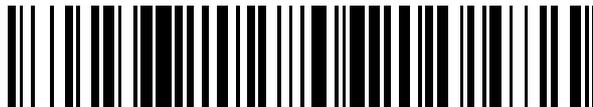


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 852**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2010 PCT/US2010/057844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11063400**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2010 E 10784416 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2504003**

54 Título: **Donadores de nitroxilo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar**

30 Prioridad:

23.11.2009 US 263698 P

24.11.2009 US 264129 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2017

73 Titular/es:

**CARDIOXYL PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
Exchange East, Suite 212, 1450 Raleigh Road
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

**KALISH, VINCENT J. y
MAZHARI, REZA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 611 852 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

Donadores de nitroxilo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

5 Hipertensión pulmonar (HP) es un término genérico para un grupo de afecciones caracterizadas por presión sanguínea elevada en las arterias de los pulmones (arterias pulmonares). En pacientes con HP, se producen cambios característicos en la circulación pulmonar. Estos cambios incluyen el engrosamiento de los revestimientos y la obstrucción de los pequeños vasos sanguíneos pulmonares. A consecuencia de estos cambios, aumenta la presión en la circulación pulmonar, y aumenta la resistencia en la sangre que fluye a través de los vasos. Esta resistencia
10 aumentada causa un esfuerzo en el lado derecho del corazón ya que tiene que trabajar más para bombear sangre a los pulmones. Este esfuerzo puede hacer que el corazón aumente de tamaño. En última instancia, puede desarrollarse insuficiencia cardíaca.

15 La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la HP¹, actualizada en 2008 en la 4ª Conferencia Mundial en Dana Point, California, incluye cinco grupos.

El grupo 1 de la OMS representa hipertensión arterial pulmonar (HAP). La HAP es una forma particularmente progresiva de la HP caracterizada por un estrechamiento de las arterias pulmonares precapilares. La obstrucción de estas arterias pulmonares precapilares produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar y potencialmente una
20 insuficiencia cardíaca derecha y muerte prematura. Las características clínicas de la HAP incluyen presión arterial pulmonar media persistentemente elevada (MPAP), en combinación con presión normal de la cuña capilar (PCWP) y resistencia pulmonar vascular elevada (PVR). El diagnóstico de la HAP puede incluir parámetros clínicos que se extienden más allá de estas mediciones hemodinámicas, incluyendo HP precapilar, arteriopatía pulmonar hipertensiva (normalmente con lesiones plexiformes), una lenta aparición clínica (meses, años) y un trascurso crónico (años)
25 caracterizado por deterioro progresivo.

¹ El intento inicial para desarrollar una clasificación para la HP se llevó a cabo durante la conferencia de la OMS acerca de la HP en 1973. Desde entonces, se ha revisado tres veces la clasificación de la HP, la primera en 1998 en el 2º Simposio Mundial en Evian, Francia, después en 2003 en el 3º Simposio Mundial en Venecia, Italia, y más recientemente en 2008 en el 4º Simposio Mundial en Dana Point, California.
30

El grupo 2 de la OMS representa HP debido a la insuficiencia cardíaca derecha. Los tipos de insuficiencia cardíaca derecha incluyen disfunción sistólica, disfunción diastólica y enfermedad valvular.

35 Otros grupos de la OMS incluyen HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (grupo 3), HP tromboembólica crónica (grupo 4), y HP con mecanismos multifactoriales no claros (grupo 5).

Independientemente de la clasificación actual de la OMS, ciertas partes de la bibliografía siguen refiriéndose al antiguo sistema de clasificación de HP "primaria" y "secundaria". La HP primaria se refiere a HP idiopática, mientras que la HP secundaria se refiere a HP que se desarrolla a causa de otra afección médica. Por ejemplo, según el antiguo sistema
40 de clasificación, la HP debida a insuficiencia cardíaca del lado izquierdo se clasificó como HP secundaria a la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo.

Las terapias actuales para HP incluyen oxígeno complementario, diuréticos, vasodilatadores orales, tales como bloqueantes de los canales de calcio, anticoagulantes, agentes inotrópicos, prostanoïdes, antagonistas del receptor de endotelina, e inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5. Aunque dichas terapias han logrado cierto grado de éxito,
45 muchos pacientes de HP no logran responder a estas terapias. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad nuevos tratamientos seguros y eficaces para la HP.

Breve descripción de los dibujos

50 La FIG. 1 muestra los efectos intravenosos de un donador de nitroxilo (HNO) en la presión de la arteria pulmonar (PAP) media y sistólica (máxima) en ratas.

55 La FIG. 2 muestra los efectos intravenosos de un donador de nitroxilo (HNO) en la presión arterial media (MPAP) y la insuficiencia cardíaca en ratas.

Definiciones

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

"Un", "una" y similares se refiere a uno o más.

65 "Aralquilo" se refiere a un resto en el que un resto arilo está unido a la estructura precursora mediante un resto alquilo. Los ejemplos incluyen bencilo (-CH₂-Ph), fenetilo (-CH₂CH₂Ph), fenilvinilo (-CH=CH-Ph), fenilalilo y similares.

"Acilo" se refiere a, e incluye, los grupos -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)alquilo sustituido, -C(O)alqueno, -C(O)alqueno sustituido, -C(O)alquino, -C(O)alquino sustituido, -C(O)cicloalquilo, -C(O)cicloalquilo sustituido, -C(O)arilo, -C(O)arilo sustituido, -C(O)heteroarilo, -C(O)heteroarilo sustituido, -C(O)heterocíclico, y -C(O)heterocíclico sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento o de otra forma se conocen en la materia.

"Acilamino" se refiere al grupo -C(O)NR_aR_b, en el que cada grupo R_a y R_b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido, o los grupos R_a y R_b pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. Un ejemplo de un resto acilamino es -C(O)morfolino.

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

"Heterociclilo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 5 grupos, tales como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo y similares, es un grupo alquilo. Un ejemplo particular de un heterocicloalquilo sustituido es N-metilpiperazino.

"Alquilo" está destinado a estructuras de hidrocarburo lineales que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 8 átomos de carbono. Están abarcados grupos alquilo de menos átomos de carbono, tales como los denominados grupos de "alquilo inferior" que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo" también está destinado a estructuras de hidrocarburo ramificadas o cíclicas que tienen de 3 a 20 átomos de carbono, de 3 a 12 átomos de carbono y de 3 a 8 átomos de carbono. Para cualquier uso del término "alquilo", a menos que se indique claramente lo contrario, está destinado a abarcar todas las variaciones de grupos alquilo desveladas en el presente documento, según se miden por el número de átomos de carbono, lo mismo que si todos y cada uno de los grupos alquilo se enumeraran explícita e individualmente para cada uso del término. Por ejemplo, cuando un grupo, tal como R³ puede ser un "alquilo", se pretende un alquilo C₁-C₂₀ o un alquilo C₁-C₁₂ o un alquilo C₁-C₈ o un alquilo inferior o un alquilo C₂-C₂₀ o un alquilo C₃-C₁₂ o un alquilo C₃-C₈. Lo mismo es cierto para otros grupos enumerados en el presente documento, que pueden incluir grupos con otras definiciones, donde se enumera un número determinado de átomos en la definición. Cuando el grupo alquilo es cíclico, también puede denominarse como un grupo cicloalquilo y tiene, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo, de 1 a 12 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 8 átomos de carbono en el anillo. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por tanto, por ejemplo, se pretende que "butilo" incluya n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e iso-propilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, n-heptilo, octilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, norbornilo, y similares. Pueden aparecer uno o más grados de insaturación en un grupo alquilo. Por tanto, un grupo alquilo también abarca restos alqueno y alquino. "Alqueno" se refiere a un grupo de 2 o más átomos de carbono, tal como de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos 1, en algunos casos de 1 a 2, sitios de insaturación de alqueno. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen -C=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃ y -CH₂CH=CH-CH=CH₂. "Alquino" se refiere a un grupo de 2 o más átomos de carbono, tal como de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos 1, en algunos casos de 1 a 2, sitios de insaturación de alquino, tales como el resto -C≡CH. Alquilo también se usa en el presente documento para indicar un resto alquilo como parte de un grupo funcional más grande y cuando se usa de este modo, se toma junto con otros átomos para formar otro grupo funcional. Por ejemplo, "-C(O)Oalquilo" se refiere a un grupo funcional de éster, donde la porción alquilo del resto puede ser cualquier grupo alquilo; los ejemplos no limitantes incluyen -C(O)OCH₃, -C(O)(O)CH=CH₂ y similares. Otro ejemplo de un grupo alquilo como parte de una estructura más grande incluye el resto -NHC(O)alquiloC(O)OH, que, por ejemplo, puede ser NHC(O)CH₂CH₂C(O)OH cuando el alquilo es -CH₂CH₂-.

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo alquilo sustituido con un grupo, tal como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo, y similares, es un alquilo sustituido. Del mismo modo, "alqueno sustituido" y "alquino sustituido" se refiere a grupos alqueno o alquino que tienen de 1 a 5 sustituyentes.

"Sustituido" significa que un radical hidrógeno en un compuesto o grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido) está reemplazado por un grupo (el "sustituyente") que no afecta de manera sustancialmente adversa a la estabilidad del compuesto. En algunas realizaciones, los sustituyentes son aquellos que no afectan adversamente a la actividad de un compuesto. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplazando a un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halo (F, Cl, Br, O

l), hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, oxo, carbonilo, tio, imino, formilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, mercaptoalcoxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, en los que el alquilo, alquenilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo (=O), tioxo (=S), o imino (=Nalquilo). En algunas realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido) están en cualquier átomo de dicho grupo (tal como en un átomo de carbono de la cadena de carbono primaria de un grupo alquilo sustituido o en un sustituyente ya presente en un grupo alquilo sustituido), en el que cualquier grupo que pueda estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, ciclilo, heterocicloalquilo, y heterociclilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplazando a un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo, carbonilo, carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, o alcoxycarbonilamino; alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, o mercaptoalcoxi. Los ejemplos adicionales de sustituyentes incluyen, sin limitación, halo, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, S(O)¹¹OR¹¹, NR¹¹, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilendioxi, (=O), (=S), (=NR¹¹), C(O)OR¹¹, C(O)R¹²R¹², OC(O)NR¹²R¹², OC(O)NR¹²R¹², C(NR¹²)NR¹¹R¹², C(NR¹²)NR¹¹R¹², S(O)¹¹OR¹¹, C(O)H, C(O)R¹³, NR¹¹C(O)R¹³, Si(R¹¹)₃, OSi(R¹¹)₃, Si(OH)₂R¹¹, B(OH)₂, P(O)(OR¹¹)₂, S(O)R¹³ y S(O)₂R¹³. Cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo. Cada R¹² es independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada R¹³ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ en cada R¹¹, R¹² y R¹³ puede estar opcionalmente sustituido con halo, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, COOH, C(O)Oalquilo C₁-C₄, NH₂, alquilamino C₁-C₄ o dialquilamino C₁-C₄. Los sustituyentes también pueden ser "grupos de retirada de electrones".

"Grupo de retirada de electrones" se refiere a un grupo que reduce la densidad electrónica del resto al que está unido (respecto a la densidad del resto sin el sustituyente). Los ejemplos incluyen, sin limitación, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, -SH, -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(O)OH, -C(O)Cl, -S(O)₂OH, -S(O)₂NHOH, -NH₃ y similares.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado entre -SO₂alquilo y -SO₂alquilo sustituido, que incluye los restos -SO₂cicloalquilo, -SO₂cicloalquilo sustituido, -SO₂alquenilo, -SO₂alquenilo sustituido, -SO₂alquinilo y -SO₂alquinilo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento.

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

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

"Arilo" se refiere a un radical de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, un grupo arilo es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, N y S; un sistema de anillo bicíclico, aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 9 o 10 átomos en el anillo) que contiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N y S; o un sistema de anillo aromático o heteroaromático tricíclico de 13 o 14 miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 13 o 14 miembros de anillo) que contiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, o S. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftalenilo, indanilo, tetralinilo, imidazolilo, piridinilo, indolilo, tiofenilo, benzopiranonilo, tiazolilo, furanilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y pirazolilo.

"Arilo sustituido" se refiere a un grupo que tiene de 1 a 3 sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo sustituido con 1 a 3 grupos, tales como halo, nitro, ciano, oxo, arilo, alcoxi, alquilo, acilo, acilamino, amino, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, tiol, tioalquilo, heterociclilo, -OS(O)₂-alquilo y similares, es un arilo sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno (-O-alquilo). Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de oxígeno,

el grupo también puede denominarse un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Un "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo perhaloalquilo unido a la estructura precursora a través de un oxígeno, tal como el resto -O-CF₃.

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

10 "Alquilsulfanilo" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de azufre (-S-alquilo) y se refiere a grupos -S-alquilo y -S-alquilo sustituido, que incluye los restos -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilo sustituido, -S-alqueno, -S-alqueno sustituido, -S-alquino, y -S-alquino sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura precursora a través de un átomo de azufre, el grupo también puede denominarse un grupo cicloalquilsulfanilo. A modo de ejemplo, alquilsulfanilo incluye -S-CH(CH₃), -S-CH₂CH₃ y similares.

15 "Alquilsulfino" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura precursora a través de un resto S(O) y se refiere a grupos -S(O)alquilo y -S(O)alquilo sustituido, que incluye los restos -S(O)cicloalquilo, -S(O)cicloalquilo sustituido, -S(O)alqueno, -S(O)alqueno sustituido, -S(O)alquino, -S(O)alquino sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento. A modo de ejemplo, alquilsulfino incluye los restos -S(O)CH(CH₃), -S(O)CH₃, -S(O)ciclopentano y similares.

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

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

30 "Carboxilo" se refiere a -C(O)OH.

"Carboxil éster" se refiere a un grupo seleccionado entre -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido.

35 "Sulfonilamino" se refiere a un grupo seleccionado entre -SO₂NH₂, -SO₂NR-alquilo, -SO₂NR-alquilo sustituido, -SO₂NR-alqueno, -SO₂NR-alqueno sustituido, -SO₂NR-alquino, -SO₂NR-alquino sustituido, -SO₂NR-arilo, -SO₂NR-arilo sustituido, -SO₂NR-heteroarilo, -SO₂NR-heteroarilo sustituido, -SO₂NR-heterocíclico y -SO₂NR-heterocíclico sustituido en el que R es hidrógeno o alquilo, o -SO₂NR₂, en el que los dos grupos R se toman juntos, y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

40 "Carbonilamino" se refiere a un grupo seleccionado entre -CONH₂, -CONR-alquilo, -CONR-alquilo sustituido, -CONR-alqueno, -CONR-alqueno sustituido, -CONR-alquino, -CONR-alquino sustituido, -CONR-arilo, -CONR-arilo sustituido, -CONR-heteroarilo, -CONR-heteroarilo sustituido, -CONR-heterocíclico, y -CONR-heterocíclico sustituido en el que R es hidrógeno o alquilo, o -CONR₂, donde los dos grupos R se toman juntos y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

45 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia que se describen a continuación puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, un alquilo que está "opcionalmente sustituido" abarca tanto un alquilo que está sin sustituir como un alquilo que está sustituido.

50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) u otros donadores de nitroxilo, sales que pueden obtenerse a partir de diversos contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, y sales de p-toluenosulfonato. Por consiguiente, una sal puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento que tienen un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal

alcalinotérreo, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialkilaminas sin sustituir o sustituidas con hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi-alkilaminas inferiores), tales como mono, bis, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alkil inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que tengan un grupo funcional básico, tal como un aminoácido funcional, un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen sulfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico y/o toxicológico, y/o a la fabricación del químico farmacéutico desde un punto de vista físico y/o químico en lo referente a la composición, formulación, estabilidad, aceptación por el paciente, biodisponibilidad y compatibilidad con otros ingredientes.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia, no en sí un agente terapéutico, usado como transportador, diluyente, adyuvante, aglutinante, y/o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un paciente, o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de un compuesto o composición en una forma de dosificación unitaria para su administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (por ejemplo, la 20ª Ed., 2000), y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1st, 2ª y 3ª Ed., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como sabrán los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar varias funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes tamponadores, agentes suspensores, agentes lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, y edulcorantes. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

"Forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para pacientes humanos u otros animales. Cada forma de dosis unitaria puede contener una cantidad predeterminada de una sustancia activa (por ejemplo, donador de HNO) calculada para producir un efecto deseado.

