a ensayo varían de 100 a 0,003 µM. Solución de Enzima/NADH: NaPO<sub>4</sub> 100 mM (pH 7,4), NADH 0,600 mM, 1,0 µg/ml de GSNO Reductasa. Se añaden 396 µl de la Solución de Enzima/NADH a la cubeta para iniciar la reacción. La cubeta se coloca en el Espectrofotómetro de UV/Visible Cary 3E y el cambio en la absorbancia a 340 nm/min a 25 °C se registra durante 3 minutos. Los ensayos se realizan por triplicado para cada concentración del compuesto. Las Cl<sub>50</sub> para cada compuesto se calculan usando el análisis de curva estándar en el Módulo de Cinética Enzimática de SigmaPlot.

Condiciones finales del ensayo: NaPO<sub>4</sub> 100 mM, pH 7,4, GSNO 0,240 mM, NADH 0,300 mM, 0,5 µg/ml de GSNO Reductasa y DMSO al 1 %. Volumen final: 800 µl/cubeta.

## Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de GSNOR en un modelo animal *in vivo*

Para demostrar la influencia de la inhibición de GSNOR, se usó un modelo de asma de ratón que era similar a un modelo que anteriormente se había mostrado que estaba influido por la GSNO reductasa y los SNO biodisponibles (Que *et al.*, Science, 2005). Que *et al.* demostraron que siguiendo una estimulación con ovo-albúmina (OVA), los ratones de tipo silvestre que presentaban reactividad bronquial tienen aumento de los niveles de GSNOR y tienen pulmones que estaban privados de SNO. Al contrario que en los ratones de tipo silvestre, Que *et al.* demostraron que los ratones con una supresión genética de SNO pulmonar aumentado por GSNOR y estaban protegidos de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por OVA.

En un esfuerzo para determinar si algunas observaciones similares manifestarían si GSNOR se inhibía de forma farmacológica con un inhibidor de GSNOR, se usó un modelo de ratón de OVA (es decir, el modelo de tipo silvestre de Que *et al.*). En este estudio, a los ratones sensibilizados con OVA se les administró 1 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg del Compuesto 1 por vía intravenosa a las 24 horas antes de su colocación en un pletismógrafo de todo el cuerpo (Buxco Research Systems, Wilmington, NC) y se le suministró aire fresco.

A continuación, los animales objeto se estimularon con un aerosol de dosificaciones crecientes del agente broncoconstrictor metacolina, un agente farmacológico usado normalmente para la determinación del grado de hiperreactividad bronquial en sujetos experimental. En este estudio, los ratones se expusieron a una concentración creciente de metacolina, presentándose cada dosis durante 3 minutos, tiempo durante el que se tomaron las lecturas. Las dosis de metacolina fueron 0 mg/ml, 5 mg/ml, 20 mg/ml, y 50 mg/ml. El grado de hiperreactividad bronquial se midió como la 'Pausa Aumentada' (P<sub>aum</sub>), un índice sin unidades de hiperreactividad de las vías respiratorias (Dohi *et al.* Lab Invest. 79 (12): 1559-1571, 1999).

La administración del Compuesto 1 produjo respuestas bronco-constrictoras más bajas en estos animales de ensayo en comparación con los animales dosificados solamente con el vehículo. Estos resultados son coherentes con un nivel más elevado de SNO bioactivos disponible para hacer el recuento de la estimulación con metacolina broncoconstrictora.

5

#### Ejemplo 4: Eficacia de GSNORi en asma experimental

##### Modelo de asma experimental

10 Un modelo de ratón de asma inducida por ovoalbúmina (OVA) se usó para identificar sistemáticamente inhibidores de GSNOR para eficacia frente a broncoconstricción/hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por metacolina (MCh). Se trata de un modelo ampliamente usado y bien caracterizado que se presenta con un fenotipo de asma alérgica, aguda con similitudes con el asma humana. La eficacia de los inhibidores de GSNOR se evaluó usando un protocolo profiláctico en el que los inhibidores de GSNOR se administraban antes de la estimulación con MCh. La broncoconstricción como respuesta a la estimulación con aumento de dosis de MCh se evaluó usando pletismografía de todo el cuerpo ( $P_{aum}$ ; Buxco). La cantidad de infiltrado de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) también se determinó como una medida de la inflamación pulmonar. El efecto de los inhibidores de GSNOR se comparó con respecto a vehículos y a Combivent (inhalado; IH) como el control positivo.