A menos que se indique claramente lo contrario, un "individuo" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, un ser humano. Por tanto, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el individuo o paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, el individuo o paciente es un ser humano.

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

"Tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, inhibir y/o suprimir la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad o afección o reducir la gravedad de dicha enfermedad o afección, tal como reducir el número y/o la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o afección, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad o afección, reducir la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otra medicación que esté tomando un individuo para la enfermedad o afección, y prolongar la supervivencia de individuos que tienen la enfermedad o afección.

"Prevenir" se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o afección en un individuo que no tiene, pero

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

"Nitroxilo" se refiere a las especies HNO.

"Donador de nitroxilo" o "donador de HNO" se refiere a un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas. Como se usa en el presente documento, los donadores de nitroxilo pueden denominarse como alternativa como "un compuesto" o "el compuesto". En algunas realizaciones, el donador de nitroxilo es capaz de donar una cantidad eficaz de nitroxilo *in vivo* y tiene un perfil de seguridad que indica que el compuesto sería tolerado por un individuo, en la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico. Un experto en la materia sería capaz de determinar la seguridad de administrar compuestos particulares y dosis a sujetos vivos. Un experto en la materia también puede determinar si un compuesto es un donador de nitroxilo evaluando si este libera HNO en condiciones fisiológicas. La donación de nitroxilo de los compuestos se ensaya fácilmente con experimentos de rutina. Aunque es poco práctico medir directamente si el nitroxilo se dona, se aceptan varios ensayos para determinar si un compuesto dona hidroxilo. Por ejemplo, el compuesto de interés puede ponerse en solución, por ejemplo, en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) o una solución tamponada con fosfato a un pH de aproximadamente 7,4, en un recipiente cerrado herméticamente. Después de que haya pasado un tiempo suficiente para la disociación, tal como de varios minutos a varias horas, se retira el gas de la cámara de aire y se analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gases y/o espectroscopía de masas. Si se forma gas N₂O (lo que sucede por dimerización de HNO), en ensayo es positivo para donación de nitroxilo y el compuesto es un donador de nitroxilo. El nivel de capacidad de donación de nitroxilo puede expresarse como un porcentaje de un máximo teórico del compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo" se refiere a un compuesto que dona un 40 % o más, o un 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 60 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 70 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 80 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan un 90 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente un 85 % y aproximadamente un 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en el presente documento donan entre aproximadamente un 90 % y aproximadamente un 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos que donan menos del 40 % o menos del 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo todavía son donadores de nitroxilo y pueden usarse en la invención desvelada en el presente documento. Un compuesto que dona menos del 50 % de la cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en los métodos descritos, y puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con compuestos que donan un nivel significativo de nitroxilo. La donación de nitroxilo también puede detectarse exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina (Mb³⁺). El nitroxilo reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo de Mb²⁺-NO, que puede detectarse por cambios en el espectro ultravioleta/visible o por resonancia paramagnética electrónica (RPE). El complejo de Mb²⁺-NO tiene una señal de RPE centrada en torno a un valor g de aproximadamente 2. El óxido nítrico, por su parte, reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo de Mb³⁺-NO que es mudo para RPE. Por consiguiente, si el compuesto candidato reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo detectable por métodos comunes, tales como ultravioleta/visible o RPE, entonces el ensayo es positivo para donación de nitroxilo. El ensayo para donación de nitroxilo puede realizarse a un pH fisiológicamente relevante. Los ejemplos de donadores de nitroxilo incluyen, sin limitación, dioxotrintrato sódico ("sal de Angeli" o "AS"), *N*-hidroxibencenosulfonamida ("ácido de Piloty" o "PA"), y los compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos N.º 6.936.639, Las publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 2004/0038947, 2007/0299107 y 2009/0163487, y las publicaciones PCT N.º WO/2007/002444, WO/2005/074598 y WO/2009/137717.

"Hipertensión pulmonar" o "HP" se refiere a una afección en la que la presión arterial pulmonar está elevada. La definición hemodinámica actual de HP es la presión arterial pulmonar media (MPAP) en reposo mayor que o igual a 25 mmHg.² Los ejemplos de HP incluyen, pero sin limitación, las afecciones listadas en la clasificación actual de HP (tabla 1).³

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (HP):

1.	Hipertensión de la arteria pulmonar (HAP)
	○ 1.1. HAP idiopática
	○ 1.2. Hereditaria
	▪ 1.2.1. BMPR2
	▪ 1.2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangectasia hemorrágica hereditaria)

<p>2.</p> <p>3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.2.3. Desconocida ○ 1.3. Inducida por fármacos y toxinas ○ 1.4. Asociada con: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo ▪ 1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ▪ 1.4.3. Hipertensión portal ▪ 1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas ▪ 1.4.5. Esquistosomiasis ○ 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del neonato <p>1'. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH)</p> <p>Hipertensión pulmonar debida a insuficiencia cardíaca del lado izquierdo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2.1. Disfunción sistólica ○ 2.2. Disfunción diastólica ○ 2.3. Enfermedad valvular <p>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ○ 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
<p>4.</p> <p>5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto ○ 3.4. Trastornos respiratorios del sueño ○ 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar ○ 3.6. Exposición crónica a altitudes elevadas ○ 3.7. Anomalías del desarrollo <p>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH)</p> <p>Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5.1. Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía ○ 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis ○ 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos ○ 5.4 Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica durante la diálisis
<p>² Badesc S55-S66 D. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (Supl.): S55-S66</p> <p>³ Simonneau. G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1 Supl): S43-54</p>	

Métodos para tratar la hipertensión pulmonar

5 Algunas realizaciones de la invención proporcionan un donador de HNO, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende el donador de HNO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o retraso de la aparición o desarrollo de la hipertensión pulmonar.

10 Un individuo se encuentra "en necesidad del mismo" si el individuo tiene, se sospecha que tiene o se encuentra en riesgo de tener o desarrollar hipertensión pulmonar. La identificación de un individuo que necesita dicho tratamiento puede ser según el criterio de un médico, personal clínico, personal de emergencias u otro profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un método de ensayo o diagnóstico). En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

15 En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar se selecciona entre las enfermedades y afecciones listadas anteriormente en la tabla 1. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar (HAP). En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca del lado izquierdo. En algunas realizaciones, la enfermedad cardíaca del lado izquierdo es insuficiencia cardíaca del lado izquierdo. En algunas realizaciones, la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo es insuficiencia cardíaca sistólica.

20 En algunas realizaciones, la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo es insuficiencia cardíaca diastólica. En algunas

realizaciones, la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo está descompensada de manera crónica o aguda. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

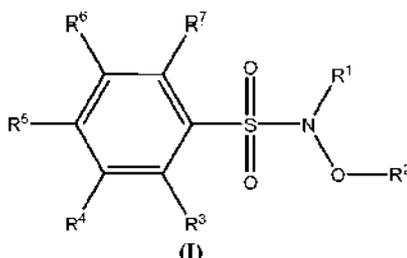
Métodos para reducir la presión arterial pulmonar media

5 Algunas realizaciones de la invención proporcionan un donador de HNO, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende el donador de HNO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para reducir la presión arterial pulmonar media (MPAP). En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 50 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 25 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta un 20 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta un 15 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta un 10 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce en hasta un 5 %. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce hasta 12 a 16 mmHg. En algunas realizaciones, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 15 mmHg.

15 Donadores de Nitroxilo (HNO)

Los ejemplos de donadores de HNO incluyen sal de Angeli, ácido de Piloty, y los compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos N.º 6.936.639, Las publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 2004/0038947, 2007/0299107 y 2009/0163487, y las publicaciones PCT N.º WO/2007/002444, WO/2005/074598 y WO/2009/137717.

20 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo; y

30 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinito, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfinito.

35 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I), y:

(1) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de H;

(2) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de halo;

(3) cuando R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son H, R⁵ es distinto de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi;

40 (4) cuando uno de R³ o R⁷ es halo y el R³ o R⁷ que no es halo es H y uno de R⁴ o R⁶ es halo y el R⁴ o R⁶ que no es halo es H, R⁵ es distinto de halo;

(5) cuando R³, R⁷ y R⁵ son H y uno de R⁴ y R⁶ es H, el R⁴ o R⁶ que no es H es distinto de *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo o nitro;

(6) cuando R⁴, R⁵ y R⁶ son H y uno de R³ y R⁷ es H, el R³ o R⁷ que no es H es distinto de nitro o alquilo;

45 (7) cuando R³ y R⁷ son H, R⁵ es nitro y uno de R⁴ y R⁶ es H, el R⁴ o R⁶ que no es H es distinto de halo;

(8) cuando R⁴ y R⁶ son nitro y R³ y R⁷ son H, R⁵ es distinto de dialquilamino;

(9) cuando R⁴ y R⁶ son H y R³ y R⁷ son alquilo, R⁵ es distinto de alquilo; y

(10) cuando R³ y R⁷ son H y R⁴ y R⁶ son nitro, R⁵ es distinto de dialquilamino.

50 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I) y:

R¹ es H;

R² es H;

55 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinito,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfino.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I) y:

- 5 R¹ es H;
R² es H;
- 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfino, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfino, con la condición de que:
- 15 (1) uno de R³ y R⁷ es distinto de H;
(2) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de halo;
- 20 (3) cuando uno de R³ o R⁷ es halo y el R³ o R⁷ que no es halo es H y uno de R⁴ o R⁶ es halo y el R⁴ o R⁶ que no es halo es H, R⁵ es distinto de halo o hidrógeno;
- (4) cuando R⁴, R⁵ y R⁶ son H y uno de R³ y R⁷ es H, el R³ o R⁷ que no es H es distinto de nitro o alquilo;
- (5) cuando R⁴ y R⁶ son H y R³ y R⁷ are alquilo, R⁵ es distinto de alquilo.

25 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I) y R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo inferior, nitro o ciano.

30 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I); R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo inferior, nitro o ciano; y al menos tres de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I); R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo inferior, nitro o ciano; y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H.

35 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I) y R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano.

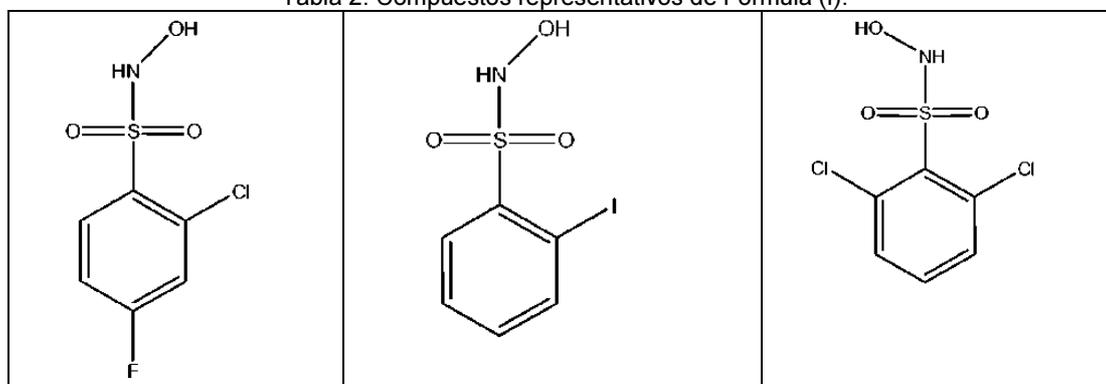
En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I); R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano; y al menos tres de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H.

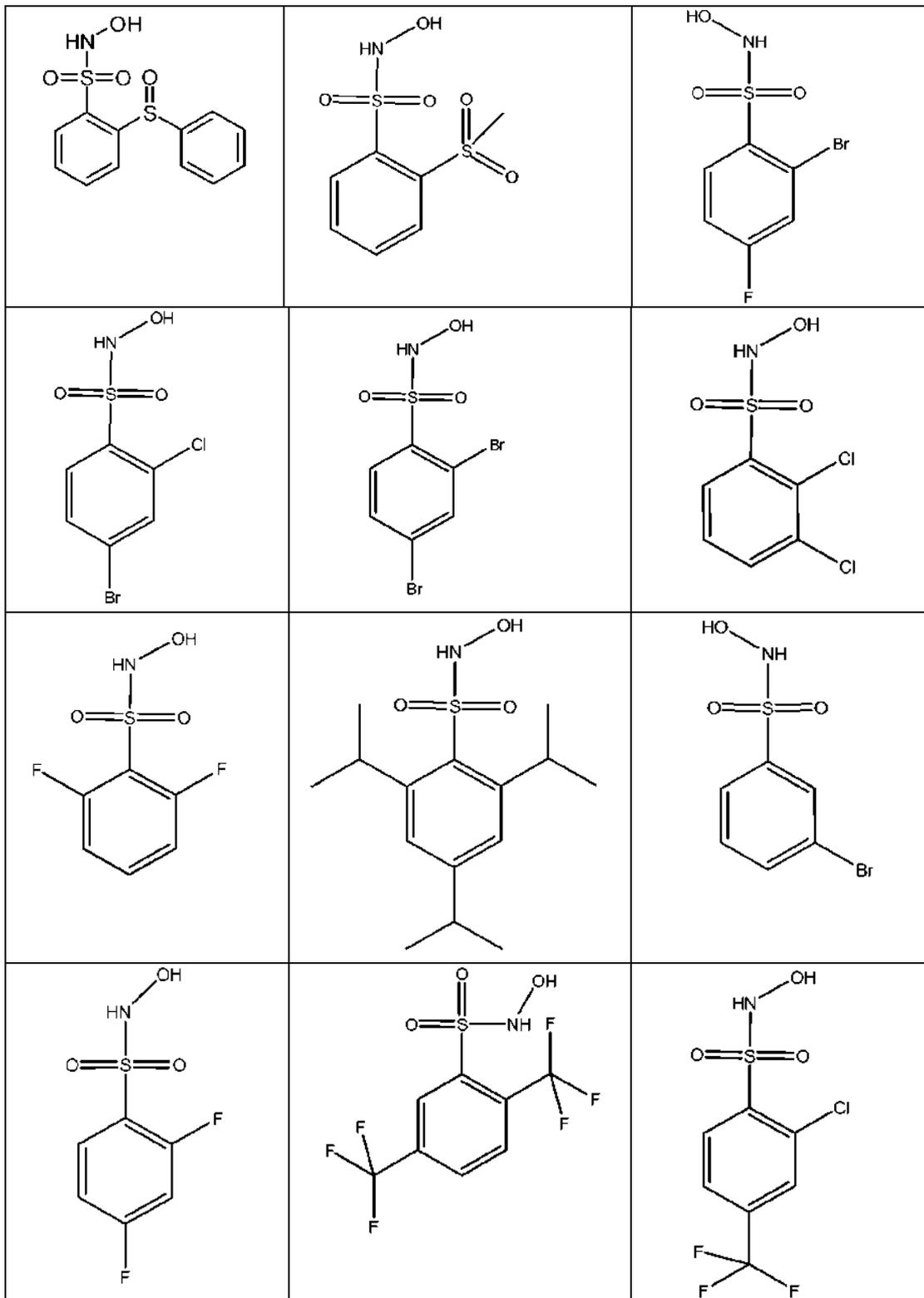
40 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (I); R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano; y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H.

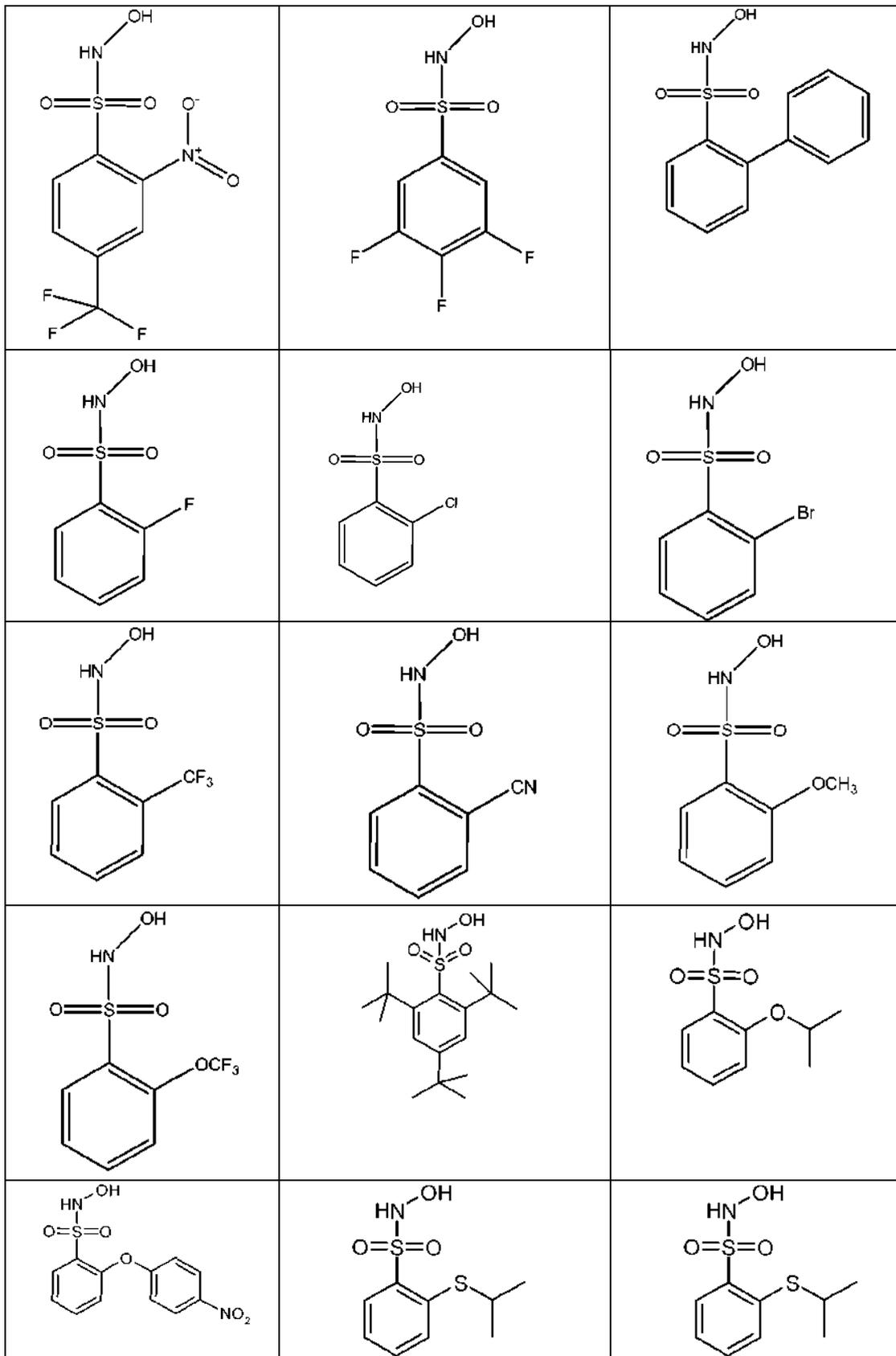
Los compuestos representativos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 2.

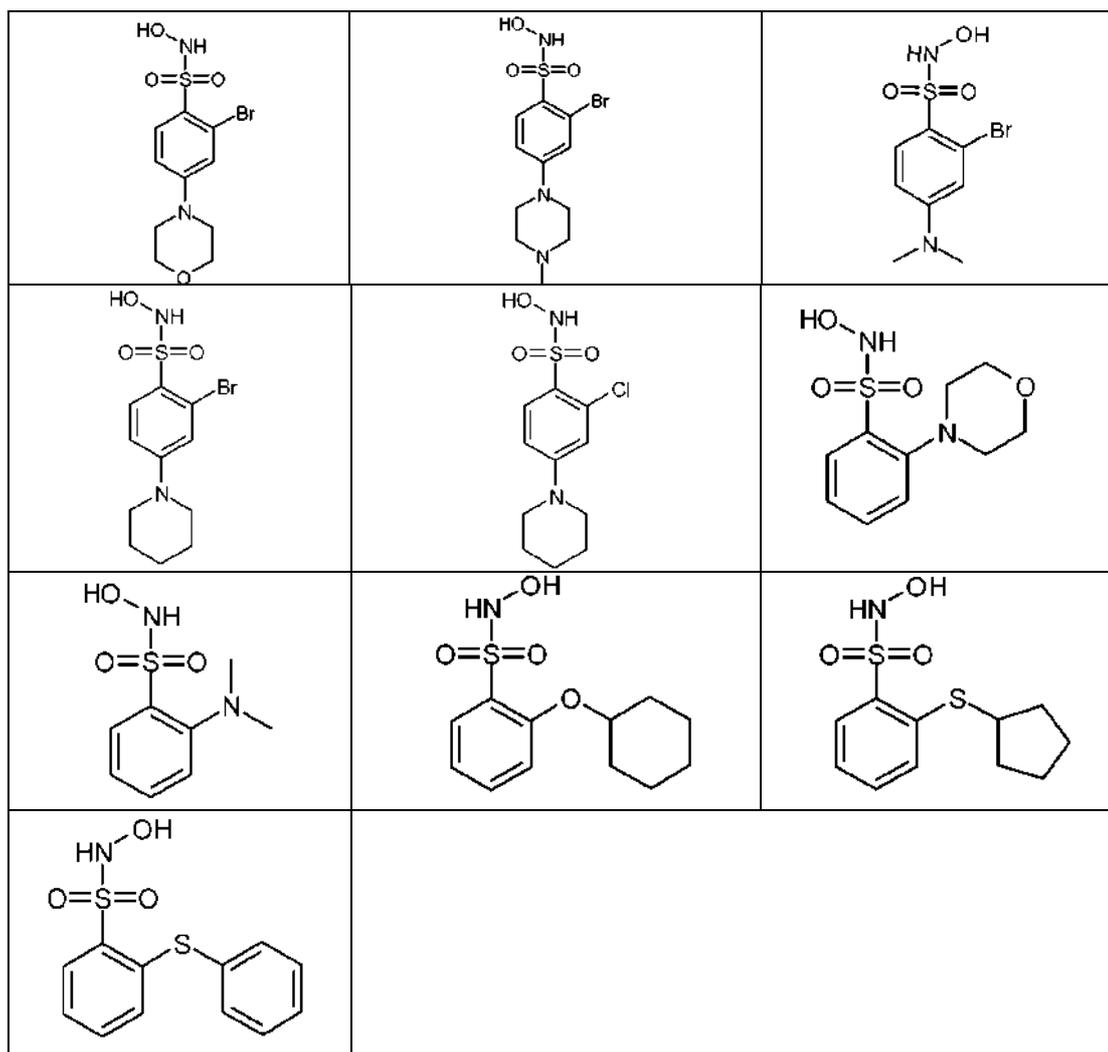
45

Tabla 2. Compuestos representativos de Fórmula (I):









En algunas realizaciones, el donador de HNO se selecciona entre:

- 5 2,6-Dicloro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Bromo-4-fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2,5-Di-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Cloro-4-fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2,3-Dicloro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Cloro-4-bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 10 2-Nitro-4-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Yodo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
N-hidroxi-2-metanosulfonil benceno sulfonamida;
 2,4-Di-bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Cloro-4-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 15 2,4,6-Triisopropil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2,4-Difluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-(Trifluorometil)-*N*-hidroxi bencenosulfonamida;
 20 *N*-hidroxi-2-fenil benceno sulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es 2-yodo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida.

25

En algunas realizaciones, el donador de HNO es *N*-hidroxi-2-metanosulfonil benceno sulfonamida.

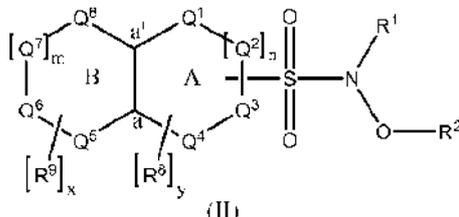
En algunas realizaciones, el donador de HNO es 2-Fluoro-*N*-hidroxibencenosulfonamida.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es 2-Cloro-*N*-hidroxibencenosulfonamida.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es 2-Bromo-*N*-hidroxibencenosulfonamida.

5 En algunas realizaciones, el donador de HNO es 2-(trifluorometil)-*N*-hidroxibencenosulfonamida.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (II)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo;

15 m y n son independientemente un número entero de 0 a 1;

x es un número entero de 0 a 4; y es un número entero de 0 a 3;

20 A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q¹, Q², Q³ y Q⁴, que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo A; B es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸, que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo B; Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸ se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S.

25 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (II); R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenilo, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-Pr, 4-nitrofenilo (OPh₄-NO₂), propano-2-tiilo (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfinilo (S(O)CH(CH₃)₂), morfolino, *N*-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo y fenilsulfinilo; y R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo, con la condición de que cuando los anillos A y B forman naftaleno, x es un número entero de 1 a 3 o y es un número entero de 2 a 3.

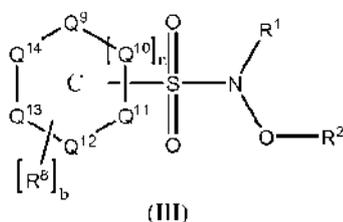
35 Las siguientes realizaciones adicionales se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (II) descritas anteriormente. En algunas realizaciones, R¹ es H; y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. En algunas realizaciones, A y B forman un benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, *N*-alquilbenzoimidazol (tal como *N*-metilbenzoimidazol), *N*-acilbenzoimidazol (tal como *N*-C(O)CH₃benzoimidazol), benzotiazol o benzooxazol. En algunas realizaciones, A y B forman un benzofurano. En algunas realizaciones, A y B forma un benzofurano; y x e y son 0. En algunas realizaciones, A y B forman un benzotiofeno. En algunas realizaciones, A y B forman un benzotiofeno; y es 0; y x es 1. En algunas realizaciones, A y B forman naftilo; x es 0; y es 1; y R⁹ es halo. En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo; y el anillo B es un grupo heteroarilo, tal como cuando los anillos A y B forman quinolina y el anillo B es el anillo que contiene nitrógeno. En algunas realizaciones, y es 0; x es 1; y R⁹ es halo, alquilo o perhaloalquilo. En algunas realizaciones, y es 0; y x es 2.

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

Tabla 3. Compuestos representativos de Fórmula (II):

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (III)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10

R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo;

n es un número entero de 0 a 1;

15

b es un número entero de 0 a 4;

C es un anillo heteroaromático que contiene restos de anillo Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ que se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰ O y S, con la condición de que al menos uno de Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ es N, NR¹⁰, O o S;

20

cada R⁸ se selecciona independientemente entre halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquilo, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquilo, NHC(O)alquencilC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquilo, NHC(O)alquilo, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo, y arilsulfinilo; y

25

R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo.

30

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (III); y cada R² es H.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (III); y cada R⁸ se selecciona independientemente entre Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenilo, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-iPr, 4-nitrofeniloxi (OPh₄-NO₂), propano-2-tiilo (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfinilo (S(O)CH(CH₃)₂), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo y fenilsulfinilo.

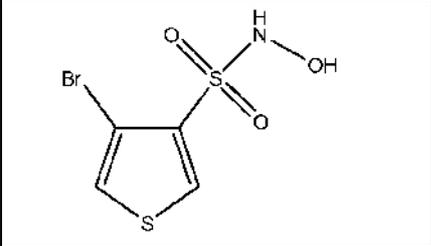
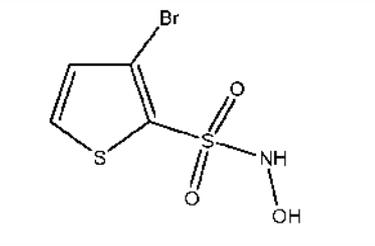
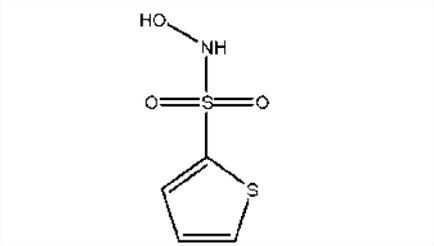
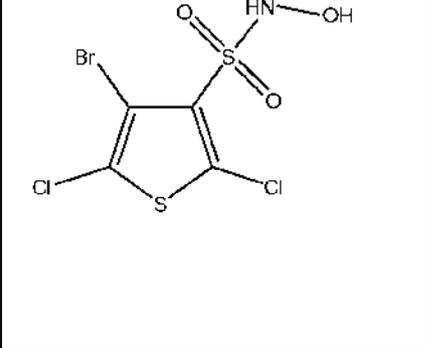
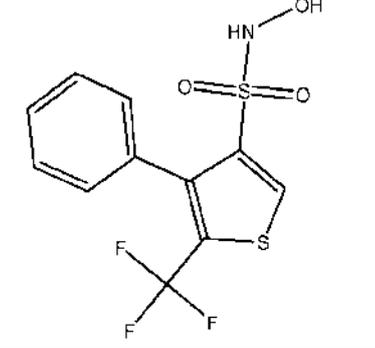
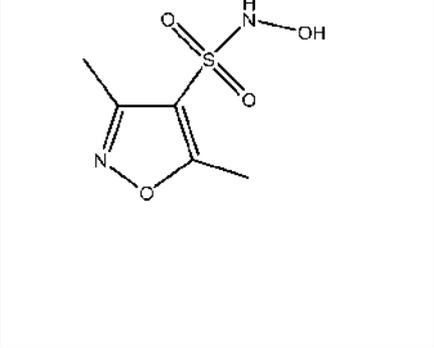
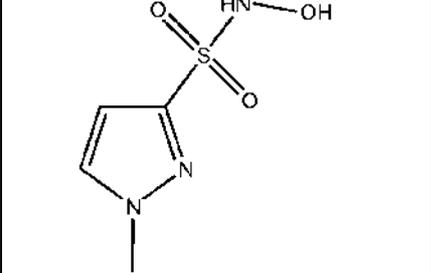
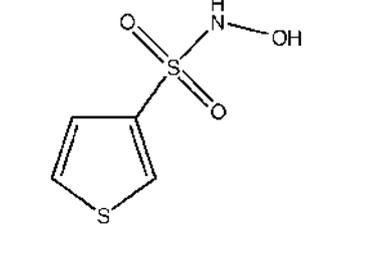
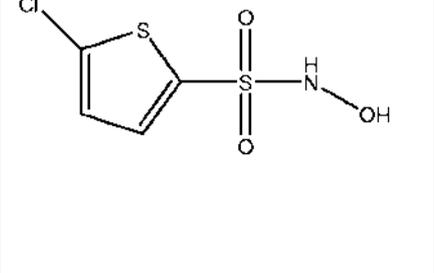
5 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (III); y cada R⁸ se selecciona independientemente entre F, Br, Cl, CF₃, fenilo, metilo, -SO₂NHOH, morfolino, piperidino, y 4-metil-piperazino.

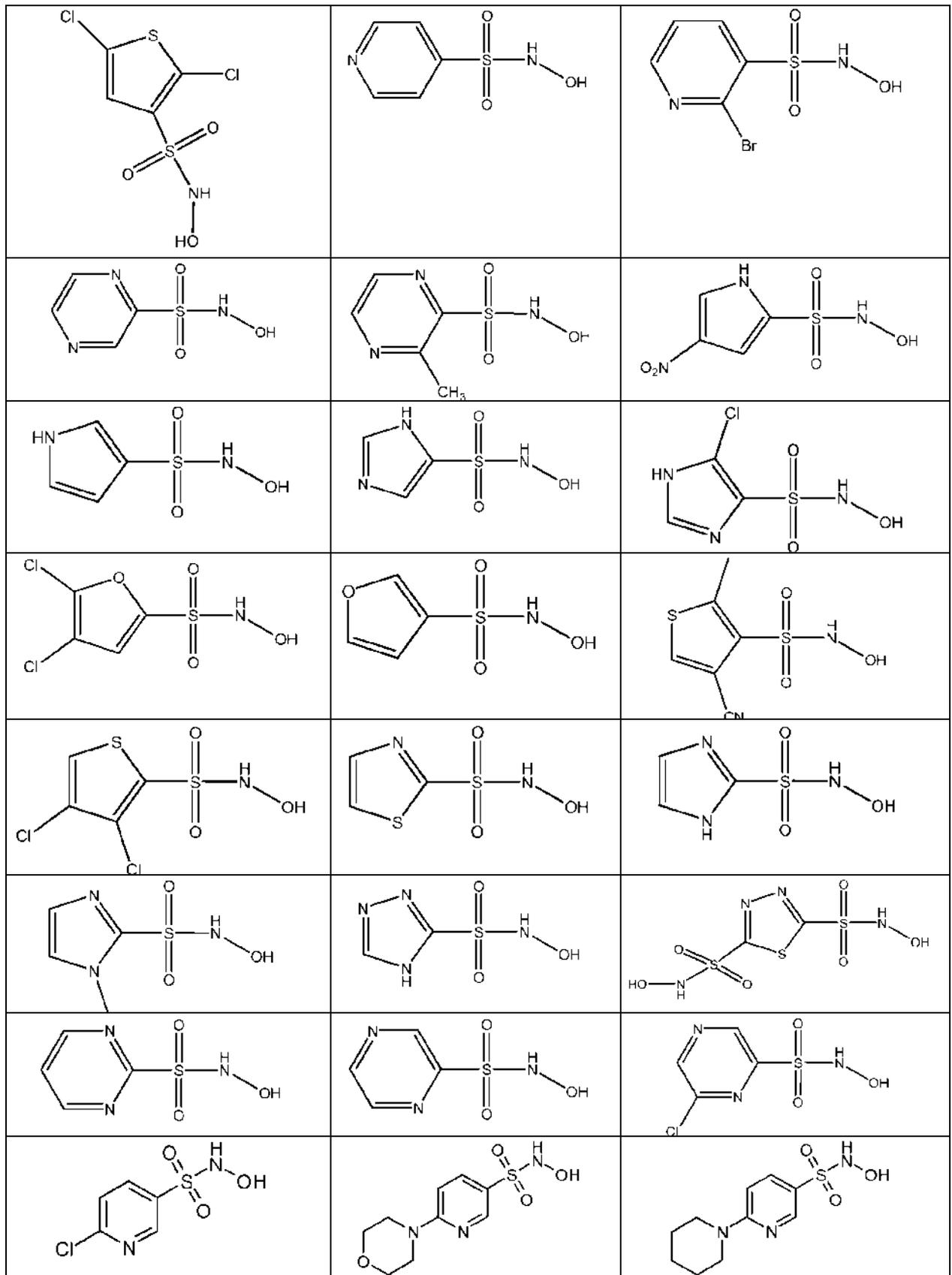
10 Las siguientes realizaciones adicionales se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) descritas anteriormente.

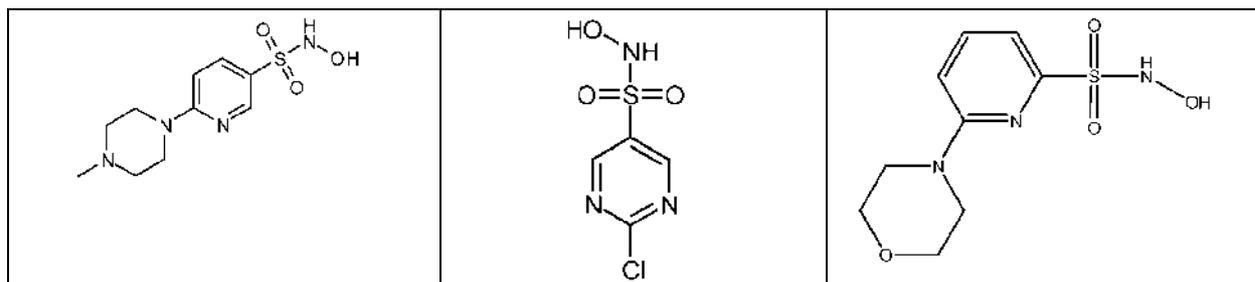
En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (III); R¹ es H; y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. En algunas realizaciones, n es 0; y C es un tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol N-metilimidazol o tiadiazol. En algunas realizaciones, n es 0; y C es un tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol N-metilimidazol o tiadiazol; y (1) b es 1 y R⁸ es un halo (tal como Cl o Br), nitro, alquilo (tal como metilo), ciano o (2) b es 2 y cada R⁸ es independientemente un halo. En algunas realizaciones, n es 1; y C es una pirimidina, pirazina o piridina. En algunas realizaciones, n es 1; C es una pirimidina, pirazina o piridina; b es 0 o 1; y R⁸ es halo o heterociclico si b es 1. En algunas realizaciones, n es 1; y C es una pirimidina, pirazina o piridina; b es 1; y R⁸ es cloro, morfolino, piperidino o N-metilpiperizino. En algunas realizaciones, C es tiofeno; y b es 1. En algunas realizaciones, C es tiofeno; b es 1; y R⁸ es halo. En algunas realizaciones, C es tiofeno y b es 0. En algunas realizaciones, C es tiofeno; b es 1; R⁸ es F, Br, Cl, CF₃, fenilo, metilo, -SO₂CH₃, -SO₂NHOH, morfolino, piperidino, y 4-metil-piperazino.

20 Los compuestos representativos de fórmula (III) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 4.

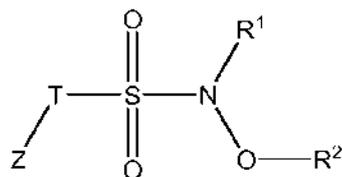
Tabla 4. Compuestos representativos de Fórmula (III).





En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5

R¹ es H;

R² es H, aralkilo o heterociclilo;

10

T es alquilo o alquilo sustituido (que incluye un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido); y

Z es un grupo de retirada de electrones.

15

En algunas realizaciones, T es alquilo ramificado de C₁ a C₆, tal como isopropilo, *t*-butilo o *sec*-butilo. En algunas realizaciones, T es alquilo ramificado de C₁ a C₆, tal como isopropilo, *t*-butilo o *sec*-butilo; y Z es F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, -SH, -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(O)OH, -C(O)Cl, -S(O)₂OH, -S(O)₂NHOH o -NH₃.

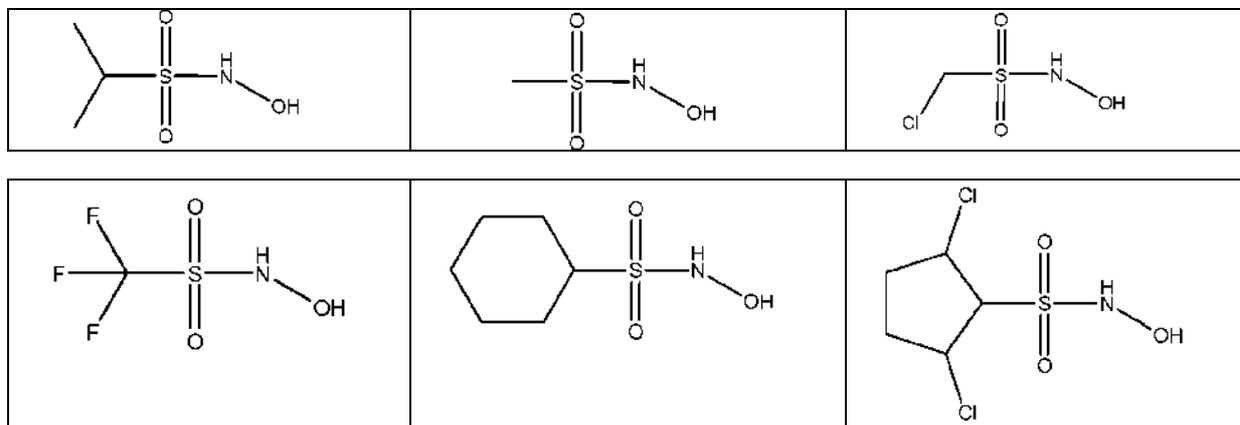
20

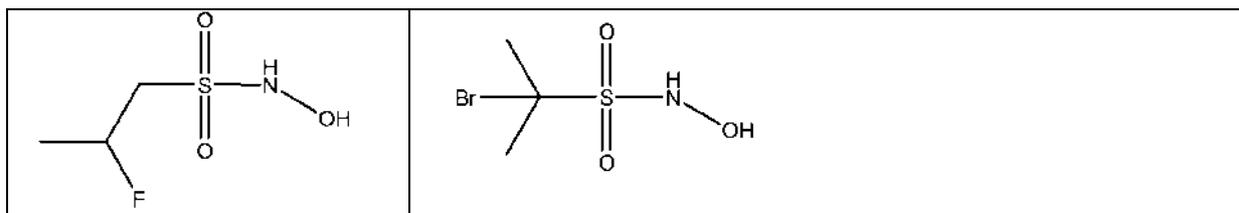
Las siguientes realizaciones se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (IV) descritas anteriormente. En algunas realizaciones, R¹ es H; y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo.

Los compuestos representativos de fórmula (IV) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 5.

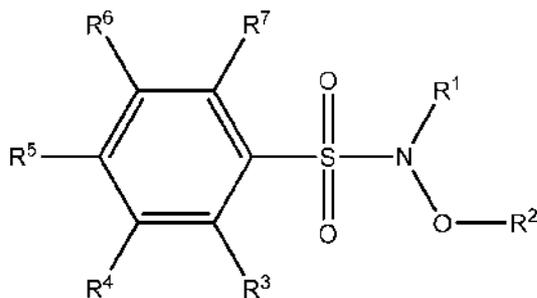
25

Tabla 5. Compuestos representativos de Fórmula (IV).





En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H;

10 R² es H, aralquilo o heterociclilo;

15 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, carboxilo, éster de carboxilo, acilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es carboxilo, éster de carboxilo, acilamino o sulfonilamino.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

20 R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo;

25 R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, carboxilo, éster de carboxilo, acilamino o sulfonilamino;

30 al menos uno de R³ y R⁷ es un grupo de retirada de electrones o un grupo que impide estéricamente el resto sulfonilo;

con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es carboxilo, éster de carboxilo, acilamino o sulfonilamino.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que al menos uno de R³ y R⁷ es un grupo de retirada de electrones.

35 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en el que ambos R³ y R⁷ son grupos de retirada de electrones.

40 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que al menos uno de R³ y R⁷ es un grupo que impide estéricamente el resto sulfonilo del compuesto (Ia).

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que al menos uno de R³ y R⁷ es un grupo alquilo ramificado, tal como *i*-propilo o *t*-butilo.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que ambos R³ y R⁷ son grupos alquilo, con la condición de que al menos uno de los grupos alquilo sea un grupo alquilo ramificado, tal como cuando ambos grupos son isopropilo o cuando un grupo es etilo y el otro es sec-butilo.

5 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

uno de R³ y R⁷ es un grupo de retirada de electrones; y

10 el R³ o R⁷ que no es un grupo de retirada de electrones es un grupo alquilo, que puede ser un grupo alquilo ramificado, tal como isopropilo.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

15 R¹ es H; R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, NO₂, fenilo, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-Pr, 4-nitrofenilo (OPh₄-NO₂), propano-2-tiilo (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfinilo (S(O)CH(CH₃)₂), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo, fenilsulfinilo, carboxilo, éster de carboxilo, acilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es carboxilo, éster de carboxilo, acilamino o sulfonilamino.

20

Las siguientes realizaciones adicionales se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (Ia) descritas anteriormente.

25 En algunas realizaciones, R¹ es H y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. En algunas realizaciones, al menos dos de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son halo, tal como el compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ es halo (tal como F o Br) y uno de R³ y R⁷ es halo (tal como Br o Cl), o en el que ambos R³ y R⁷ o ambos R³ y R⁴ son halo (tal como cuando ambos son Cl o ambos son F o uno es Cl y uno es F), y los sustituyentes restantes son como se han descrito en las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(O)₂alquilo, tal como cuando R³ o R⁷ es -S(O)₂CH₃. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es a perhaloalquilo, tal como cuando R³ es CF₃ o cuando R³ y R⁵ are CF₃. En algunas realizaciones, R⁵ es CF₃, and al menos uno de R³ y R⁷ es distinto de H, tal como cuando R⁵ es CF₃ y R³ es NO₂ o Cl. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es arilo, tal como cuando al menos uno de R³ y R⁷ es arilo, tal como fenilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es heterociclilo, tal como cuando al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como morfolino, N-metil, piperizino y piperidino. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cicloalcoxi o cicloalquilsulfanilo, tal como cuando al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es ciclohexiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexilsulfanilo o ciclopentilsulfanilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es arilsulfanilo o arilsulfinilo, tal como cuando al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es fenilsulfanilo o fenilsulfinilo.

30

35

40 En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es carboxilo. En algunas realizaciones, R⁴ es carboxilo, R³, R⁵ y R⁶ son H, y R⁷ es H o halo. En algunas realizaciones, R⁴ es carboxilo, R³, R⁵ y R⁶ son H, R⁷ es H o halo y R¹ y R² son H. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -COO-alquilo. En algunas realizaciones, R³ es -COO-alquil y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H. En algunas realizaciones, R³ es -COO-alquilo, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H y R¹ y R² son H. En algunas realizaciones, R⁴ es -COO-alquilo, uno de R⁶ y R⁷ es -SR¹¹, arilo, -OR¹¹, nitro, ciano, acilo, -S(O)₂NHO sulfonilamino, C₁-C₂perfluoroalquilo, alquilo inferior o amino, y el R⁶ o R⁷ que no es SR¹¹, arilo, -OR¹¹, nitro, ciano, acilo, -S(O)₂NHOH, sulfonilamino, C₁-C₂perfluoroalquilo, alquilo inferior o amino es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es -COO-alquilo, uno de R⁶ y R⁷ es -SR¹¹, arilo, -OR¹¹, nitro, ciano, acilo, -S(O)₂NHOH, sulfonilamino, perfluoroalquilo C₁-C₂, alquilo inferior o amino, el R⁶ o R⁷ que no es -SR¹¹, arilo, -OR¹¹, nitro, ciano, acilo, -S(O)₂NHOH, sulfonamino, perfluoroalquilo C₁-C₂, alquilo inferior o amino es hidrógeno, y R¹, R², R³ y R⁵ son hidrógeno.

45

50

En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -COO-alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R⁴ es -COO-alquilo sustituido, R³, R⁵ y R⁶ son H, y R⁷ es halo. En algunas realizaciones, R⁴ es -COO-alquilo sustituido, R⁷ es halo, R³, R⁵ y R⁶ son H, y R¹ y R² son H.

55

En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -C(O)NH₂. En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -C(O)NR_aR_b, en el que R_a es hidrógeno y R_b es alquilo. En algunas realizaciones, R⁴ es -C(O)NR_aR_b, en el que R_a es hidrógeno, R_b es alquilo inferior, R³, R⁵ y R⁶ son H, y R⁷ es halo. En algunas realizaciones, R⁴ es -C(O)NR_aR_b, en el que R_a es hidrógeno, R_b es alquilo inferior, R³, R⁵ y R⁶ son H, R⁷ es halo, y R¹ y R² son H. En algunas realizaciones, R_b es a C₂-C₄ alquilo, tal como etilo, propilo o butilo. En algunas realizaciones, R_b es un alquilo inferior ramificado, por ejemplo, isopropilo o isobutilo.

60

En algunas realizaciones, al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -C(O)NR_aR_b en el que R_a es alquilo, alquilo sustituido o hidrógeno, y R_b es alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R⁴ es -C(O)NR_aR_b en el que R_a es alquilo, alquilo sustituido o hidrógeno, R_b es alquilo sustituido, R³, R⁵ y R⁶ son H, y R⁷ es halo. En algunas realizaciones, R⁴ es -C(O)NR_aR_b en el que R_a es alquilo, alquilo sustituido o hidrógeno, R_b es alquilo sustituido, R³, R⁵ y R⁶ son H, R⁷ es

65

halo, y R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o hidrógeno, R_b es alquilo inferior sustituido, R^3 , R^5 y R^6 son H, y R^7 es halo. En algunas realizaciones, cuando R_b es un grupo alquilo inferior sustituido, es un alquilo inferior sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino o alcoxi. Por ejemplo, la invención abarca compuestos en los que R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a es hidrógeno, metilo, etilo, o un alquilo inferior sustituido con hidroxilo o alcoxi, R_b es un alquilo inferior sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino o alcoxi, R^3 , R^5 y R^6 son H, y R^7 es halo; en realizaciones adicionales, R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b son independientemente alquilo. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b son independientemente alquilo, R^3 , R^5 y R^6 son H, y R^7 es halo. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b son independientemente alquilo, R^3 y R^5 son hidrógeno y uno de R^6 y R^7 es $-SR^{11}$, arilo, $-OR^{11}$, nitro, ciano, acilo, $-S(O)_2NHOH$, sulfonamino, perfluoroalquilo C_1-C_2 , alquilo inferior o amino, y el R^6 o R^7 que no es $-SR^{11}$, arilo, $-OR^{11}$, nitro, ciano, acilo, $-S(O)_2NHOH$, sulfonamino, C_1-C_2 Perfluoroalquilo, alquilo inferior o amino es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b son independientemente alquilo, R^3 , R^5 y R^6 son H, R^7 es halo, y R^1 y R^2 son H. R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, R_a y R_b pueden ser ambos metilo o etilo, o uno es metilo y el otro es etilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, R^3 , R^5 y R^6 son H y R^7 es halo. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, R^3 , R^5 y R^6 son H, R^7 es halo, y R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico, tal como morfolino. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$, y R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico seleccionado entre piperazinilo, azetidinitilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)NR_aR_b$, y R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido con 1 o 2 restos seleccionados entre alquilo inferior, éster de carboxilo, acilo, halo, amino, hidroxilo, alquilo inferior sustituido, oxo y alcoxi. Por ejemplo, en realizaciones en las que R^4 es $-C(O)NR_aR_b$, R_a y R_b se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico sustituido seleccionado entre 2,6-dimetilpiperaz-4-ilo, 1-isopropilpiperaz-4-ilo, 1-(piperazin-4-il)etanona, piperaz-4-il-1-carboxilato de *tert*-butilo, 4-fluoropiperidilo, 4,4-difluoropiperidilo, 4-aminopiperidilo, 4-hidroxipiperidilo, 4-oxopiperidinilo, 4-metoxipiperidilo, 4-(2-hidroxietil)piperidilo, 2-(piperid-4-il)-etoxietanol, 3-hidroxiacetidinilo, 2-oxopiperazin-4-ilo y 1-metil-2-oxo-piperazin-4-ilo.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-SO_2NH_2$.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-SO_2NR$ -alquilo en el que R es hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-SO_2NR$ -alquilo en el que R es alquilo. En algunas realizaciones, R^4 es $-SO_2NR$ -alquilo en el que R es alquil y R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^4 es $-SO_2N(\text{alquilo inferior})_2$ y R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno, en el que los sustituyentes de alquilo inferior pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, R^4 puede ser $-SO_2N(\text{Et})_2$ o $-SO_2N(\text{Et})(\text{Me})$.

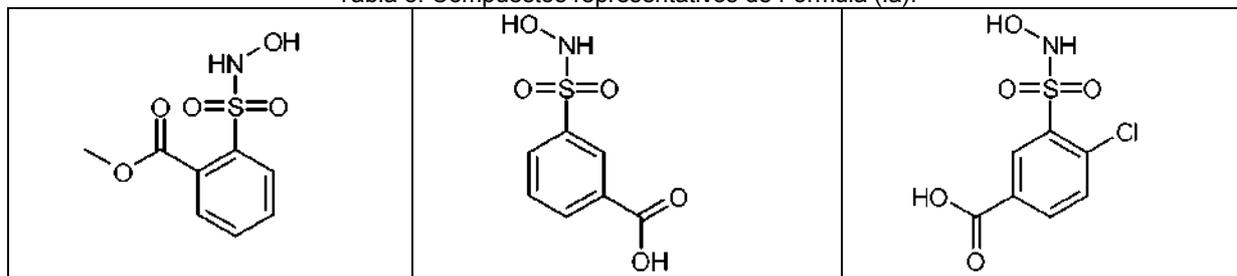
En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-SO_2NR_2$, en el que los dos grupos R se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

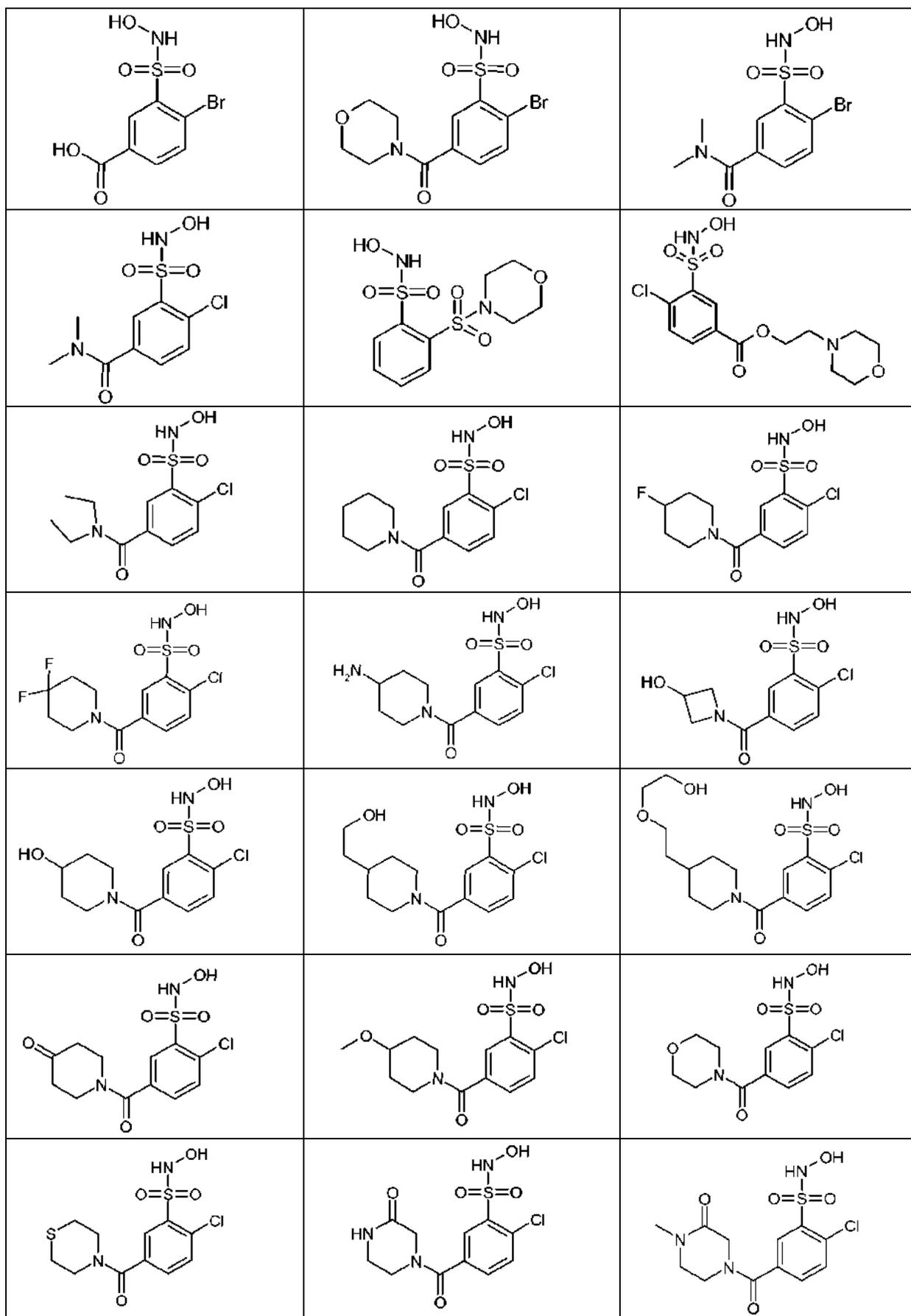
En algunas realizaciones, R^3 es $-SO_2NR_2$, en el que los dos grupos R se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es $-SO_2NR_2$, en el que los dos grupos R se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H. En algunas realizaciones, R^3 es $-SO_2NR_2$, en el que los dos grupos R se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H, y R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es $-SO_2NR_2$, en el que los dos grupos R se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico, tal como un anillo morfolino.

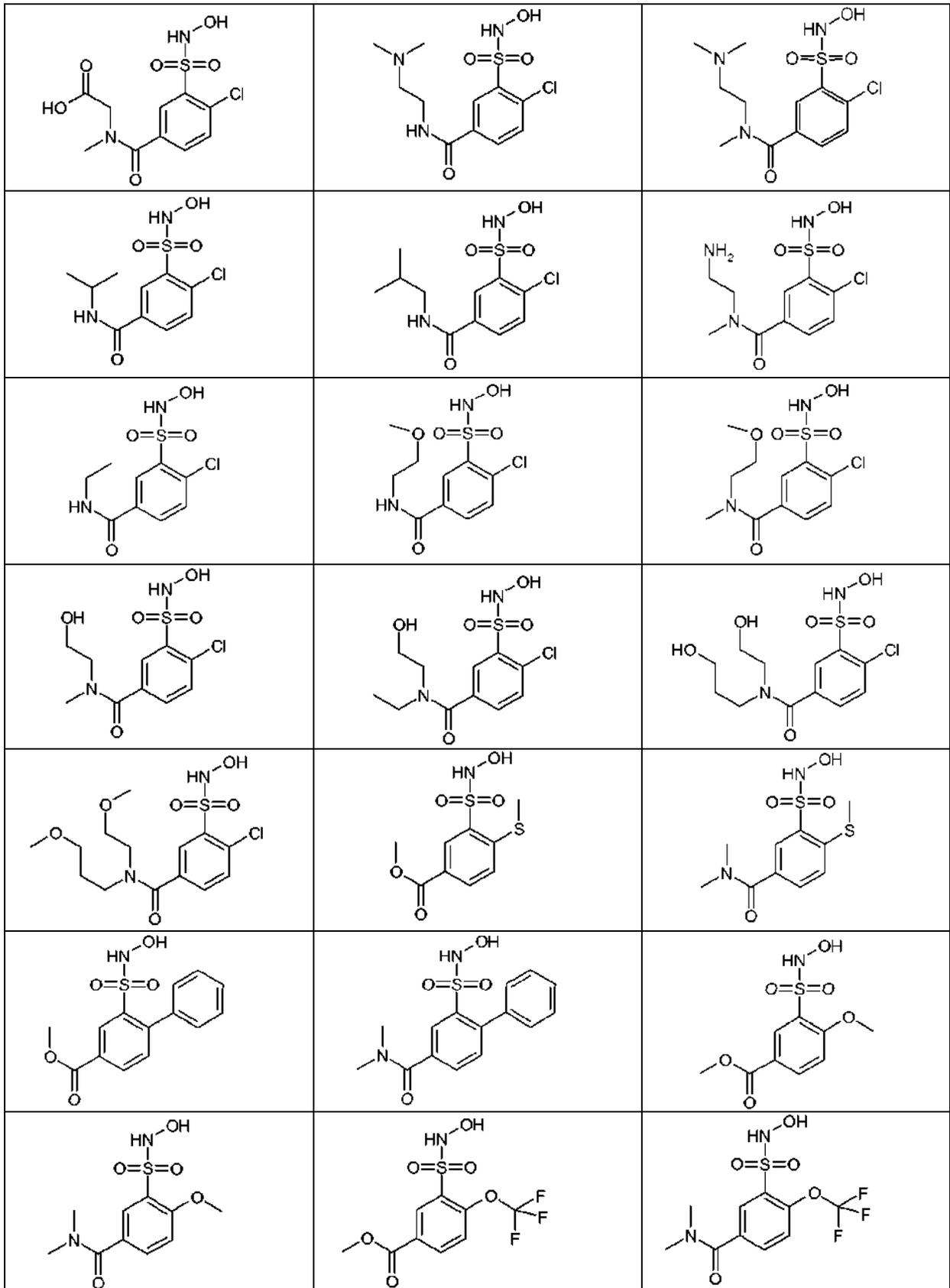
Los compuestos representativos de la fórmula (Ia) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 6.

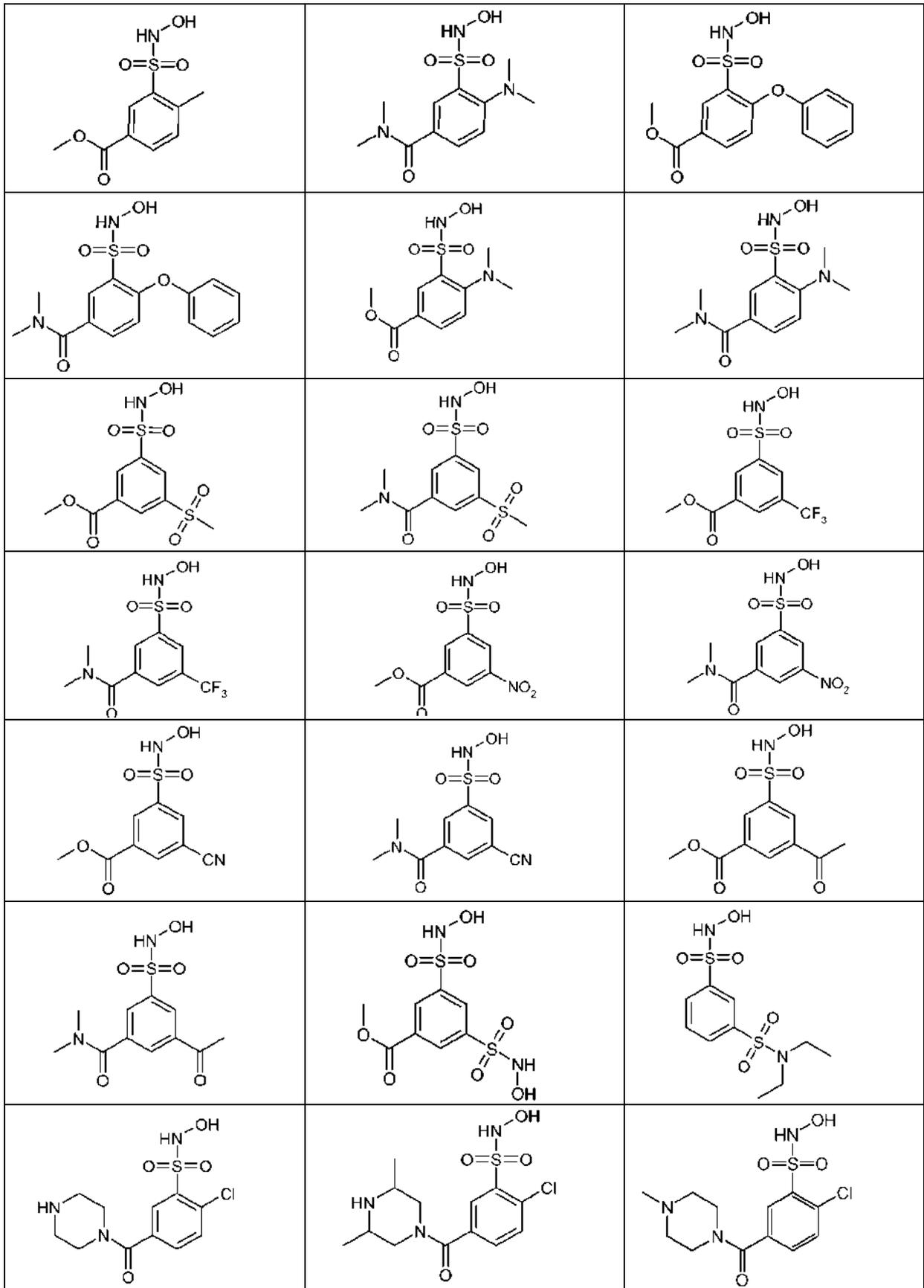
55

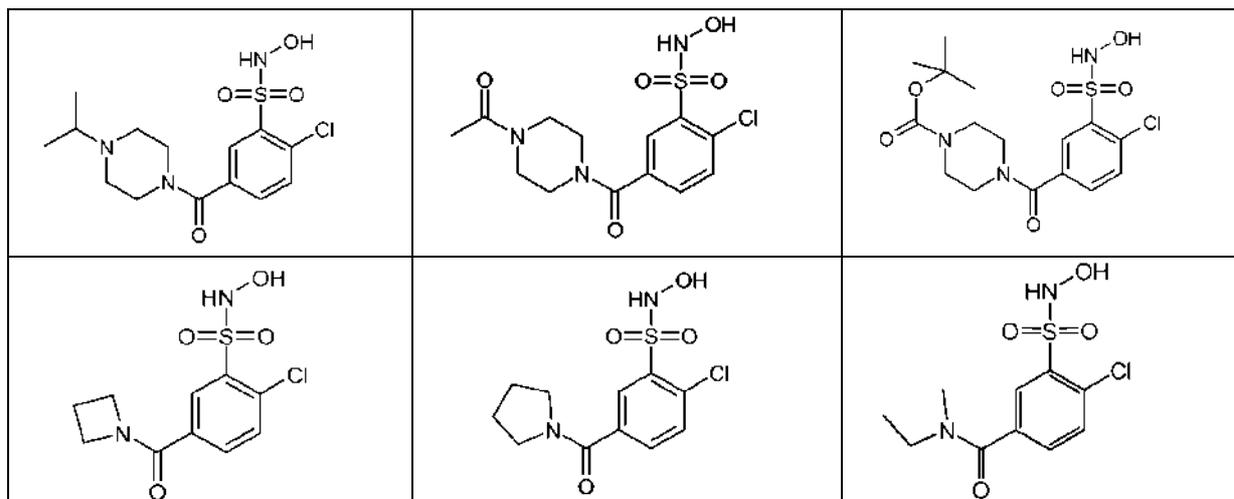
Tabla 6. Compuestos representativos de Fórmula (Ia):



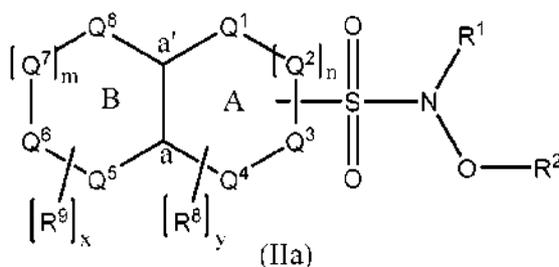








En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de la fórmula (IIa):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es H;

R^2 es H, aralquilo o heterociclilo; m y n son independientemente un número entero de 0 a 1;

10

x es un número entero de 0 a 4 e y es un número entero de 0 a 3, con la condición de que al menos uno de x e y sea mayor de 0;

15

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^4 , que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo A;

20

B es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q^5 , Q^6 , Q^7 y Q^8 , que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo B; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 y Q^8 se seleccionan independientemente entre C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O y S;

25

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre halo, alquilsulfonilo, N-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)Oalquilo$, $NHC(O)alquilC(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)alquilC(O)alquilo$, $NHC(O)alquenilC(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, $OalquilC(O)Oalquilo$, $NHC(O)alquilo$, $C(=N-OH)NH_2$, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, carbonilamino y sulfonilamino; y

R^{10} es H, alquilo, acilo, o sulfonilo.

30 En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de (IIa), en la que:

35

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , CH_3 , NO_2 , fenilo, CN, OCH_3 , OCF_3 , t-Bu, O-Pr, 4-nitrofeniloxi (OPh_4-NO_2), propano-2-tiilo ($SCH(CH_3)_2$), propano-2-sulfinilo ($S(O)CH(CH_3)_2$), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo, fenilsulfinilo, carbonilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos un R^8 es carbonilamino o sulfonilamino; y

R^{10} es H, alquilo, acilo o sulfonilo, con la condición de que cuando los anillos A y B forman naftaleno, x es un

número entero de 1 a 3 o y es un número entero de 2 a 4.

Las realizaciones adicionales descritas más adelante se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (IIa) descritas anteriormente.

5

En algunas realizaciones, R¹ es H y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. En algunas realizaciones, A y B forman un benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, *N*-alquilbenzoimidazol (tal como *N*-metilbenzoimidazol), *N*-acilbenzoimidazol (tal como *N*-C(O)CH₃benzoimidazol), benzotiazol o benzooxazol. En algunas realizaciones, A y B son distintos de naftilo o quinolina. En algunas realizaciones, A y B son naftilo o quinolina. En algunas realizaciones, A y B forman benzofurano. En algunas realizaciones, A y B forman un benzofurano. En algunas realizaciones, A y B forman benzotiofeno. En algunas realizaciones, A y B forman benzotiofeno, y es 0 y x es 1. En algunas realizaciones, A y B forman naftilo, x es 0 e y es 1. En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo y el anillo B es heteroarilo, tal como cuando los anillos A y B forman quinolina y el anillo B es el anillo que contiene nitrógeno. La invención también abarca compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de fórmula (IIa) en la que y es 0, x es 1 y R⁹ es halo, alquilo o perhaloalquilo. La invención también abarca compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de fórmula (IIa) en la que x es 2 e y es 0.

10

15

20

25

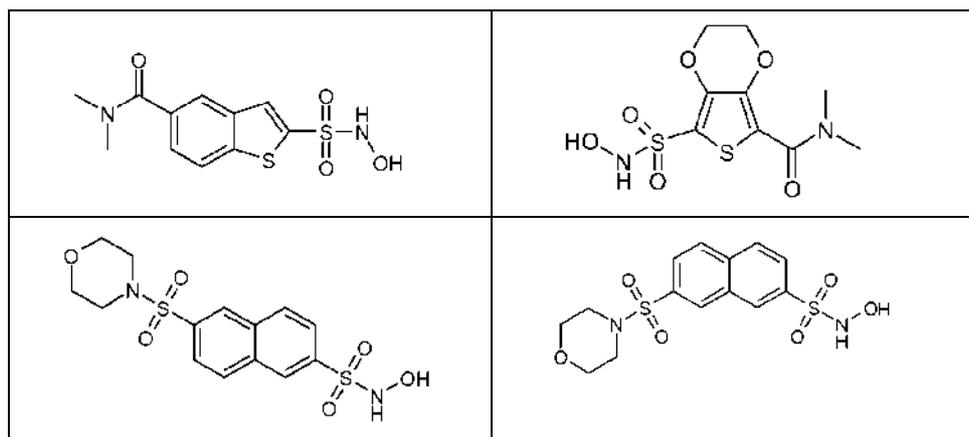
30

35

En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -CONH-alquilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -CONR-alquilo en el que R es alquilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo. En algunas realizaciones, y es 0, x es 1 y R⁹ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo. En algunas realizaciones, y es 0, x es 1 y R⁹ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo inferior, en el que cada alquilo inferior puede ser igual (por ejemplo, -CON(Me)₂) o diferente. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -CONR₂ en el que cada R se toma junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -NR^aSO₂NR-alquilo en el que R^a y R son independientemente hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -SO₂NH₂. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -SO₂NH₂. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -SO₂NR-alquilo, en el que R es hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁸ y R⁹ es -SO₂NR₂, en el que los dos grupos R se toman juntos, y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, y es 0, x es 1 y R⁹ es -SO₂NR₂, en el que los dos grupos R se toman juntos, y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo morfolino.

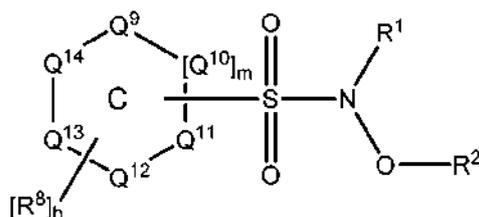
Los compuestos representativos de la fórmula (IIa) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 7.

Tabla 7. Compuestos representativos de Fórmula (IIa):



40

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H;

R² es H, aralquilo o heterociclilo;

n es un número entero de 0 a 1;

b es un número entero de 1 a 4;

C es un anillo heteroaromático que contiene restos de anillo Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ que se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S, con la condición de que al menos uno de Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ es N, NR¹⁰, O o S;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquilo, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquilo, NHC(O)alqueniC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquilo, NHC(O)alquilo, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, carbonilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos un R⁸ es carbonilamino o sulfonilamino; y

R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de fórmula (IIIa) y cada R⁸ se selecciona independientemente entre Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenilo, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-/Pr, 4-nitrofeniloxi (OPh₄-NO₂), propano-2-tiilo (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfino (S(O)CH(CH₃)₂), morfolino, *N*-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo, fenilsulfino, carbonilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos un R⁸ es carbonilamino o sulfonilamino.

En algunas realizaciones, el donador de HNO es un compuesto de la fórmula (IIIa) y cada R⁸ se selecciona independientemente entre F, Br, Cl, CF₃, fenilo, metilo, SO₂NHOH, morfolino, piperidino, 4-metil-piperazino, carbonilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos un R⁸ es carbonilamino o sulfonilamino.

Las siguientes realizaciones adicionales se incluyen en cualquiera de las realizaciones de fórmula (IIIa) descritas anteriormente.

En algunas realizaciones, R¹ es H y R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. En algunas realizaciones, n es 0 y C es un tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol *N*-metilimidazol o tiadiazol. En algunas realizaciones, C es distinto de tienilo. En algunas realizaciones, n es 0 y C es un tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol *N*-metilimidazol o tiadiazol. En algunas realizaciones, n es 1 y C es pirimidina, pirazina o piridina. En algunas realizaciones, n es 1, C es pirimidina, pirazina o piridina, y b es 1. En algunas realizaciones, n es 1, C es pirimidina, pirazina o piridina, b es 1, y al menos un R⁸ es cloro, morfolino, piperidino o *N*-metilpiperizino. En algunas realizaciones, C es tiofeno y b es 1. En algunas realizaciones, C es tiofeno, b es 1 y al menos un R⁸ es halo. En algunas realizaciones, C es tiofeno.

En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONH₂. En algunas realizaciones, C es tiofeno sustituido con -CONH₂, y opcionalmente sustituido con un R⁸ adicional, tal como amino. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONH-alquilo. En algunas realizaciones, R⁸ es -CONH-alquilo inferior (por ejemplo, isopropilo). En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONH-alquilo sustituido. En algunas realizaciones, un C es tiofeno, R¹ y R² son ambos H, y al menos un R⁸ es -CONH-alquilo sustituido. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONR-alquilo en el que R es alquilo. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo, tal como -CON(Me)₂. En algunas realizaciones, C es tiofeno, b es 2, uno de R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquil (tal como -CON(Me)₂) y el otro R⁸ es -S(O)₂alquilo, arilo, heteroarilo, o -S-alquilo. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente un alquilo sustituido, tal como -CH₂CH₂OCH₃. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R se toma junto con el

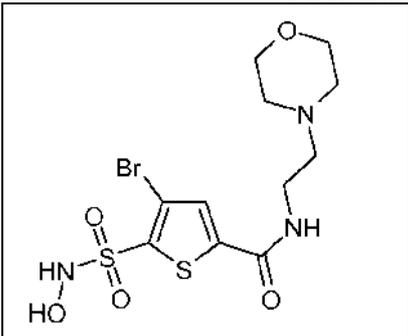
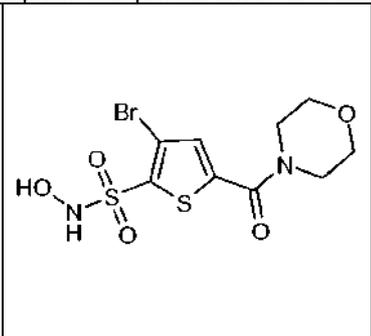
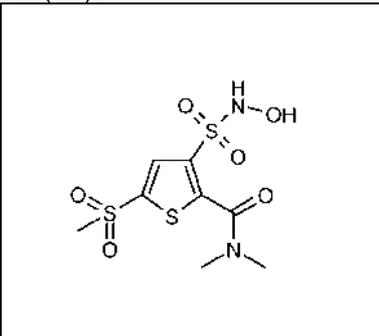
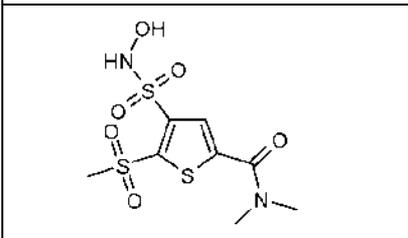
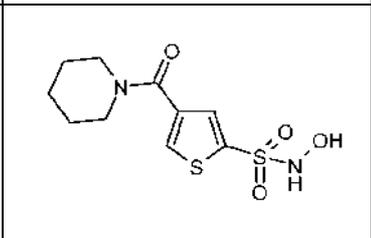
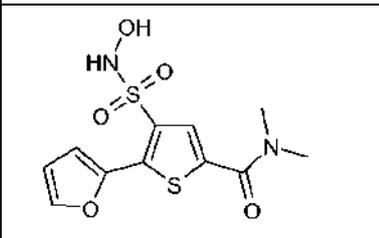
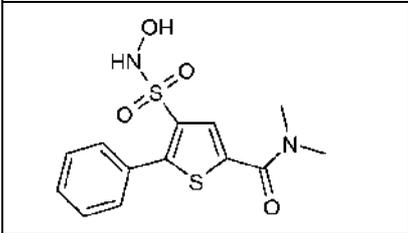
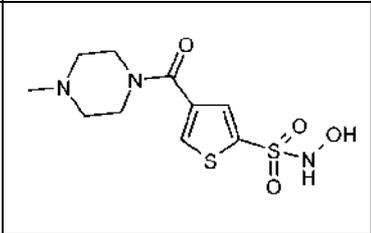
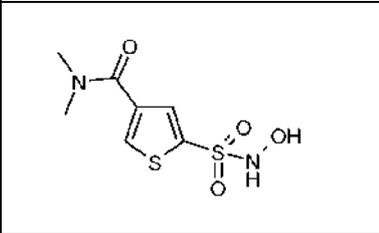
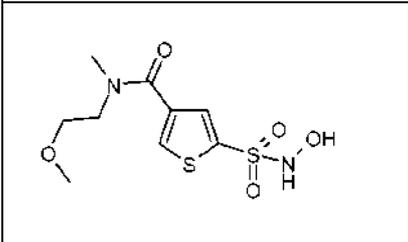
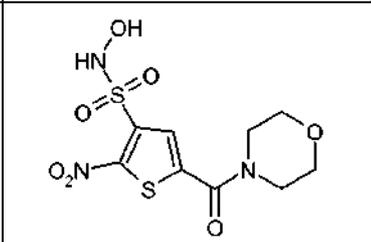
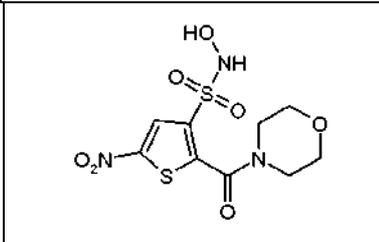
nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunas realizaciones, C es tiofeno, R¹ y R² son ambos H y al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es se toma junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido, tal como morfolino. En algunas realizaciones, C es tiofeno, R¹ y R² son ambos H, b es 1 o 2, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es se toma junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico seleccionado entre piperidinilo y morfolinilo, y cuando b es 2, el R⁸ que es distinto de -CONR₂ se selecciona entre halo, nitro y -OR¹¹, tal como -Oalquilo (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, C es tiofeno, R¹ y R² son ambos H, b es 1 o 2, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R se toma junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico sustituido con 1 o 2 restos seleccionados entre alquilo inferior, éster de carboxilo, acilo, halo, amino, hidroxilo, alquilo inferior sustituido, oxo y alcoxi. En algunas realizaciones, R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es se toma junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo heterocíclico sustituido seleccionado entre 1-metil-piperaz-4-ilo, 4-fluoropiperidilo y 4-hidroxipiperidilo. En algunas realizaciones, cuando C es tiofeno sustituido con R⁸ y R es -CONR₂, C también puede estar sustituido con un resto seccionado entre halo, amino, hidroxilo, alcoxi, nitro y ciano. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -CONR₂ en el que cada R es independientemente alquilo.

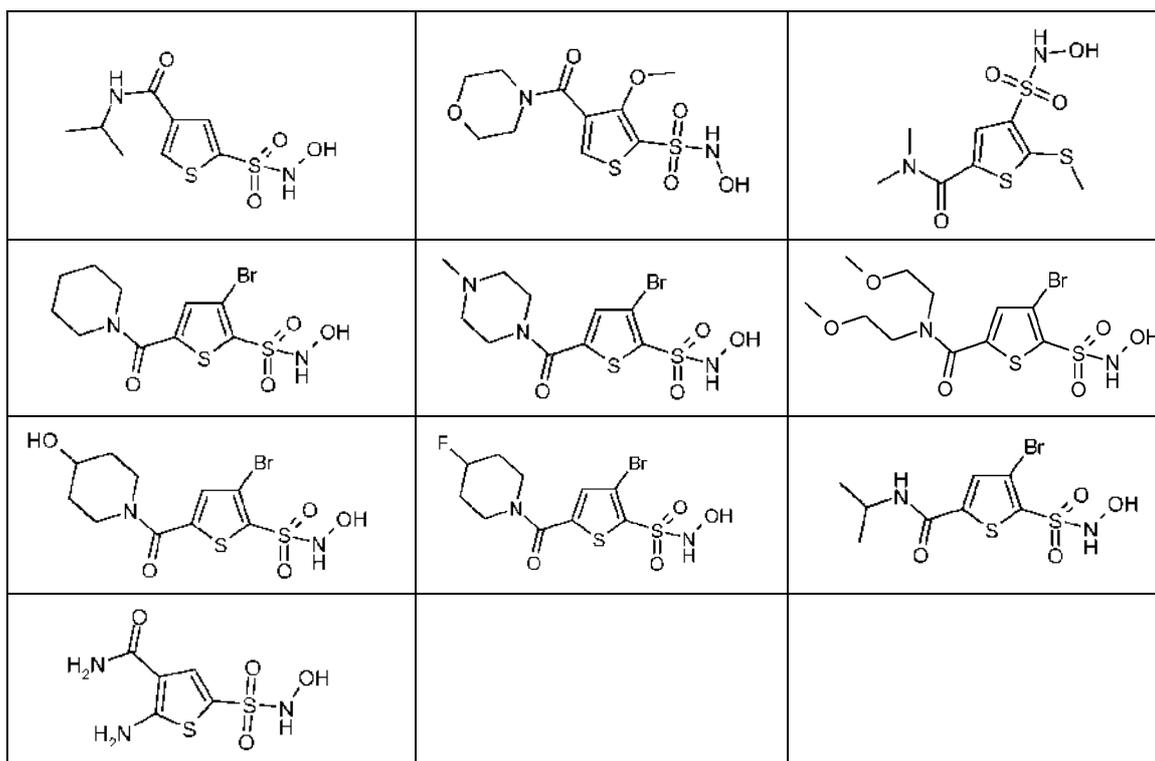
En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -NR^aSO₂NR-alquilo en el que R^a y R son independientemente hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -SO₂NH₂. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -SO₂NH₂. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -SO₂NR-alquilo, en el que R es hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones, al menos un R⁸ es -SO₂NR₂, en el que los dos grupos R se toman juntos, y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

Los compuestos representativos de fórmula (IIIa) incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la Tabla 8.

25

Tabla 8. Compuestos representativos de Fórmula (IIIa):



Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos descritos en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz de uno o más donadores de nitroxilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, elixires (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica), cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, pulverizadores bucales, trociscos, pastillas para chupar, gránulos, jarabes, suspensiones, elixires, líquidos, emulsiones y microemulsiones; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada, parches, almohadilla o pulverizador aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; u (8) por vía nasal. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para liberación inmediata, sostenida o controlada. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para liberación inmediata. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para liberación sostenida. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para liberación controlada. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración oral. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración intravenosa. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para su administración por inhalación.

La administración del compuesto donador de HNO, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o composición farmacéutica que comprende el compuesto donador de HNO o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser mediante cualquier modo aceptado conocido para un experto en la materia, por ejemplo, por vía oral, parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, intraocular, intrapulmonar o mediante un depósito implantado. La expresión "parenteralmente" incluye, sin limitación, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, mediante inyección intraósea y mediante técnicas de infusión. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral.

Puede emplearse cualquier régimen de administración bien conocido para los expertos en la técnica para regular el tiempo y la secuencia de administración de fármacos y repetirse según sea necesario para efectuar el tratamiento en los métodos divulgados en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto o la composición donador de HNO puede administrarse 1, 2, 3 o 4 veces al día, mediante una sola dosis, múltiples dosis discretas o infusión continua.

35

El régimen de administración puede incluir el pretratamiento y/o la coadministración con al menos un agente terapéutico adicional. En dicho caso, el compuesto o composición y al menos un agente terapéutico adicional puede

administrarse simultáneamente, independientemente, o secuencialmente.

Los ejemplos de regímenes de administración incluyen, sin limitación:

- 5 la administración de cada compuesto, composición y agente terapéutico de manera secuencial; y la co-administración de cada compuesto, composición, y agente terapéutico de un modo sustancialmente simultáneo (por ejemplo, en una forma de dosificación unitaria individual) o en múltiples formas de dosificación unitaria separadas para cada compuesto, composición, y/o agente terapéutico.
- 10 Los expertos en la materia apreciarán que la "cantidad eficaz" o "nivel de dosificación" dependerá de varios factores, tales como el modo de administración particular, el régimen de administración, el compuesto, y la composición seleccionados, y de la enfermedad concreta y el paciente que se esté tratando. Por ejemplo, el nivel de dosificación adecuado puede variar dependiendo de la actividad, velocidad de excreción y la posible toxicidad del compuesto específico o la composición empleada; de la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del
- 15 paciente que se esté tratando; la frecuencia de administración; los otros agentes terapéuticos que se administren conjuntamente; y del tipo y la gravedad de la enfermedad.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden administrarse en cualquier nivel de dosis adecuado, incluyendo niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,001 a

20 aproximadamente 10.000 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosis es menor de aproximadamente 1 g/kg/d.

25 Aparte de en los ejemplos de trabajo, o donde se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y demás usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, dichos números son aproximaciones que pueden variar, dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes para el ámbito de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe entenderse a la luz del número de dígitos significativos y las técnicas de redondeo ordinarias.

30 Aunque los intervalos y parámetros numéricos que exponen el ámbito general de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se indican de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene intrínsecamente determinados errores que resultan necesariamente de la desviación estándar hallada en sus mediciones de prueba respectivas.

Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no deben servir para limitar el ámbito de la invención.

Ejemplo 1: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa)

45 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para reducir la presión arterial pulmonar en ratas con HP inducida por monocrotalina.

Se anestesia a las ratas (200-250 g) mediante una inyección intramuscular (i.m.) de ketamina/xilazina (80/10 mg/kg). Se administra media dosis (40 mg/kg de ketamina/5 mg/kg xilazina) como anestesia complementaria según sea necesario. Se coloca a los animales en un lecho de calentamiento ajustado para mantener la temperatura corporal a

50 aproximadamente 37 °C. La temperatura corporal se controla a lo largo del experimento. Una vez que pierden la consciencia, se inserta un transductor de presión en la arteria femoral para medir la presión sanguínea arterial. Se inserta un catéter relleno de fluido a través de la vena yugular derecha en la arteria pulmonar para medir la presión arterial pulmonar mediante un transductor de presión. Se coloca una cánula en la vena yugular izquierda para la

55 dosificación.

Se administra monocrotalina mediante una sola inyección subcutánea (60 mg/kg) aproximadamente 3 semanas antes del procedimiento terminal. Se necesita una presión de la arteria pulmonar basal > 30 mmHg para iniciar el estudio de los compuestos descritos en el presente documento. Se administra un donador de HNO por vía intravenosa en modo

60 de escalada de la dosis a intervalos de 20 minutos a partir de dosis de 10 a 300 µg/kg/min. Se miden los índices hemodinámicos, incluyendo PAM (presión arterial media), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), FC (frecuencia cardíaca), MPAP (presión arterial pulmonar media), SPAP (presión arterial pulmonar sistólica), DPAP (presión arterial pulmonar diastólica). Los resultados se ilustran en la FIG. 1 y la FIG. 2.

65 Para el procedimiento terminal, después de la instrumentación quirúrgica y un periodo de equilibrado pre-dosis de aproximadamente 10 minutos, se infunden las soluciones de donador de HNO a través del catéter de la vena yugular.

Al final del experimento, se eutanasian las ratas bajo anestesia mediante una sobredosis de pentobarbital.

Ejemplo 2: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa o administración inhalada)

5 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para reducir la presión arterial pulmonar en perros con HP inducida por hipoxia.

10 Se anestesia a perros sanos (10-15 kg) con pentobarbital (20-40 mg/kg por vía intravenosa) y se mantiene la anestesia mediante infusión continua de pentobarbital a una velocidad de 5-10 mg/kg/h. Se intuba a los perros mediante una traqueotomía, y se les somete a respiración artificial (a la vez que se controla el oxígeno inspirado y el CO₂ exhalado). Se canulan la vena y la arteria femoral izquierdas para la administración de la dosis y el registro de la presión sanguínea arterial. Se canula la vena yugular derecha con un catéter de presión de la arteria femoral (catéter Swan Ganz), para medir tanto la presión arterial pulmonar (PAP) como la presión en la cuña pulmonar (PWP). Este catéter también se usa para la medición del gasto cardíaco mediante técnicas de termodilución después de una inyección rápida de 5 ml de suero salino frío. Se controlan los electrocardiogramas a lo largo del experimento.

20 Durante las mediciones de control iniciales y de control, se mantiene el oxígeno inspirado al 40 %. Se induce la hipoxia añadiendo nitrógeno al gas respiratorio a una velocidad suficiente para reducir el oxígeno respirado al 10 % (FiO₂ = 10 %). Cada condición hipóxica se mantiene durante 15-30 minutos y después se vuelve a la condición de control normóxica (FiO₂ = 40 %). Cada dosis de donador de HNO se administra por vía intravenosa durante la condición hipóxica de 30 minutos; no se infunde fármaco durante la posterior normoxia hasta que se administra la dosis siguiente. Los donadores de HNO se administran por vía intravenosa en el intervalo de 1 a 100 µg/kg/min y se registran varios índices hemodinámicos. Como alternativa, en este experimento se administran donadores de HNO usando un nebulizador de inhalación a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg en un periodo de tiempo de 5-10 durante cada periodo de hipoxia.

Ejemplo 3: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, infusión intravenosa continua)

30 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para retrasar la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

35 Se implanta quirúrgicamente a las ratas (de 200-250 g) un transductor de presión equipado con un transmisor de telemetría. El montaje del transmisor se fija internamente; el catéter cargado con fluido se coloca en la vena yugular con la punta del transductor de presión ubicado en el ventrículo derecho para recoger los datos de presión ventricular derecha (PVD). Además, todos los animales, a excepción del grupo de tratamiento simulado, tienen implantadas cánulas en la vena femoral con fines de dosificación.

40 Se administra monocrotalina (MCT) a los animales de control de vehículo mediante inyección subcutánea. Una vez después de la inyección de MCT, se administra a los animales de control de vehículo suero salino o una dosis baja o elevada de un donador de HNO mediante infusión intravenosa continua durante dos semanas. El artículo de ensayo y de control de vehículo se administran mediante una bomba externa. Se llevan a cabo observaciones clínicas semanales en los animales.

45 Para las evaluaciones cardiovasculares, se recogen datos de RVP permitiéndose a los animales moverse libremente en su jaula. Se controla a los animales durante al menos 24 horas antes de la administración de MCT. También se controla la RVP a las 24 horas después de finalizar la infusión de dos semanas, y se produce durante al menos 24 horas. Se practica una necropsia a todos los animales al final del estudio. Se evalúa el peso de los pulmones y de la arteria pulmonar, el corazón y cada cámara individual. Se resumen los pesos del corazón, LV, RV y la relación con el peso corporal. Se evalúan las arterias pulmonares pequeñas de cada animal respecto del grosor medial, la neointima y la hipertrofia del músculo liso.

Ejemplo 4: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración oral)

55 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para retrasar la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

Los métodos generales para este experimento son similares a los del ejemplo 3 anterior. Una diferencia es que la ruta de administración es oral, con un régimen de dosificación de una a cuatro veces al día a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg.

60 **Ejemplo 5:** Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, infusión intravenosa continua)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para revertir la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

65 En este estudio, se implanta quirúrgicamente a las ratas (de 200-250 g) un transductor de presión equipado con un transmisor de telemetría. El montaje del transmisor se fija internamente; el catéter cargado con fluido se coloca en la

vena yugular con la punta del transductor de presión ubicado en el ventrículo derecho para recoger los datos de presión ventricular derecha (PVD). Además, todos los animales, a excepción del grupo de tratamiento simulado, tienen implantadas cánulas en la vena femoral con fines de dosificación.

5 El vehículo y el artículo de control, monocrotalina (MCT), se administran mediante inyección subcutánea. Tres semanas después de la inyección de MCT, se administra a los animales suero salino o una dosis baja o elevada de un donador de HNO mediante infusión intravenosa continua durante tres semanas. El donador de HNO y de control de vehículo se administran mediante una bomba externa. Se llevan a cabo observaciones clínicas semanales en los animales.

10 Para las evaluaciones cardiovasculares, se recogen datos de RVP permitiéndose a los animales moverse libremente en su jaula. Se controla a los animales durante al menos 24 horas antes de la administración de MCT. También se controla la RVP a durante al menos 24 horas después de finalizar la infusión de dos semanas. Se practica una necropsia a todos los animales al final del estudio. Se evalúa el peso de los pulmones y de la arteria pulmonar, el corazón y cada cámara individual. Se resumen los pesos del corazón, LV, RV y la relación con el peso corporal. Se evalúan las arterias pulmonares pequeñas de cada animal respecto del grosor medial, la neoíntima y la hipertrofia del músculo liso.

20 **Ejemplo 6:** Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración oral)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para revertir la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

25 La metodología general es similar a la del ejemplo 5, con la excepción de que la ruta de administración es oral, con un régimen de dosificación de una a cuatro veces al día a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg.

Ejemplo 7: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración inhalada)

30 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para retrasar la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

La metodología general es similar a la del ejemplo 3 anterior, con la excepción de que la ruta de administración es mediante inhalación, con un régimen de dosificación de una a cuatro veces al día a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg.

35 **Ejemplo 8:** Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración inhalada)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para revertir la progresión de la enfermedad en ratas con HP inducida por monocrotalina.

40 La metodología general es similar a la del ejemplo 3, con la excepción de que la ruta de administración es mediante inhalación, con un régimen de dosificación de una a cuatro veces al día a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg.

Ejemplo 9: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa y administración inhalada)

45 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para reducir la presión arterial pulmonar en perros con HP inducida por tromboxano.

50 La HP experimental se induce mediante infusión continua de un análogo de agonista del receptor A2 de tromboxano (por ejemplo, U46619, Tocris Bioscience). La velocidad de infusión de análogo de agonista de receptor A2 de tromboxano (0,1-1 mg/kg/min) se ajusta para mantener una presión arterial pulmonar sistólica (PAP) a 40 mmHg en perros anestesiados y ventilados mecánicamente. Se canulan la vena y la arteria femoral izquierdas para la administración de la dosis y el registro de la presión sanguínea arterial. Se canula la vena yugular derecha con un catéter de presión de la arteria femoral (catéter Swan Ganz), para medir tanto la presión arterial pulmonar (PAP) como la presión en la cuña pulmonar (PWP). Este catéter también se usa para la medición del gasto cardíaco mediante técnicas de termodilución después de una inyección rápida de 5 ml de suero salino frío. Se controlan los electrocardiogramas a lo largo del experimento.

60 Una vez que se logra un estado estacionario estable en la hemodinámica, se administran varias dosis de donadores de HNO por vía intravenosa a tasas de dosificación de 1 a 100 µg/kg/min y se registran varios índices hemodinámicos. Como alternativa, en este experimento se administran donadores de HNO usando un nebulizador de inhalación a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg en un periodo de tiempo de 5-10 minutos.

Ejemplo 10: Estudios seres humanos *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa y administración inhalada)

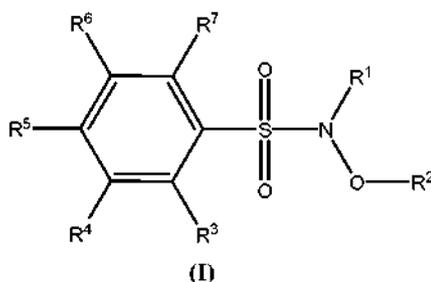
65 Este ejemplo demuestra la eficacia de los donadores de HNO para reducir la presión de la arteria pulmonar en sujetos humanos con varias causas de hipertensión pulmonar.

5 Para este estudio se seleccionan pacientes (de ambos sexos) con diversas causas de hipertensión pulmonar. Se evalúan las características hemodinámicas basales de los pacientes mediante diversos índices hemodinámicos recogidos utilizando cateterización del corazón derecho (por ejemplo, presión auricular derecha, presión media de la arteria pulmonar, índice cardíaco), y perfil de gases en sangre. Se controla el ritmo cardíaco usando electrocardiografía continua, y se controla la presión arterial usando un manguito de presión. Se evalúan los pacientes respecto de la hipertensión pulmonar usando óxido nítrico (NO) mediante inhalación. Se vuelven a evaluar los índices hemodinámicos. Una vez que todos los índices han vuelto a los basales tras cesar el suministro de NO, y se establece un nivel basal, se administran varias dosis de donadores de HNO por vía intravenosa a tasas de dosificación de 1 a 100 µg/kg/min (bien como una dosis continua o de un modo de escalada de la dosis) y se registran varios índices hemodinámicos. Como alternativa, en este experimento se administran donadores de HNO usando un nebulizador de inhalación a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg en un periodo de tiempo de 5-10 minutos. Los índices hemodinámicos se evalúan en varios instantes durante el periodo de infusión. Unos pocos pacientes reciben placebo en lugar de donador de HNO de un modo aleatorizado con doble enmascaramiento. A partir de los datos recogidos durante varios periodos del ensayo, se calculan las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas.

10
15 Seré evidente para los expertos en la materia que las realizaciones específicas de la invención pueden estar dirigidas a una o a todas de las realizaciones indicadas anteriormente o posteriormente en cualquier combinación.

REIVINDICACIONES

1. Un donador de nitroxilo para su uso en un método para tratar la hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

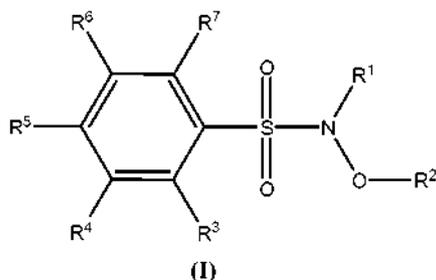
- 10 R¹ es H;
R² es H;
R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonilo, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfino, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfino.
- 15 2. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se define en la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz es menor de aproximadamente 1 g/kg/d y/o en donde el mamífero es un ser humano.
- 20 3. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto se administra por vía intravenosa, por vía oral, o por inhalación.
- 25 4. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca del lado izquierdo, en donde la enfermedad cardíaca del lado izquierdo es opcionalmente insuficiencia cardíaca del lado izquierdo, y en donde la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo es opcionalmente (i) insuficiencia cardíaca sistólica, (ii) insuficiencia cardíaca diastólica o (iii) crónica o descompensada de manera aguda.
- 30 5. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:
- 35 (1) uno de R³ y R⁷ es distinto de H; al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de halo; cuando uno de R³ o R⁷ es halo y el R³ o el R⁷ que no son halo, son H y uno de R⁴ o R⁶ es halo y el R⁴ o el R⁶ que no son halo, son H, R⁵ es distinto de halo o hidrógeno; cuando R⁴, R⁵ y R⁶ son H y uno de R³ y R⁷ es H, el R³ o el R⁷ que no son H son distintos de nitro o alquilo; y cuando R⁴ y R⁶ son H y R³ y R⁷ son alquilo, R⁵ es distinto de alquilo; o
- (2) R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o ciano; o
- (3) R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o ciano; y al menos tres de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; o
- 40 (4) R³ es halo, alquilsulfonilo, perhaloalquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o ciano; y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; o
- (5) R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano; o
- (6) R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano; y al menos tres de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; o
- 45 (7) R³ es halo, metilsulfonilo, perfluorometilo, perfluorometoxi, isopropilo, nitro o ciano; y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H.
- 50 6. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto seleccionado entre:
- 2,6-Dicloro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
2-Bromo-4-fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
2,5-Di-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
2-Cloro-4-fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
2,3-Dicloro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
2-Cloro-4-bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
55 2-Nitro-4-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;

- 2-Yodo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
N-hidroxi-2-metanosulfonyl benceno sulfonamida;
 2,4-Di-bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Cloro-4-trifluorometil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 5 2,4,6-Tri-isopropil-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2,4-Di-fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-Bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 2-(Trifluorometil)-*N*-hidroxi benceno sulfonamida;
 10 *N*-hidroxi-2-fenil benceno sulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 15 7. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es 2-yodo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida, *N*-hidroxi-2-metanosulfonyl benceno sulfonamida, 2-Fluoro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida, 2-Cloro-*N*-hidroxi benceno sulfonamida, 2-Bromo-*N*-hidroxi benceno sulfonamida o 2-(Trifluorometil)-*N*-hidroxi benceno sulfonamida.

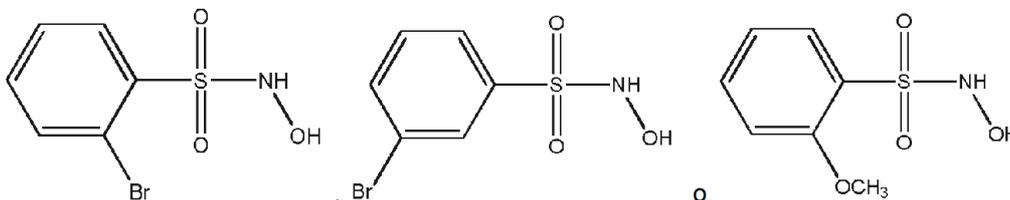
- 20 8. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (I):



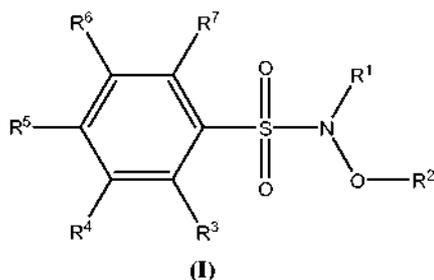
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 R^1 es H;
 R^2 es H;
 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilsulfonyl, *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo y arilsulfinilo, con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 sea distinto de H; y al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 sea distinto de halo; y
 30 en la que R^3 , R^5 y R^7 son H, uno de R^4 y R^6 es H, y el R^4 o el R^6 que no son H son distintos de *N*-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo o nitro.

- 35 9. El donador de nitroxilo de la reivindicación 1 para su uso en un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el donador de nitroxilo es:



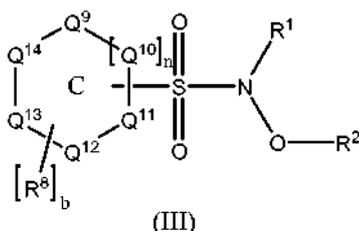
- 40 10. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R¹ es H;
 R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo; y
 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, NO₂, fenilo, CN, OCH₃, OCF₃, *t*-butilo, O-isopropilo, 4-nitrofeniloxi, propano-2-tiilo, propano-2-sulfinilo, morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo, fenilsulfinilo, carboxilo, éster de carboxilo, acilamino y sulfonilamino, con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sea sulfonilamino.
- 10

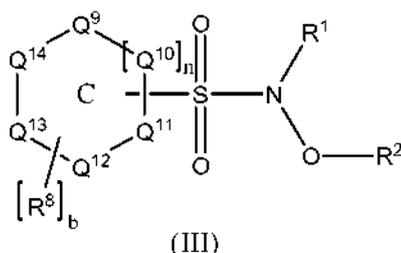
11. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (III)



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R¹ es H;
 R² es H, aralquilo o heterociclilo;
 20 Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³, Q¹⁴ y n se definen de modo que el anillo C sea tiofeno; b es 1;
 R⁸ es halo, alquilsulfonilo, N-hidroxilsulfonamidilo, perhaloalquilo, nitro, arilo, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquilo, ariloxi sustituido, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquilo, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquilo, NHC(O)alqueniC(O)OH, NHC(O)NH₂, O-alquilC(O)Oalquilo, NHC(O)alquilo, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanilo, arilsulfanilo o arilsulfinilo; y halo es F, Cl, Br o I.
- 25

12. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (III):

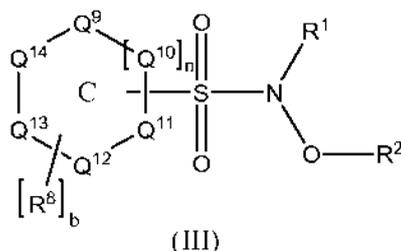


- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R¹ es H;
 R² es H, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo;
 35 n es 0;
 Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S de manera que C es un tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol, N-metilimidazol o tiadiazol; R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo;

(1) b es 1 y R⁸ es halo, nitro, alquilo o ciano o (2) b es 2 y cada R⁸ es independientemente un halo; y halo es F, Cl, Br o I.

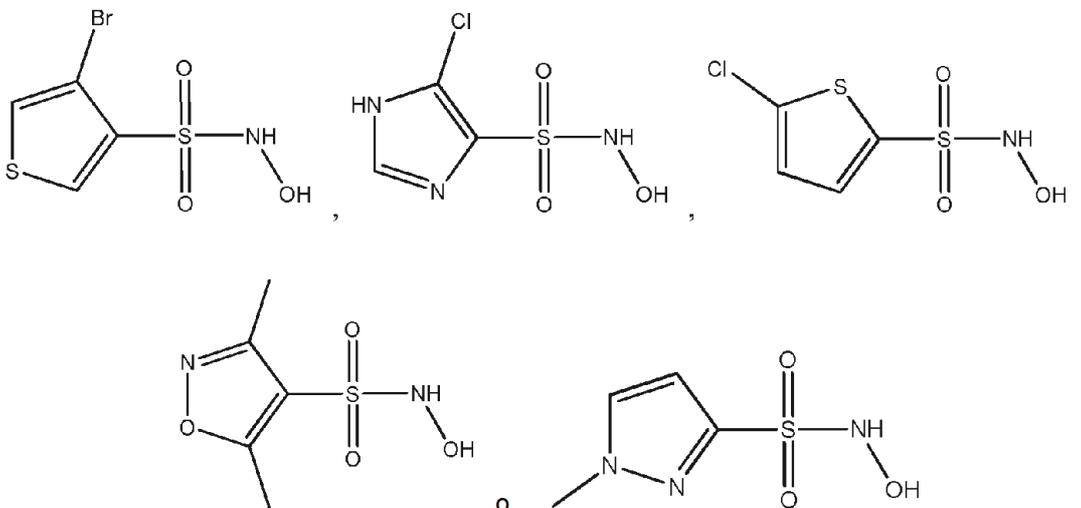
13. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (III):



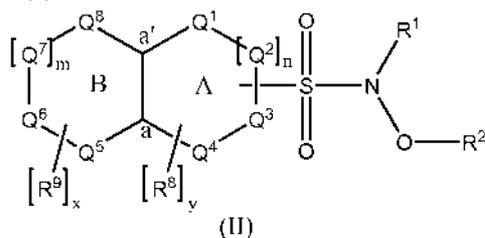
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 R¹ es H;
 R² es H, aralquilo o heterociclilo; n es 0;
 Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S de manera que C es tiofeno, isoxazol, pirazol, pirrol, imidazol, furano, tiazol, triazol N-metilimidazol o tiadiazol; R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo; b es 1 y R⁸ es halo, nitro, alquilo o ciano; y halo es F, Cl, Br o I.

14. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es:



15. Un donador de nitroxilo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión pulmonar, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del donador de nitroxilo, en donde el donador de nitroxilo es un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 R¹ es H;
 R² es H, aralquilo o heterociclilo; m y n son independientemente un número entero de 0 a 1;

A es un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q¹, Q², Q³ y Q⁴, que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo A;

B es un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un anillo aromático o heteroaromático que contiene restos de anillo Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸, que se toman junto con los carbonos en las posiciones a y a' para formar el anillo B;

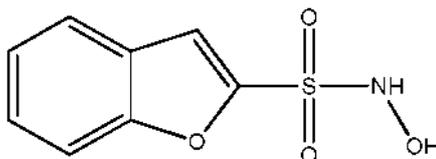
5 Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ y Q⁸ se seleccionan independientemente entre C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O y S, con la condición de que cuando los anillos A y B forman naftaleno, x es un número entero de 1 a 3 o y es un número entero de 2 a 3; x es un número entero de 0 a 4; y es un número entero de 0 a 3;

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenilo, CN,

10 OCH₃, OCF₃, *t*-butilo, O-isopropilo, 4-nitrofenilo, propano-2-tiilo, propano-2-sulfinilo, morfolino, *N*-metilpiperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexilo, ciclopentilsulfanilo, fenilsulfanilo y fenilsulfinilo; y

R¹⁰ es H, alquilo, acilo o sulfonilo.

16. El donador de nitroxilo de la reivindicación 15 para su uso en un método como se define en la reivindicación 15, en donde el donador de nitroxilo es:



15

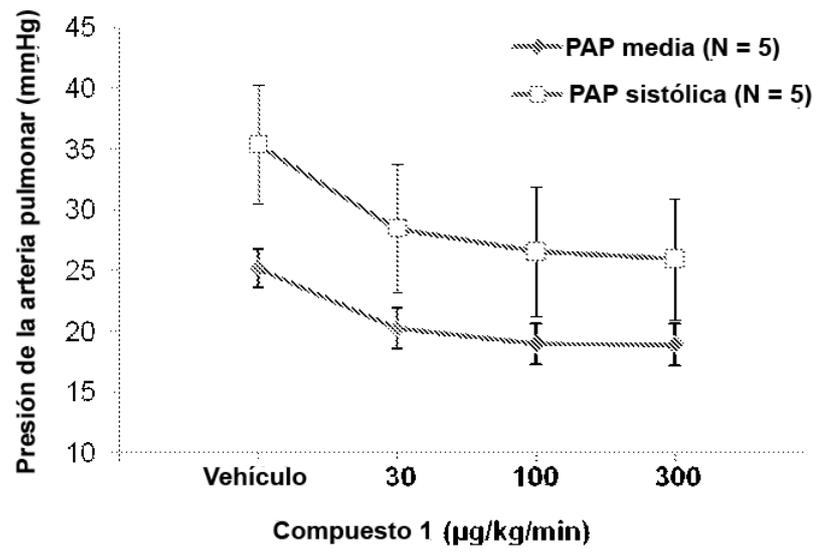


FIG. 1

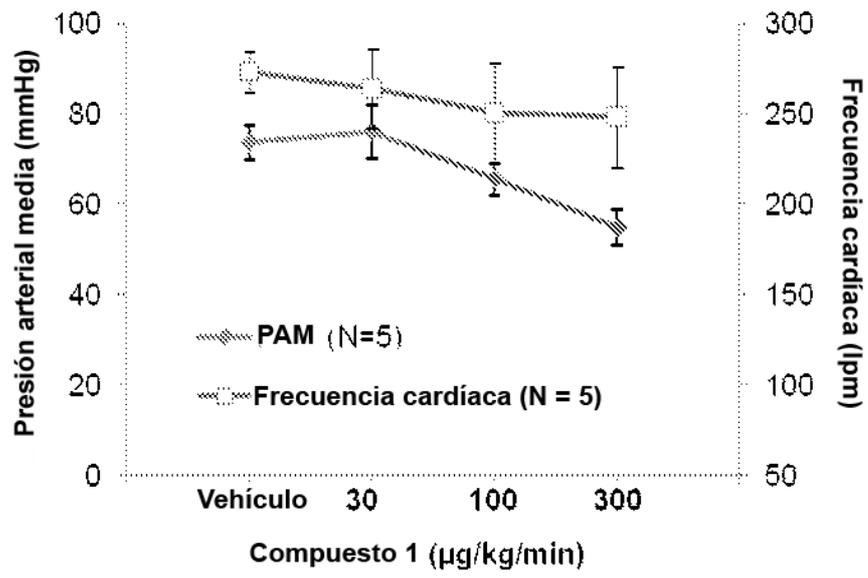


FIG. 2