##### 20 Materiales y Métodos

###### *Sensibilización al alergeno y protocolo de estimulación*

25 La OVA (500  $\mu\text{g/ml}$ ) en PBS se mezcló con volúmenes iguales de sulfato de aluminio y potasio al 10 % (p/v) en agua destilada y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente después del ajuste del pH a 6,5 usando NaOH 10 N. Después de centrifugación a 750 x g durante 5 min, el sedimento de OVA/alum se volvió a suspender hasta el volumen original en agua destilada. Los ratones recibieron una inyección intraperitoneal (IP) de 100  $\mu\text{g}$  de OVA (0,2 ml de 500  $\mu\text{g/ml}$  en solución salina normal) formando complejo con alum en el día 0. Los ratones anestesiaron mediante inyección IP de 0,2 ml de mezcla de ketamina y xilazina (0,44 y 6,3 mg/ml, respectivamente) en solución salina normal y se colocaron en una tabla en posición supina. Doscientos cincuenta microgramos (100  $\mu\text{l}$  de 2,5 mg/ml) de OVA (en el día 8) y 125  $\mu\text{g}$  (50  $\mu\text{l}$  de 2,5 mg/ml) de OVA (en los días 15, 18, y 21) se colocaron en la parte posterior de la lengua de cada animal.

###### *Ensayo de la función pulmonar ( $P_{aum}$ )*

35 La respuesta de las vías respiratorias *in vivo* a la metacolina se midió 24 h después de la última estimulación con OVA en ratones con respiración espontánea, con movimientos libres, conscientes con pletismografía de todo el cuerpo usando una cámara Buxco (Wilmington, NC). Los ratones se estimularon con solución salina aerosolizada o con aumento de dosis de metacolina (5, 20 y 50 mg/ml) generada con un nebulizador ultrasónico durante 2 min. El grado de broncoconstricción se expresó como pausa aumentada ( $P_{aum}$ ), un valor adimensional calculado, que se correlaciona con la medida de la resistencia, impedancia, y presión intrapleural de las vías respiratorias en el mismo ratón. Se tomaron lecturas de  $P_{aum}$  y se hizo el promedio durante 4 min. después de cada estimulación con nebulización. La  $P_{aum}$  se calculó como sigue a continuación:  $P_{aum} = [(T_e/T_r - 1) \times (\text{PEF}/\text{PIF})]$ , en la que  $T_e$  es el tiempo de expiración,  $T_r$  es el tiempo de relajación, PEF es el flujo de expiración máximo, y PIF es el flujo de inspiración máximo x 0,67 como coeficiente. El tiempo para que la presión de la caja cambie desde un máximo hasta un porcentaje definido por el usuario del máximo representa el tiempo de relajación. La medida de  $T_r$  comienza en la presión máxima de la caja y termina a un 40 %.

###### *Infiltrado de eosinófilos en BALF*

50 Después de medir la hiperreactividad de las vías respiratorias, los ratones se desangraron mediante punción cardíaca, y a continuación se recogió BALF de cualquiera de ambos pulmones o del pulmón derecho después de la ligadura del pulmón izquierdo en el bronquio principal. Se hizo el recuento de las células de BALF totales a partir de una alícuota de 0,05 ml, y el fluido restante se centrifuga a 200 x g durante 10 min a 4 °C. Los sedimentos celulares se volvieron a suspender en solución salina que contenía BSA al 10 % con frotis realizados en portaobjetos de vidrio. Los eosinófilos se tiñeron durante 5 min. con eosina acuosa al 0,05 % y acetona al 5 % en agua destilada, se aclararon con agua destilada, y se contratiñeron con azul de metileno al 0,07 %.

###### *Inhibidores y controles de GSNOR*

60 Los inhibidores de GSNOR se reconstituyeron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4, a concentraciones que variaban de 0,00005 a 3 mg/ml. Los inhibidores de GSNOR se administraron a ratones (10 ml/kg) como una sola dosis por vía intravenosa (IV) o por vía oral mediante sonda. La dosificación se realizó de 30 min. a 24 h antes de la estimulación con MCh. El efecto de los inhibidores de GSNOR se comparó con el vehículo de PBS dosificado de la misma manera.

65

El Combivent se usó como el control positivo en todos los estudios. El Combivent (Boehringer Ingelheim) se administró al pulmón usando el dispositivo inhalador proporcionado con el producto, pero adaptado para administración a ratones, usando una punta de pipeta. El Combivent se administró 48 h, 24 h, y 1 h antes de la estimulación con MCh. Cada descarga (o dosis) de Combivent proporcionaba una dosis de 18 µg de bromuro de ipatropio (IpBr) y 103 µg de sulfato de albuterol o aproximadamente 0,9 mg/kg de IpBr y 5 mg/kg de albuterol.

#### *Análisis Estadístico*

Los valores del área bajo la curva para  $P_{aum}$  a través de medida inicial, solución salina, y dosis crecientes de estimulación con MCh se calcularon usando GraphPad Prism 5.0 (San Diego, CA) y se expresaron como un porcentaje del respectivo vehículo de control (administrado por vía IV o por vía oral). Las diferencias estadísticas entre grupos de tratamiento y el respectivo grupo de control de vehículo dentro de cada estudio se calcularon usando ANOVA unilateral, Dunnetts (JMP 8.0, SAS Institute, Cary, NC). Un valor de  $p < 0,05$  entre los grupos de tratamiento y el respectivo grupo de control de vehículos se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### Resultados del Compuesto 1

El Compuesto 1 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 1 se observó con una sola dosis IV de 0,01 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $42,1 \pm 2,8$  % ( $p < 0,0001$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 98 % ( $p < 0,0001$ ). La eficacia significativa con el Compuesto 1 también se observó tan pronto como en 1 h (AUC =  $76,4 \pm 6,6$ ;  $p = 0,0082$ ) y hasta 48 h (AUC =  $64,4 \pm 55$ ;  $p = <0,0001$ ) antes de la estimulación con MCh a una sola dosis IV de 0,1 mg/kg. La  $DE_{50}$ , la dosis de Compuesto 1 que demuestra una reducción de un 50 % en la respuesta de  $P_{aum}$ , era de  $0,011 \pm 0,003$  mg/kg.

### Resultados del Compuesto 2

El Compuesto 2 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción inducida por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 2 se observó con una sola dosis IV de 0,01, 0,1, y 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $65,3 \pm 6,5$  % ( $p = 0,0002$ );  $50,5 \pm 6,3$  % ( $p < 0,0001$ ); y  $41,7 \pm 5,2$  % ( $p < 0,0001$ ) para 0,01, 0,1, y 1 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 2.

### Resultados del Compuesto 3

El Compuesto 3 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 3 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $71,0 \pm 8,6$  % ( $p = 0,0051$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 46 % ( $p = 0,0002$ ).

### Resultados del Compuesto 6

El Compuesto 6 administrado por vía intravenosa (IV) o por vía oral era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 6 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $65,3 \pm 5,9$  % ( $p = 0,0001$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 92 % ( $p < 0,0001$ ). La eficacia significativa con el Compuesto 6 también se observó con una sola dosis oral de 30 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $24,6 \pm 3,0$  % ( $p < 0,0001$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 100 % ( $p = 0,0004$ ).

### Resultados del Compuesto 7

El Compuesto 7 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción inducida por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 7 se observó con una sola dosis IV de 0,1 y 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $56,1 \pm 2,2$  % ( $p < 0,0001$ ) y  $50,4 \pm 3,7$  % ( $p < 0,0001$ ) 0,1 y 1 mg/kg de Compuesto 7, respectivamente.

Resultados del Compuesto 26

El Compuesto 26 administrado por vía intravenosa (IV) o por vía oral era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 26 se observó con una sola dosis IV de 0,1, 1, y 10 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $64,2 \pm 7,6$  % ( $p = 0,0007$ );  $60,2 \pm 7,9$  % ( $p = 0,0002$ ); y  $40,7 \pm 2,4$  % ( $p < 0,0001$ ) para 0,0 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 26. La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 79 % ( $p = 0,0064$ ); 100 % ( $p = 0,0007$ ); y 100 % ( $p = 0,0007$ ) para 0,0 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 26. La eficacia significativa del Compuesto 26 también se observó tan pronto como los 30 min. (AUC =  $35,2 \pm 9,3$ ;  $p < 0,0001$ ) antes de MCh a una sola dosis IV de 10 mg/kg. La infiltración de eosinófilos en el BALF se redujo en un 94 % ( $p < 0,0001$ ). La eficacia significativa con el Compuesto 26 también se observó con una sola dosis oral de 30 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $26,7 \pm 1,4$  % ( $p < 0,0001$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 100 % ( $p = 0,0019$ ).

Resultados del Compuesto 33

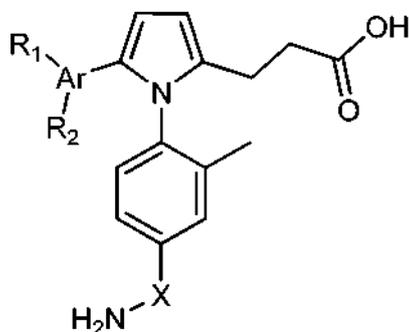
El Compuesto 33 administrado por vía intravenosa era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 33 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $72,9 \pm 8,7$  % ( $p = 0,0089$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 61 % ( $p < 0,0001$ ).

Resultados del Compuesto 67

El Compuesto 67 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 67 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de  $P_{aum}$  indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un  $78,7 \pm 8,1$  % ( $p = 0,0323$ ). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 63 % ( $p < 0,0001$ ).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



5

en la que:

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tiofen-ilo;

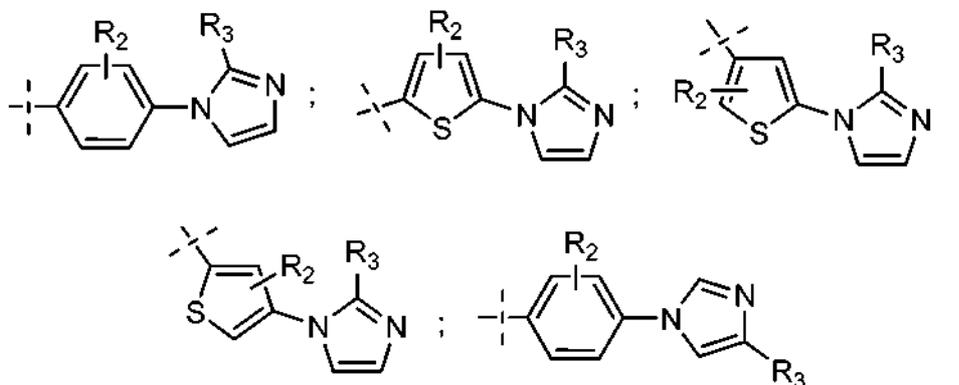
10 R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en imidazolilo sin sustituir e imidazolilo sustituido, en donde el grupo imidazolilo sustituido está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, carbamoilo, dimetilamino, amino, formamido y trifluorometilo; y

X se selecciona entre el grupo que consiste en CO y SO<sub>2</sub>.

15

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 en el que ArR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:



20

en los que R<sub>3</sub> se selecciona entre H, metilo y etilo.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

25 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

30 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

35 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

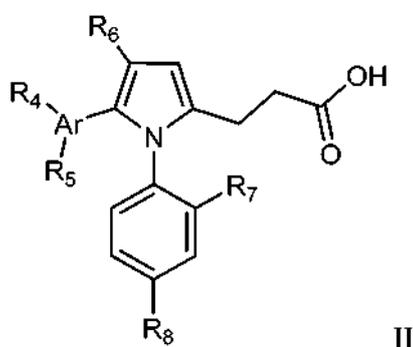
ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

y

ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptados.
- 10 5. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento.
- 15 6. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, método que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptados.
7. Un compuesto de fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



20 en la que:

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tiofen-ilo;

R4 se selecciona entre el grupo que consiste en imidazolilo sin sustituir e imidazolilo sustituido, en donde el grupo imidazolilo sustituido está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

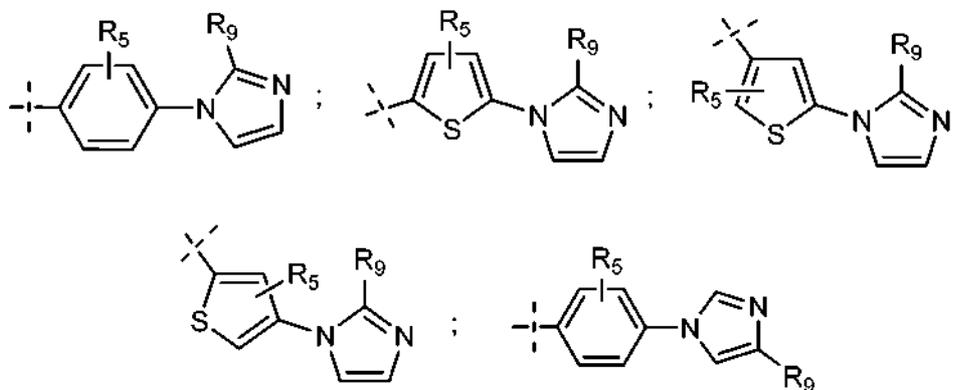
25 R5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo y metoxi;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y flúor;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

R8 se selecciona entre el grupo que consiste en CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

30 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 7 en donde ArR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:



35 en los que R<sub>9</sub> se selecciona entre H, metilo y etilo.

9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 7 seleccionado entre el grupo que consiste en

- ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 5 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y  
 10 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y  
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptados.

15 11. Un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 7 para uso en un método de tratamiento.

20 12. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, método que comprende la etapa de combinar un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 7 con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptados.