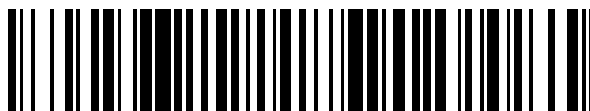


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 101**

51 Int. Cl.:

C07C 311/48 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

C07D 265/00 (2006.01)

C07C 317/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2010** **PCT/US2010/059335**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011** **WO11071951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2010** **E 10793381 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019** **EP 2509941**

54 Título: **Derivados de hidroxilamina N-acilados y derivados de hidroxilamina o-acilados**

30 Prioridad:

07.12.2009 US 267401 P

30.12.2009 US 291224 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2019

73 Titular/es:

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (50.0%)

3400 North Charles Street

Baltimore, MD 21218, US y

CARDIOXYL PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

TOSCANO, JOHN P.;

SUTTON, ART;

KALISH, VINCENT J.;

BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR;

COURTNEY, STEPHEN MARTIN y

FROST, LISA MARIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 719 101 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de hidroxilamina N-acilados y derivados de hidroxilamina o-acilados

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/267.401, presentada el 7 de diciembre de 2009, y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/291.224, presentada el 30 de diciembre de 2009.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

- 10 La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una dolencia que supone un riesgo para la vida, generalmente progresiva, en la que se deprime la contractilidad del miocardio de tal manera que el corazón es incapaz de bombear de forma adecuada la sangre que vuelve a este, se denomina también descompensación. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, fatiga, debilidad, hinchazón de la pierna, e intolerancia al ejercicio. En el examen físico, los
- 15 pacientes con insuficiencia cardíaca tienen a menudo frecuencias respiratoria y cardíaca elevadas (una indicación de fluido en los pulmones), edema, distensión de la vena yugular, y/o corazones agrandados. La causa más común de la ICC es la aterosclerosis, que produce bloqueos en las arterias coronarias que proporcionan el flujo sanguíneo al músculo cardíaco. En última instancia, dichos bloqueos pueden producir infarto de miocardio con el posterior declive en la función cardíaca y la insuficiencia cardíaca resultante. Otras causas de la ICC incluyen cardiopatía valvular,
- 20 hipertensión, infecciones víricas del corazón, consumo de alcohol, y diabetes. Algunos casos de ICC se producen si etiología clara y se denominan idiopáticos. Los efectos de la ICC de un individuo que experimenta la dolencia pueden ser fatales.

- Existen varios tipos de ICC. Se identifican dos tipos de ICC de acuerdo con que fase del ciclo de bombeo cardíaco es la más afectada. La insuficiencia cardíaca sistólica se produce cuando la capacidad del corazón para contraerse disminuye. El corazón no puede bombear con suficiente fuerza para impulsar una cantidad suficiente de sangre en la circulación, lo que conduce a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. La congestión pulmonar es un síntoma típico de insuficiencia cardíaca sistólica. La insuficiencia cardíaca diastólica se refiere a la incapacidad del corazón de relajarse entre contracciones y permite que entre suficiente sangre en los ventrículos. Se requieren
- 30 presiones de llenado superiores para mantener el gasto cardíaco, pero la contractilidad, como se mide por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es normalmente normal. La hinchazón (edema) en el abdomen y en las piernas es un síntoma típico de la insuficiencia cardíaca diastólica. A menudo, un individuo que experimenta insuficiencia cardíaca tendrá algún grado de insuficiencia cardíaca sistólica e insuficiencia cardíaca diastólica.

- 35 La ICC se clasifica también de acuerdo con su gravedad. La Asociación cardíaca de Nueva York clasifica la ICC en cuatro clases: La Clase I implica síntomas no obvios, sin limitaciones sobre la actividad física; La Clase II implica algunos síntomas durante o después de la actividad normal, con limitaciones leves a la actividad física; La Clase III implica síntomas con menos de la actividad ordinaria, con limitaciones a la actividad física moderadas a significativas; y la Clase IV implica síntomas significativos en reposo, con limitaciones a la actividad física graves a
- 40 totales. Por lo general, un individuo progresa a través de las clases a medida que vive con la dolencia.

- Aunque se piensa generalmente que la ICC es una dolencia crónica progresiva, también se puede desarrollar súbitamente. Este tipo de ICC se denomina ICC aguda, y es una emergencia médica. La ICC aguda puede estar producida por una lesión miocárdica aguda que afecta tanto al comportamiento del miocardio, tal como el infarto de
- 45 miocardio, o la integridad valvular/cámara, tal como la regurgitación mitral o la ruptura del septo ventricular, que conduce a un aumento agudo en la tensión diastólica y del ventrículo izquierdo que da como resultado un edema pulmonar y disnea.

- Los agentes de tratamiento comunes para la ICC incluye vasodilatadores (fármacos que dilatan los vasos sanguíneos), inótrpos positivos (fármacos que aumentan la capacidad del corazón de contraerse, y diuréticos (fármacos que reducen los fluidos). Además, los *beta*-antagonistas (fármacos que antagonizan los receptores *beta*-adrenérgicos) se han convertido en agentes convencionales para tratar la insuficiencia cardíaca leve a moderada. Lowes *et al.*, *Clin. Cardiol.* 2000, 23, III, 1-6.
- 50

- Los agentes inótrpos positivos incluyen agonistas *beta*-adrenérgicos, tales como dopamina, dobutamina, dopexamina, e isoproterenol. Sin embargo, el uso de un *beta*-agonista tiene potenciales complicaciones, tales como arritmogénesis y demanda de oxígeno aumentada por el corazón. Además, la mejora inicial de corta duración de la contractilidad del miocardio conseguida por estos fármacos fue seguida por una tasa de mortalidad acelerada resultante en última instancia de una mayor secuencia de muerte súbita. Katz, *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology And Clinical Management* 1999, Lippincott, Williams & Wilkins.
- 60

- Los *beta*-antagonistas antagonizan la función receptora *beta*-adrenérgica. Aunque inicialmente contraindicados en la insuficiencia cardíaca, se ha encontrado que proporcionan una marcada reducción en la mortalidad y la morbilidad en ensayos clínicos. Bouzamondo *et al.*, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001, 15, 95-109. Por consiguiente, se han convertido en una terapia establecida para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, incluso los individuos que mejoran bajo la terapia *beta*-antagonista pueden posteriormente descompensarse y requieren tratamiento agudo con un
- 65

agente inótropo positivo. Desafortunadamente, como su nombre sugiere, los *beta*-antagonistas bloquean el mecanismo de acción de los *beta*-agonistas inótropos positivos que se usan en las urgencias de los centros sanitarios. Bristow *et al.*, *J. Card. Fail.*, 2001, 7, 8-12.

- 5 Los vasodilatadores, tales como nitroglicerina, se han usado durante un periodo largo de tiempo para tratar la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la causa del efecto terapéutico de la nitroglicerina no se supo hasta finales del siglo pasado cuando se descubrió que la molécula de óxido nítrico (NO) era responsable de los efectos beneficiosos de la nitroglicerina. en algunos individuos que experimentan insuficiencia cardiaca, se administra un donante de óxido nítrico en combinación con un agente inótropo positivo para producir la vasodilatación y para aumentar la
- 10 contractilidad miocárdica. Sin embargo, esta administración combinada puede deteriorar la eficacia de los agentes de tratamiento inótropos positivos. Por ejemplo, Hart *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 281, 146-54, notificaron que la administración del donante de óxido nítrico nitroprusiato de sodio, en combinación con el agonista *beta*-adrenérgico inótropo positivo dobutamina, deterioró el efecto inótropo de la dobutamina. Hare *et al.*, *Circulation* 1995, 92, 2198-203, se divulga también el efecto inhibitor del óxido nítrico sobre la eficacia de la dobutamina.

- 15 Como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.936.639, los compuestos que donan nitroxilo (HNO) en condiciones fisiológicas tienen efectos inótropos y lusótropos positivos y ofrecen ventajas significativas sobre los tratamientos existentes para los corazones que fallan. Debido a su acción inótropa/lusótropa positiva simultánea y a los efectos de descarga, se notificaron los donantes de nitroxilo como útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares caracterizadas por una alta carga resistiva y un comportamiento contráctil malo. En particular, se
- 20 notificaron compuestos donantes de nitroxilo como útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, incluyendo insuficiencia cardiaca en individuos que recibieron terapia *beta*-antagonista.

Isquemia

- 25 La isquemia es una dolencia caracterizada por una interrupción o un suministro inadecuado de sangre al tejido, que produce la privación del oxígeno en el tejido afectado. La isquemia de miocardio es una dolencia producida por un bloqueo o constricción de una o más de las arterias coronarias, de tal manera que puede producirse una oclusión o ruptura de la placa aterosclerótica. El bloqueo o constricción produce la privación de oxígeno del tejido no
- 30 perfundido, que puede dar lugar al daño del tejido. Además, tras la reperusión con la posterior reoxigenación del tejido, cuando la sangre es capaz de fluir de nuevo o la demanda de oxígeno del tejido disminuye, se puede producir una lesión adicional debida al estrés oxidativo.

- 35 La lesión por reperusión posterior a isquemia se refiere a un daño en el tejido producido por la privación de oxígeno seguida por reoxigenación. Los efectos de la lesión por reperusión posterior a isquemia en un individuo que experimenta la dolencia pueden ser fatales, particularmente cuando la lesión se produce en un órgano crítico tal como el corazón o el cerebro.

- 40 Por consiguiente, los compuestos y composiciones eficaces en la prevención o la protección contra la lesión por reperusión posterior a isquemia serían compuestos y composiciones farmacéuticas útiles. Se han usado durante mucho tiempo compuestos tales como la nitroglicerina para ayudar a controlar el tono vascular y a proteger contra la lesión por reperusión posterior a isquemia de miocardio. Se descubrió que la molécula de óxido nítrico era responsable de los efectos beneficiosos de la nitroglicerina. Este descubrimiento suscitó interés en los usos médicos del óxido nítrico y en las investigaciones de las especies relacionadas tales como nitroxilo. Como se ha notificado en
- 45 la solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º de serie 10/463.084 (Publicación de Estados Unidos n.º 2004/0038947), la administración de un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas, antes de la isquemia, puede atenuar la lesión por reperusión posterior a isquemia en los tejidos, por ejemplo, tejidos miocárdicos. Este efecto beneficioso se notificó como un resultado sorprendente dado que se notificó anteriormente que nitroxilo aumenta la lesión por reperusión posterior a isquemia (véase, Ma *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci.* 1999,
- 50 96(25), 14617-14622, que notifican que la administración de una sal de Angeli (un donante de nitroxilo en condiciones fisiológicas) en conejos anestesiados durante la isquemia y 5 minutos antes de la reperusión aumentó la lesión por reperusión posterior a isquemia de miocardio, y Takahira *et al.*, *Free Radical Biology & Medicine* 2001, 31(6), 809-815, que notifican que la administración de una sal de Angeli durante la isquemia y 5 minutos antes de la reperusión de un tejido renal de rata contribuyó a la infiltración de neutrófilos en el tejido, que se cree que media en
- 55 la lesión por reperusión posterior a isquemia). En particular, la administración previa a la isquemia de una sal de Angeli e isopropilamina/No se ha notificado que evite o reduzca le lesión por reperusión posterior a isquemia.

Cáncer

- 60 Uno de los estímulos en el desarrollo de fármacos anticancerosos es descubrir compuestos que sean selectivamente tóxicos a las células tumorales sobre células normales. Se ha encontrado que los tejidos tumorales tienen un microambiente ácido con un pH de 6,0 a 7,0, mientras que el medio extracelular e intracelular de las células normales tiene un pH de 7,4. Se ha notificado que la sal de Angeli presenta una fuerte citotoxicidad a las células cancerosas en soluciones débilmente ácidas, mientras que no se observó toxicidad a pH 7,4 (Stoyanovsky, D.A. *et al. J. Med. Chem.* 2004, 47, 210-217; y la publicación PCT n.º WO/2003/020221). En un modelo de xenoinjerto subcutáneo de feocromocitoma, de encontró que la sal de Angeli inhibe el crecimiento tumoral a una dosis que no
- 65

era tóxica para ratones alotímicos. No se sabe que los derivados de nitroxilo liberen HNO, tal como ruboxilo, un análogo de nitroxilo de daunorrubicina, se ha mostrado que es activo contra la metástasis hepática del carcinoma colorrectal (Sirovich, I. *et al Tumor Biol.* 1999, 20, 270-276).

- 5 Norris A. J. *et al., Intl. J. Cancer* 2008, 122, 1905-1910, notificaron que la sal de Angeli inhibe la proliferación de células de cáncer de mama cultivadas y disminuye la masa tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón. Norris A. J. *et al* propusieron que HNO liberado de la sal de Angeli bloquea la glicolisis en las células cancerosas inhibiendo la enzima gliceraldehído 3-sosfato deshidrogenasa (GAPDH), dando como resultado una disminución en los niveles y la actividad de la proteína HIF-1 α (factor inducible por hipoxia), una producción más baja de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), una disminución de la angiogénesis tumoral y un aumento en las células apoptóticas.

Hipertensión pulmonar

- 15 La hipertensión pulmonar (PH) es un término genérico de un grupo de dolencias caracterizadas por una elevada tensión arterial en las arterias de los pulmones (arterias pulmonares). En pacientes con PH, 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. Como resultado de estos cambios, aumenta la tensión en la circulación pulmonar, y aumenta la resistencia en el flujo de la sangre a través de los vasos. Este aumento de la resistencia supone un aumento de la tensión en el lado derecho del corazón, que debe trabajar más para bombear sangre a los pulmones. Esta tensión puede producir que el corazón se agrande. Eventualmente, se puede desarrollar insuficiencia cardíaca.

- 25 La clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS) de PH¹, como se actualizó en la 4ª Conferencia Mundial de 2008 en Dana Point, California, incluye cinco grupos: hipertensión arterial pulmonar (PAH) (Grupo 1), PH debida a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2), PH debida a enfermedades pulmonares y/o (Grupo 3), PH tromboembólica crónica (Grupo 4), y PH con mecanismos multifactoriales poco claros (Grupo 5).

- 30 ¹ El intento inicial de desarrollar una clasificación para la PH se llevó a cabo durante la conferencia de la OMH sobre la PH en 1973. Desde entonces, la clasificación de la PH se ha revisado tres veces, en primer lugar en el 2º Simposio Mundial de 1998 en Evian, Francia, a continuación en el 3º Simposio Mundial de 2003 en Venecia, Italia, y más recientemente en el 4º Simposio Mundial de 2008 en Dana Point, California.

- A pesar de la clasificación de la OMS actual, alguna bibliografía se referirá aún al sistema de clasificación más antigua de la PH "primaria" y "secundaria". La PH primaria se refiere a la PH idiopática, mientras que la PH secundaria se refiere a la PH que se desarrolla a partir de otra dolencia médica. Por ejemplo, en el sistema de clasificación más antiguo, la PH debida a la enfermedad cardíaca izquierda se clasificó como PH secundaria a la enfermedad cardíaca izquierda.

- 40 Las terapias actuales para la pH incluyen oxígeno suplementario, diuréticos, vasodilatadores orales tales como bloqueantes del canal de calcio, anticoagulantes, agentes inótrópos, prostanoideos, antagonistas del receptor de la endotelina, e inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo-5. Aunque dichas terapias han cumplido con algunos éxitos, muchos pacientes de PH no logran responder a estas estrategias.

Donantes de nitroxilo

- 45 Debido a su inherente reactividad, HNO debe generarse *in situ* a partir de compuestos donantes. Hasta la fecha, la gran mayoría de estudios del efecto biológico de HNO han utilizado el α -oxihiponitrito de sodio ("Sal de Angeli" o "AS"). Sin embargo, la estabilidad química de la AS ha hecho que sea inadecuada para desarrollarse como un agente terapéutico. La sal de Angeli libera también nitrito, que posee su propio perfil biológico. *N*-hidroxibencenosulfonamida ("Ácido de Piloty" o "PA") se ha mostrado previamente por ser un donante de nitroxilo solo a pH alto (>9) (Bonner, F.T. *et al., Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). En condiciones fisiológicas, PA ha mostrado ser un donante de óxido nítrico mediante una ruta oxidativa (Zamora, R. *et al., Biochem. J.* 1995, 312, 333-339). La publicación de solicitud de patente PCT n.º WO/2007/109175 describe derivados de *N*-hidroxilsulfonamida que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas.

- 55 Se han notificado compuestos aciloxi nitrosos que proporcionan nitroxilo *in situ* cuando reaccionan con nucleófilos (Sha, X. *et al., J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9687-9692). Aunque Rehse *et al., Arch. Pharm. Med. Chem.* 1998, 331, 104-110, mostraron compuestos aciloxi nitrosos que inhibían la agregación plaquetaria y la formación del trombo (indicativa de liberación de NO), generan solo pequeñas cantidades (<1 %) de NO y HNO en condiciones neutras. La publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/120839 describe conjugados de compuestos aciloxi nitrosos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como donantes de nitroxilo para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

Necesidad médica significativa

- 65 A pesar de los esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de las enfermedades y dolencias

descritas anteriormente, sigue habiendo una necesidad médica significativa de compuestos adicionales o alternativos que traten, eviten o retrasen el inicio y/o el desarrollo de estas y las enfermedades o dolencias relacionadas. En particular, Sigue habiendo una significativa necesidad médica de terapias alternativas o adicionales para el tratamiento de enfermedades o dolencias que sean sensibles a la terapia de nitroxilo. Los nuevos compuestos que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas y los métodos de utilizar los compuestos que donan nitroxilo en condiciones fisiológicas pueden por tanto encontrar uso como terapias para el tratamiento, prevención y/o el retraso de la aparición y/o desarrollo de enfermedades o dolencias sensibles a la terapia con nitroxilo, que incluyen cardiopatía, lesión por reperfusión posterior a isquemia y cáncer. Preferentemente, los agentes terapéuticos pueden mejorar la calidad de vida y/o prolongar el tiempo de supervivencia de los pacientes con la enfermedad o dolencia.

Rehse *et al* describen derivados de hidroxilamina en Archiv der Pharmazie, vol. 331,24 de abril de 1998, páginas 365-367.

Conway *et al* describen agentes dietilcarbamoilantes/nitroxilantes como inhibidores de acción doble de la aldehído deshidrogenasa en J. Med. Chem. 1999, 42, 4016-4020.

Lee *et al* describen profármacos de nitroxilo como inhibidores de la aldehído deshidrogenasa en J. Med. Chem. 1992, 35, 3648-3652.

Lee *et al* describen derivados del ácido N-hidroxi-bencenocarboximídico como profármacos generadores de nitroxilo (Nitric Oxide, vol.5, n.º 3, 2001, páginas 278-287).

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los efectos intravenosos de un donante de nitroxilo (HNO) sobre la tensión arterial pulmonar (PAP) media y sistólica (pico) en ratas.

La Fig. 2 muestra los efectos intravenosos de un donante de nitroxilo (HNO) sobre la tensión arterial media (MPAP) y la frecuencia cardíaca en ratas.

La Fig. 3 muestra los efectos intravenosos de un donante de nitroxilo (HNO) sobre el cambio médico en la tensión arterial pulmonar sistólica (SPAP) durante el periodo hipóxico con respecto al periodo normóxico en comparación con el citrato de sildenafil en perros.

Definiciones

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

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

"Eq." o "equiv." o "equivalente" se refiere a equivalente molar.

"Hr" o "h" se refiere a hora.

"Min" o "m" se refiere a minuto.

"Alquilo" significa estructuras de hidrocarburos 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. Se incluyen grupos alquilo de menos átomos de carbono, como los denominados grupos "alquilo inferior" que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo" también significa estructuras de hidrocarburo ramificadas o cíclicas que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, de 3 a 12 átomos de carbono y de 3 a 8 átomos de carbono. Para cualquiera uso del término "alquilo", a menos que se indique claramente lo contrario, se pretende abarcar todas las variaciones de los grupos alquilo descritos en el presente documento, medido por el número de átomos de carbono, de la misma manera que si todos y cada uno de los grupos alquilo fueran explícita e individualmente enumerados para cada uso del término. Por ejemplo, cuando un grupo tal como R³ puede ser un "alquilo", se pretende que sea 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 bajo otras definiciones, en donde un cierto número de átomos está listado en la definición. Cuando el grupo alquilo es cíclico, también puede denominarse como un grupo cicloalquilo y tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono anulares, de 1 a 12 átomos de carbono anulares y de 1 a 8 átomos de carbono anulares. 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 lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, n-heptilo, octilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, norbornilo, y similares.

"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. Asimismo, "alquenilo

sustituido" y "alquínulo sustituido" se refiere a grupos alquénulo o alquínulo que tienen de 1 a 5 sustituyentes.

"Sustituido" significa que un radical de hidrógeno en un compuesto o grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alquénulo, alquénulo sustituido, alquínulo, alquínulo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido) se reemplaza con un grupo (el "sustituyente") que no afecta sustancialmente de manera adversa a la estabilidad del compuesto. En algunas realizaciones, los sustituyentes son aquellos que no afectan adversamente la actividad de un compuesto. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno de los cuales reemplaza un átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halo (F, Cl, Br o I), hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, oxo, carbonilo, tio, imino, formilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilo, alquénulo, alcoxi, mercaptoalcoxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, en donde alquilo, alquénulo, 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, sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, alquénulo, alquénulo sustituido, alquínulo, alquínulo 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 ese 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 donde cualquier grupo puede estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquénulo, alquínulo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, ciclilo, heterocicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno de los cuales reemplaza un átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación a, alquilo, alquénulo, alquínulo, 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. Ejemplos adicionales de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halo, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, S(O)₂OR¹¹, NR¹¹R¹², perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilenodioxo, (=O), (=S), (=NR¹¹), O(CH₂)_nOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(OR¹¹)R¹², C(O)NR¹¹R¹², OC(O)R¹³, OC(O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², C(NR¹²)NR¹¹R¹², NR¹¹C(NR¹²)NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹¹R¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹³, NR¹¹C(O)R¹³, NR¹¹C(O)OR¹³, 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 alcoxi, 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 pueden opcionalmente sustituirse con halo, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, COOH, C(O)Oalquilo C₁-C₄, NH₂, alquilamino C₁-C₄ o dialquilamino C₁-C₄. Cada n es un número entero de 1 a 6. Los sustituyentes también pueden ser "grupos que retiran electrones".

"Alquénulo" se refiere a un grupo de 2 o más átomos de carbono, tales como de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace. Ejemplos de un grupo alquénulo incluyen -C=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃ y -CH₂CH=CH-CH=CH₂.

"Alquínulo" se refiere un grupo que tiene 2 o más átomos de carbono, tales como de 2 a 10 átomos de carbono y de 3 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace, tal como el resto -C≡CH.

"Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un residuo de cicloalquilo en el que de uno a cuatro de los carbonos se reemplazan por un heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de heterociclos son radicales son grupos heterociclilo incluyen tetrahidropirano, morfolina, pirrolidina, piperidina, tiazolidina, oxazol, oxazolona, isoxazol, dioxano, tetrahidrofurano y similares. Un ejemplo específico de un residuo 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 alquilo sustituido. Un ejemplo particular de un heterocicloalquilo sustituido es N-metilpiperazino.

"Arilo" se refiere a un radical de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, un grupo arilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros; un sistema de anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 9 o 10 átomos anulares) o un sistema de anillo aromático tricíclico de 13 o 14

miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 13 o 14 átomos anulares). Ejemplos de radicales arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftalenilo, 1, tetralinilo.

"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, tal 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 arilo sustituido.

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

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene al menos un heteroátomo anular seleccionado entre O, N o S. Un grupo heteroarilo es preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo aromático de 9 o 10 miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 9 o 10 átomos anulares) que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados entre O, N o S; o un sistema de anillo aromático tríciclico de 13 o 14 miembros (lo que significa que el sistema de anillo tiene 13 o 14 átomos anulares) que contiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados entre O, N o S. Ejemplos de grupos cuyos radicales son grupos heteroarilo incluyen, *por ejemplo*, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirano, tiazol, furano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura principal a través de un átomo de oxígeno (-O-alquilo). Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura principal 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. Cuando el grupo de cicloalquilo contiene uno o más heteroátomos, el grupo también puede denominarse grupo "heterocicloalcoxi". Ejemplos de heteroátomos incluyen O, S, N, P, Se, Si y similares. Un "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo perhaloalquilo unido a la estructura principal a través de un oxígeno, tal como el residuo -O-CF₃.

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

"Grupo de extracción de electrones" se refiere a un grupo que reduce la densidad de electrones del resto al que está unido (en relación con la densidad del resto sin el sustituyente). Los ejemplos incluyen, pero 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 grupos -SO₂alquilo y -SO₂alquilo sustituido, que incluye los residuos -SO₂cicloalquilo, -SO₂cicloalquilo sustituido, -SO₂alquenilo, -SO₂alquenilo sustituido, -SO₂alquinilo, -SO₂alquinilo sustituido, en 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 en donde cada H del hidrocarburo se reemplaza con F. Ejemplos de grupos perhalo incluyen -CF₃ y -CF₂CF₃.

"Alquilsulfínilo" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura parental a través de un átomo de azufre (-S-alquilo) y se refiere a grupos -S-alquilo y -S-alquilo sustituido, que incluyen los residuos -S-cicloalquilo, -S-cicloalquilo sustituido, -S-alquenilo, -S-alquenilo sustituido, -S-alquinilo y -S-alquinilo sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando un grupo cicloalquilo está conectado a la estructura principal 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.

"Alquilsulfínilo" se refiere a un grupo alquilo que está conectado a la estructura parental a través de un resto S(O) y se refiere a grupos -S(O)alquilo y -S(O)alquilo sustituido, que incluye los residuos -S(O)cicloalquilo, -S(O)cicloalquilo sustituido, -S(O)alquenilo, -S(O)alquenilo sustituido, -S(O)alquinilo, -S(O)alquinilo sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento. A modo de ejemplo, alquilsulfínilo incluye los residuos -S(O)CH(CH₃), -S(O)CH₃, -S(O)ciclopentano y similares.

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

"Acilo" se refiere a e incluye los grupos -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)alquilo sustituido, -C(O)alquenilo, -C(O)alquenilo sustituido, -C(O)alquinilo, -C(O)alquinilo 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 donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento o se conocen de otro modo en la técnica.

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

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describen posteriormente pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, un alquilo que está "opcionalmente sustituido" abarca tanto un alquilo que no está sustituido como un alquilo que está sustituido.

"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 al químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico y/o químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente, biodisponibilidad y compatibilidad con otros ingredientes.

"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), (Ia) o (IIa) u otros donantes de nitroxilo, cuyas sales pueden obtenerse de varios 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, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y 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 orgánica o inorgánica 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 zinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas hidroxi-sustituidas o sin sustituir; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxialquilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxio-*tert*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquil inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento que tienen un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia, no en sí 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 son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (por ejemplo, 20ª Ed., 2000), y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1ª, 2ª y 3ª Eds., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como será conocido para los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar varias funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes tamponadores, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes, conservantes, tensioactivos, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y 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 semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido

algúnico; (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 polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

- 5 "Forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como una dosis unitaria para pacientes humanos u otros animales. Cada forma de dosificación unitaria puede contener una cantidad predeterminada de una sustancia activa (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa) calculados para producir un efecto deseado.
- 10 A menos que se indique claramente lo contrario, un "individuo" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que incluyen pero no se limitan, a un ser humano. Por lo 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.
- 15 "Cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que en combinación con sus parámetros de eficacia y toxicidad, así como basado en el conocimiento del especialista en práctica, debe ser eficaz en una forma terapéutica determinada. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis.
- 20 "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluidos los 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 una afección o reducir la gravedad de tal 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 quienes padecen la enfermedad o afección, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento que una persona está tomando para la enfermedad o afección, y prolongar la supervivencia de los individuos que tienen la enfermedad o afección.
- 25 "Prevenir" se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o afección en una persona que no tiene, pero está en riesgo de desarrollar un trastorno o afección. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad o afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y se conocen en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo
- 30 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.
- "Donante de nitroxilo" o "donante de HNO" se refiere a un compuesto que dona nitroxilo en condiciones fisiológicas. Como se usa en el presente documento, los donantes de nitroxilo pueden denominarse alternativamente "un compuesto" o "el compuesto". En algunas realizaciones, el donante de nitroxilo es capaz de donar una cantidad efectiva de nitroxilo *in vivo* y tiene un perfil de seguridad que indica que un individuo tolerará el compuesto en la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico. Un experto en la materia sería capaz de determinar la seguridad de administrar compuestos y dosis particulares a sujetos vivos. Un experto en la materia también puede determinar si un compuesto es un donante de nitroxilo evaluando si libera HNO en condiciones fisiológicas. La
- 40 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 varias pruebas para determinar si un compuesto dona nitroxilo. Por ejemplo, el compuesto de interés puede ponerse en solución, por ejemplo, en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) o en una solución tamponada con fosfato a un pH de aproximadamente 7,4, En un recipiente cerrado herméticamente. Después de que haya pasado un tiempo suficiente para la disociación, tal como de varios minutos a varias horas, se retira el gas de la cámara de aire y se analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gases y/o espectrometría de masas. Si se forma gas N₂O (lo que sucede por dimerización de HNO), la prueba es positiva para la donación de nitroxilo y el compuesto es un donante de nitroxilo. El nivel de capacidad de donación de nitroxilo puede expresarse como un porcentaje del máximo teórico de un compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo" pretende un compuesto que dona el 40 % o más o el 50 % o
- 45 más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso en el presente documento donan el 60 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso en el presente documento donan el 70 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso en el presente documento donan el 80 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso en el presente documento donan el
- 50 90 % o más de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso aquí donan entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso aquí donan entre aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos para uso aquí donan entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 95 % de la cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los
- 55 compuestos que donan menos del 40 % o menos del 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo son todavía donantes de nitroxilo y pueden usarse en la invención descrita en el presente documento. Un compuesto que dona menos del
- 60
- 65

- 50 % de la cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en los métodos descritos, y puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con los compuestos que donan un nivel significativo de nitroxilo. La donación de nitroxilo también puede detectarse exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina (Mb^{3+}). El nitroxilo reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo de Mb^{2+} -NO, que puede detectarse por cambios en el espectro ultravioleta/visible o por resonancia paramagnética electrónica (RPE). El complejo de Mb^{2+} -NO tiene una señal de RPE centrada en torno a un valor g de aproximadamente 2. El óxido nítrico, por otro lado, reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo de Mb^{3+} -NO que es RPE silencioso. Por consiguiente, si el compuesto candidato reacciona con Mb^{3+} 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. Ejemplos de donantes de nitroxilo incluyen, pero sin limitación, dioxotrintrato sódico ("sal de Angeli" o "AS"), N-hidroxibencenosulfonamida ("ácido Piloty" o "PA") y los compuestos divulgados en la patente de EE. UU. n.º 6.936.639, publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0038947, 2007/0299107 y 2009/0163487 publicación PCT n.º WO/2007/002444, WO/2005/074598 y WO/2009/137717.
- 15 "Inótropo positivo" se refiere a un agente que causa un aumento en la función contráctil de miocardio. Dicho agente incluye un agonista del receptor *beta*-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de la fosfodiesterasa y los sensibilizadores del calcio. Los agonistas del receptor *beta*-adrenérgico incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. Los análogos y derivados de tales compuestos también se conciben. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.663.351 describe un profármaco de dobutamina que se puede administrar por vía oral. Una persona normalmente experta en la materia sería capaz de determinar si un compuesto es capaz de producir efectos inótropos positivo y también compuestos *beta*-agonistas adicionales. En realizaciones particulares, el agonista del *beta*-receptor es selectivo para el receptor *beta*-1. En otras realizaciones, el *beta*-agonista es selectivo para el receptor *beta*-2, o no es selectivo para ningún receptor concreto.
- 25 Las enfermedades o dolencias que son "sensibles a la terapia con nitroxilo" incluyen cualquier dolencia en cuya administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la enfermedad o dolencia, tal como se definen esos términos en el presente documento. Una enfermedad o dolencia cuyos síntomas se suprimen o disminuyen al administrar un donante de nitroxilo es una enfermedad o dolencia sensible a la terapia con nitroxilo. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o dolencias que son sensibles a la terapia con nitroxilo incluyen las obstrucciones coronarias, arteriopatía coronaria (EAC), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, tensión arterial alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, insuficiencia cardíaca diastólica, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, cardiopatía valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca, incluyendo, aunque no de forma limitativa la insuficiencia cardíaca congestiva tal como insuficiencia cardíaca congestiva aguda e insuficiencia cardíaca descompensada aguda. Se pretenden también otras enfermedades o dolencias cardiovasculares, como son las enfermedades o dolencias que implica la lesión por reperfusión posterior a isquemia. El cáncer, es otro ejemplo de enfermedad o dolencia que es sensible a la terapia con nitroxilo.
- 40 "Hipertensión pulmonar" o "PH" se refiere a una dolencia en la que la tensión arterial pulmonar es elevada. La definición hemodinámica actual de PH es la tensión arterial pulmonar media (MPAP) en reposo mayor que o igual a 25 mmHg.² Los ejemplos de PH incluyen, aunque no de forma limitativa, las dolencias relacionadas en la clasificación actualizada de PH (Tabla 1).³
- 45 ² Badesch D. *et al.* Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Supl.): S55-S66.
³ Simonneau G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Supl): S43-S54.

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

1. Hipertensión arterial pulmonar (PAH)

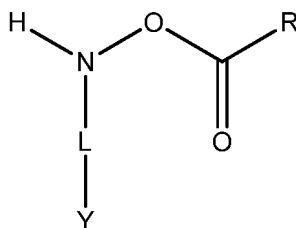
- 1.1. PAH idiopática
- 1.2. Heredada
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocido
- 1.3. Inducida por fármaco y toxina
- 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas

- 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - 1'. Enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH)
- 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
- 3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con modelos mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a altitudes altas
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
- 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH)
- 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no establecidos
 - 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 del tiroides
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.

La invención se refiere a ciertos compuestos derivados de N-aciloxisulfonamida, a métodos para usar tales compuestos, y a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden tales compuestos. En particular, la presente invención proporciona las realizaciones siguientes [1] a [10].

5

[1] Un compuesto de fórmula (I)



(I)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi, -NR³R⁴ o -N(OR³)R⁴, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

15

R³ y R⁴ son independientemente alquilo, heterocicloalquilo o arilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

L es SO₂,

20

Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W, y

W es halo, -OH, -CN, -NO₂, -COR¹, -COOR¹, -CONR¹R², -CH(C(O)R¹)₂, -SO₂R¹ o -COX, en donde X es halo y R¹ y R² son independientemente alquilo o arilo, o R¹ y R² se toman juntos para formar a cicloalquilo o

heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

y en donde los sustituyentes que pueden estar presentes cuando los grupos anteriores incluyen dichos uno o más sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan entre halo, 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 donde alquilo, alquenilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo, tioxo o imino:

dicho compuesto, sal, hidrato, o solvato para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedades cardiovasculares, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedad cancerosa e hipertensión pulmonar.

[2] El compuesto, sal, hidrato o solvato de [1] para uso como se define en [1] en donde W es cloro, bromo o -SO₂R¹.

[3] El compuesto, sal, hidrato o solvato de [1] para un uso como se define en [1], en donde R es alquilo o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halos.

[4] El compuesto, sal, hidrato o solvato de [1] para un uso como se define en [1], compuesto que se selecciona entre:

N-acetiloxi-bencenosulfonamida:

N-benzoiloxi-bencenosulfonamida:

N-(trifluoroacetiloxi)-bencenosulfonamida;

N-(acetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida:

N-acetiloxi-2,6-diclorobencenosulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

[5] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de una cualquiera de [1] a [4] para un uso como se define en [1], en donde la enfermedad o afección es una enfermedad cardiovascular.

[6] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de [5] para un uso como se define en [5], en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

[7] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de [6] para un uso como se define en [6], en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda o insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

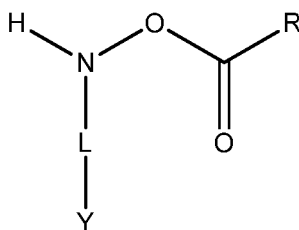
[8] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de una cualquiera de [1] a [4] para un uso como se define en [1], en donde la enfermedad o afección es isquemia o lesión por reperusión.

[9] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de una cualquiera de [1] a [4] para un uso como se define en [1], en donde la enfermedad o afección es una enfermedad cancerosa.

[10] Un compuesto, sal, hidrato o solvato de una cualquiera de [1] a [4] para un uso como se define en [1], en donde la enfermedad o afección es hipertensión pulmonar.

Compuestos

El compuesto, sal, hidrato o solvato para uso en la invención es un compuesto de fórmula (I)

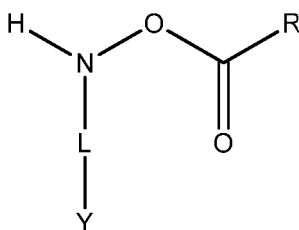


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

- 5 R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi, $-NR^3R^4$ o $-N(OR^3)R^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
- 10 R^3 y R^4 son independientemente alquilo, heterocicloalquilo o arilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
- L es SO_2 ,
Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W, y
- 15 W es halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^1$, $-COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-CH(C(O)R^1)_2$, $-SO_2R^1$ o $-COX$, en donde X es halo y R^1 y R^2 son independientemente alquilo o arilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar a cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
- 20 y en donde los sustituyentes que pueden estar presentes cuando los grupos anteriores incluyen dichos uno o más sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan entre halo, 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 donde alquilo, alquenilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo, tio, o imino.
- 25

Se divulgan también en el presente documento, con fines de referencia, un compuesto de fórmula (I')



(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

- 35 L es un enlace, $-SO_2-$ o $-O-$;
- Y es W, alquilo o arilo, en donde dicho alquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W;
- 40 W es halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^1$, $-COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-CH(C(O)R^1)_2$, $-SO_2R^1$ o $-COX$, en donde X es halo, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo o arilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi, $-NR^3R^4$ o $-N(OR^3)R^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes; y

- 5 R^3 y R^4 son independientemente alquilo, heterocicloalquilo o arilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

En algunos aspectos de fórmula (I'):

- 10 L es un enlace, $-SO_2-$ o $-O-$;

Y es W, alquilo o arilo, en donde dicho alquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W;

- 15 W es halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^1$, $-COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-CH(C(O)R^1)_2$, $-SO_2R^1$ o $-COX$, en donde X es halo, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo o arilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

- 20 R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi o $-NR^3R^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes; y

R^3 y R^4 son independientemente alquilo o arilo.

- 25 En algunos aspectos, cuando L es $-SO_2-$ y R es metilo, entonces Y no es fenilo; y cuando W es $-OH$, entonces L es un enlace.

- 30 Incluido en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente se encuentran los siguientes aspectos adicionales que se pueden combinar en cualquier variación.

En algunos aspectos, L es $-SO_2-$.

- 35 En algunos aspectos, Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

En algunos aspectos, Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

- 40 En algunos aspectos, Y es fenilo y dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

En algunos aspectos, W es halo o $-SO_2$.

- 45 En algunos aspectos, W es cloro, bromo o $-SO_2$.

En algunos aspectos, R es hidrógeno, alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi, benciloxi, $-NR^3R^4$ o $-N(OR^3)R^4$, en donde dicho alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo, trihalometilo, alquilo, hidroxilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)OR^{13}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)R^{11}$, $-O(CH_2)_nOR^{11}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, heterocicloalquilalcoxi sustituido con $C(O)R^{11}$, y alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi o con $-O(CH_2)_nOR^{11}$.

- 50 En algunos aspectos, R es hidrógeno, alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi, benciloxi o $-NR^3R^4$, en donde dicho alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo y trihalometilo.

- 55 En algunos aspectos, R es hidrógeno, alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi, benciloxi o $-NR^3R^4$, en donde dicho alquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo y trihalometilo.

En algunos aspectos, R es alquilo o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halos.

- 60 En algunos aspectos, Y es alquilo y dicho alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W.

En algunos aspectos, Y es alquilo y dicho alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halos.

5 En algunos aspectos, R es alquilo o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo, trihalometilo, -OC(O)R¹¹, y heteroarilo opcionalmente sustituido con oxo o fenilo.

10 En algunos aspectos, R es alquilo o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo y trihalometilo.

En algunos aspectos, Y es fenilo sustituido con halo y -CONR¹R².

En algunos aspectos, R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo.

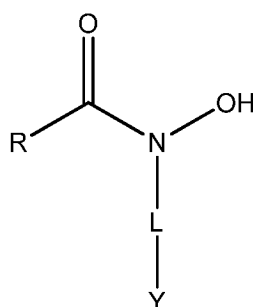
15 En algunos aspectos, R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes.

En algunos aspectos, R¹ y R² se toman juntos para formar un heterocicloalquilo.

20 En algunos aspectos, R¹ y R² se toman juntos para formar un heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes.

En algunos aspectos, R³ y R⁴ son alquilo, heterocicloalquilo o arilo, en donde dicho alquilo heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con carboxi, alcoxi, heteroarilo y oxo.

25 Se divulgan también en el presente documento, con fines de referencia, un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

30 L es un enlace, -SO₂- o -O-;

Y es W, alquilo o arilo, en donde dicho alquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W;

35 W es halo, -OH, -CN, -NO₂, -COR¹, -COOR¹, -CONR¹R², -CH(C(O)R¹)₂, -SO₂R¹ o -COX, en donde X es halo, R¹ y R² son independientemente alquilo o arilo, o R¹ y R² se toman juntos para formar un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

40 R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi o -NR³R⁴, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes; y

45 R³ y R⁴ son independientemente alquilo o arilo.

En algunos aspectos, cuando W es -OH, entonces L es un enlace.

50 Incluido en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente se encuentran los siguientes aspectos adicionales que se pueden combinar en cualquier variación.

En algunos aspectos, L es -SO₂-.

En algunos aspectos, Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

- 5 En algunos aspectos, Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

En algunos aspectos, Y es fenilo y dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de W.

10

En algunos aspectos, W es halo o $-\text{SO}_2$.

En algunos aspectos, W es cloro, bromo o $-\text{SO}_2$.

- 15 En algunos aspectos, R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi, benciloxi o $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo y trihalometilo.

- 20 En algunos aspectos, R es alquilo, heterocicloalquilo o fenilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halos.

En algunos aspectos, Y es alquilo y dicho alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W.

- 25 En algunos aspectos, Y es alquilo y dicho alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halos.

En algunos aspectos, R es alquilo, heterocicloalquilo o fenilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, alquilsulfonilo y trihalometilo.

30

En algunos aspectos, Y es fenilo sustituido con halo y $-\text{CONR}^1\text{R}^2$.

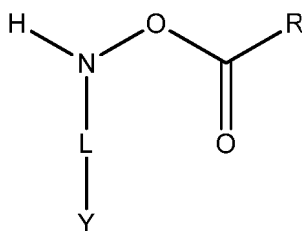
En algunos aspectos, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo.

- 35 En algunos aspectos, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes.

En algunos aspectos, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo.

- 40 En algunos aspectos, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes.

Se divulgan también en el presente documento, con fines de referencia, es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

45

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

L es un enlace, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{O}-$;

50

Y es un heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W;

W es halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^1$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$ o $-\text{COX}$, en donde X es halo, y

R^1 y R^2 son independientemente alquilo o arilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

5 R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi o $-NR^3R^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes; y

R^3 y R^4 son independientemente alquilo o arilo.

10 En algunos aspectos, L es $-SO_2-$.

En algunos aspectos, Y es heteroarilo sin sustituir.

15 En algunos aspectos, Y es tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo o benzofuranilo.

En algunos aspectos, Y es heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

20 En algunos aspectos, Y es tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo o benzofuranilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

En algunos aspectos, Y es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

25 En algunos aspectos, Y es benzofuranilo.

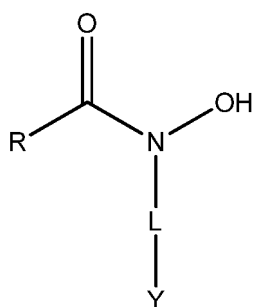
En algunos aspectos, Y es piridilo.

En algunos aspectos, W es halo.

30 En algunos aspectos, W es cloro o bromo.

En algunos aspectos, R es alquilo.

35 Se divulgan también en el presente documento, con fines de referencia, un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo en donde:

40 L es un enlace, $-SO_2-$ o $-O-$;

Y es un heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W;

45 W es halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^1$, $-COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$, $-SO_2R^1$ o $-COX$, en donde X es halo, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo o arilo, o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;

50

R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi o $-NR^3R^4$, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes; y

5 R^3 y R^4 son independientemente alquilo o arilo.

En algunos aspectos, L es $-SO_2-$.

En algunos aspectos, Y es heteroarilo sin sustituir.

10 En algunos aspectos, Y es heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

15 En algunos aspectos, Y es tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo o benzofuranilo.

En algunos aspectos, Y es tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo o benzofuranilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

20 En algunos aspectos, Y es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de W.

En algunos aspectos, Y es benzofuranilo.

En algunos aspectos, Y es piridilo.

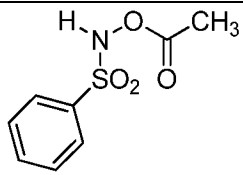
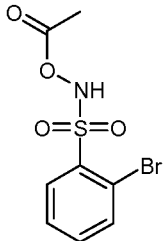
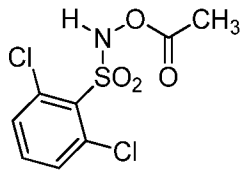
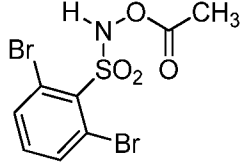
25 En algunos aspectos, W es halo.

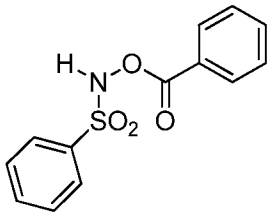
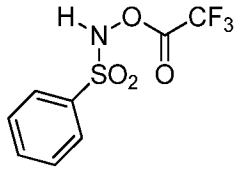
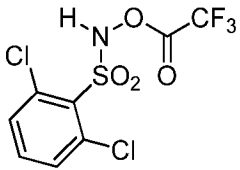
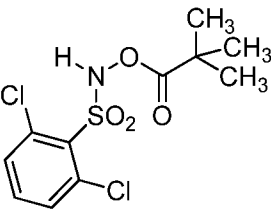
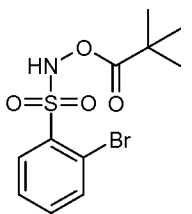
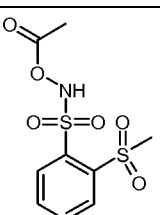
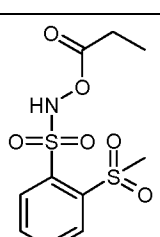
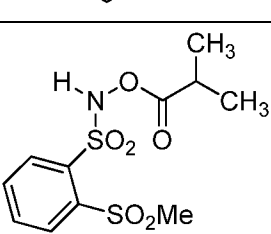
En algunos aspectos, W es cloro o bromo.

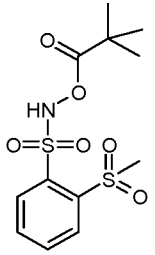
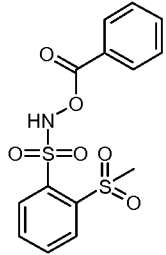
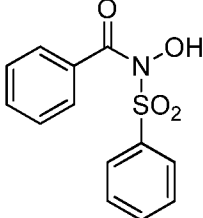
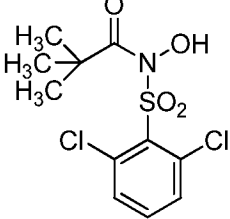
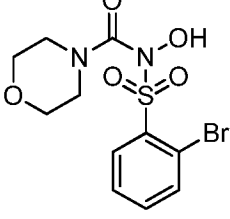
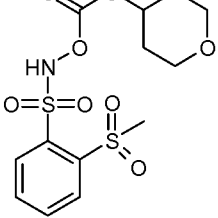
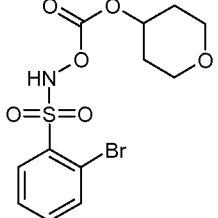
En algunos aspectos, R es alquilo.

30 Los compuestos representativos de las fórmulas (I), (I'), (II), (Ia) y (IIa) incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos (Tabla 2). Los compuestos marcados con un "*" se incluyen para fines de referencia.

Tabla 2. Los compuestos representativos de las fórmulas (I), (I'), (II), (Ia) y (IIa):

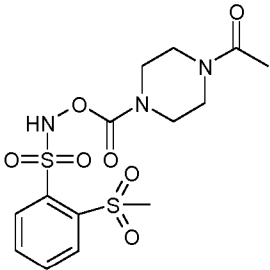
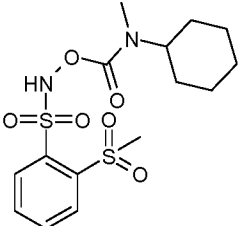
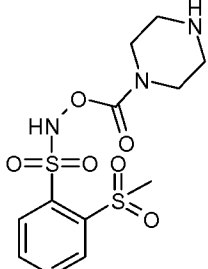
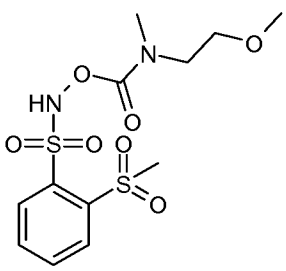
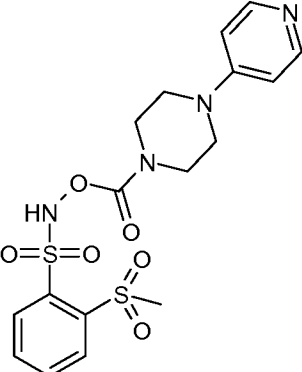
Compuesto n.º:	Nombre	Estructura
1	N-acetiloxi-bencenosulfonamida	
2	N-(acetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida	
3	N-acetiloxi-2,6-diclorobencenosulfonamida	
4	N-acetiloxi-2,6-dibromobencenosulfonamida	

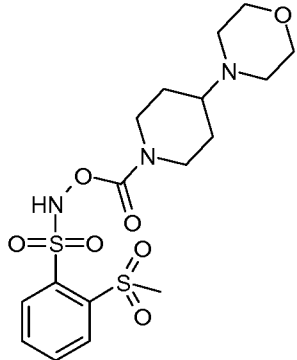
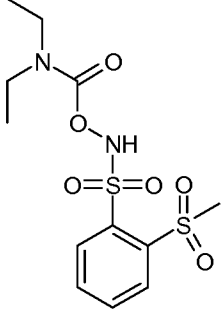
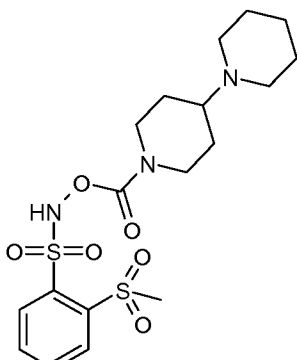
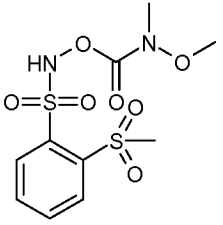
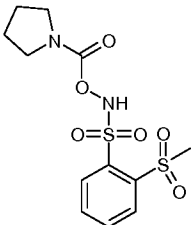
5	<i>N</i> -benzoiloxi-bencenosulfonamida	
6	<i>N</i> -(trifluoroacetiloxi)-bencenosulfonamida	
7	<i>N</i> -(trifluoroacetiloxi)-2,6-diclorobencenosulfonamida	
8	<i>N</i> -(trimetilacetiloxi)-2,6-diclorobencenosulfonamida	
9	<i>N</i> -(trimetilacetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida	
10	<i>N</i> -(acetiloxi)-2-(metilsulfonyl)benceno-sulfonamida	
11	2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -(propanoiloxi)bencenosulfonamida	
12	<i>N</i> -[(2-metilpropanoil)oxi]-2-(metilsulfonyl)benceno-sulfonamida	

13	<i>N</i> -[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-(metilsulfonyl)benceno-sulfonamida	
14	2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[(fenilcarbonil)oxi]benceno-sulfonamida	
15*	<i>N</i> -hidroxi- <i>N</i> -benzoil-bencenosulfonamida	
16*	<i>N</i> -hidroxi- <i>N</i> -trimetilacetil-2,6-diclorobencenosulfonamida	
17*	<i>N</i> -[(2-bromofenil)sulfonyl]- <i>N</i> -hidroximorfolin-4-carboxamida	
18	carbonato de (2-metanosulfonylbenceno)-sulfonamido-oxan-4-ilo	
19	carbonato de (2-bromobenceno)sulfonamido-oxan-4-ilo	

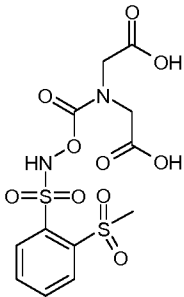
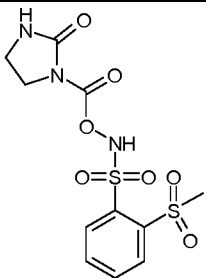
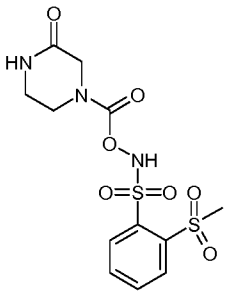
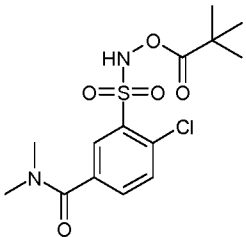
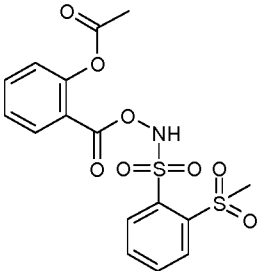
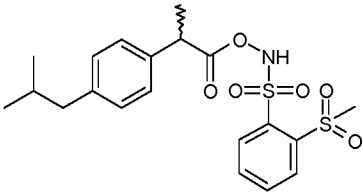
20	carbonato de (1-acetilpiperidin-4-il)(2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
21	2-metanosulfonil- <i>N</i> -[(metoxicarbonil)oxi]benceno-1-sulfonamida	
22	2-metanosulfonil- <i>N</i> -{[(2-metoxietoxi)carbonil]oxi} - benceno-1-sulfonamida	
23	2-metanosulfonil- <i>N</i> -{[2-(2-metoxietoxi)etoxi]carbonil} - oxi]benceno-1-sulfonamida	
24	(4 <i>S</i>)-4-[[[(2-metanosulfonil-benceno)sulfonamidooxi]carbonil]oxi]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano	
25	<i>N</i> -{[(1,3-dietoxipropa <i>N</i> -2il)oxi]carbonil]oxi}-2-metano sulfonilbenceno-1-sulfonamida	

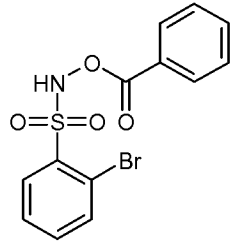
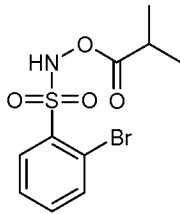
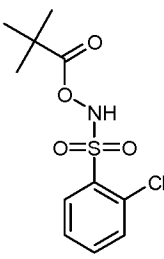
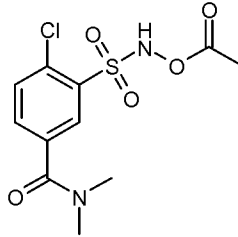
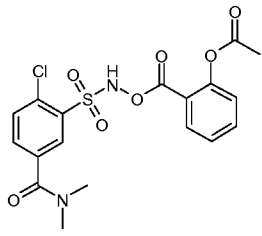
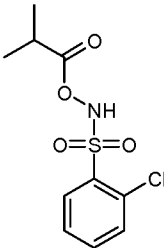
26	3-({[(2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamidooxi] carbonil}oxi)propano-1,2-diol	
27	4-({[(2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamidooxi] carbonil}oxi)-butan-1-ol	
28	2-({[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi] carbonil}oxi)etan-1-ol	
29	<i>N,N</i> -dimetilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
30	<i>N,N</i> -dimetilcarbamato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
31	morfolin-4-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	

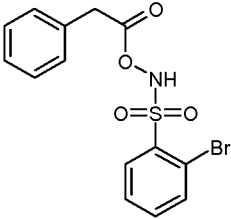
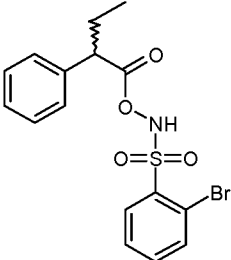
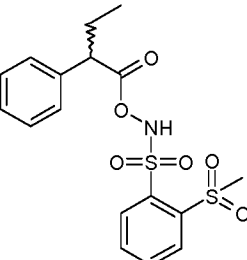
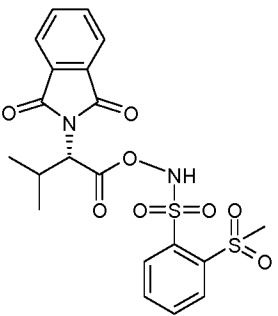
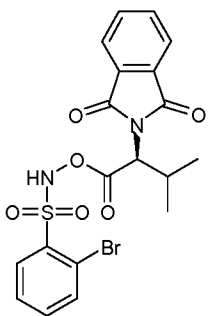
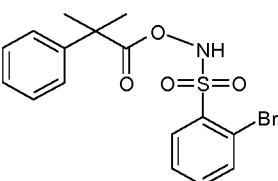
32	4-acetilpiperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
33	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
34	piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
35	<i>N</i> -(2-metoxietil)- <i>N</i> -metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
36	4-(piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	

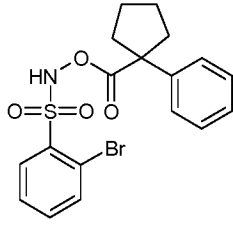
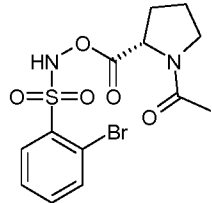
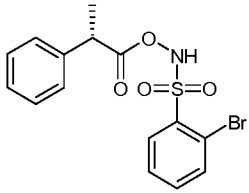
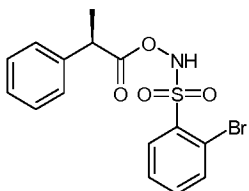
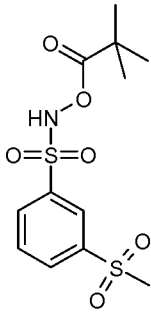
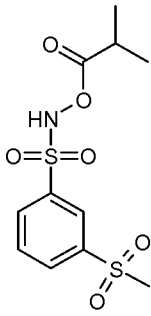
37	4-(morfolin-4-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
38	<i>N,N</i> -dietilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
39	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
40	<i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
41	pirrolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	

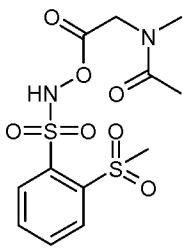
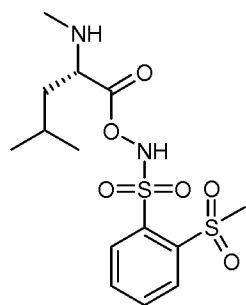
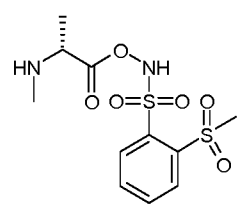
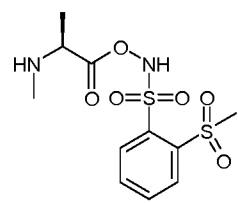
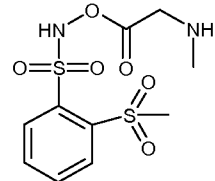
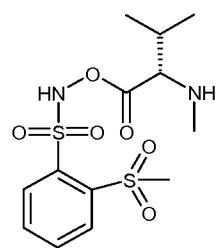
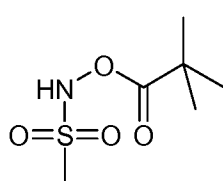
42	ácido 2-[(carboximetil){[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi]carbonil}]amino]acético	
43	4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
44	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil}carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
45	ácido 2-({[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi]carbonil}(metil)-amino)acético	
46	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	

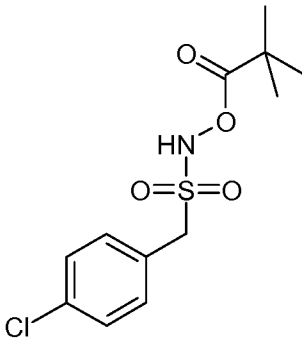
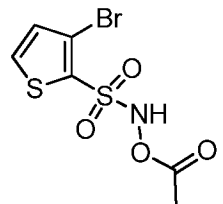
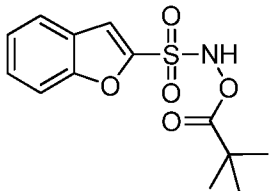
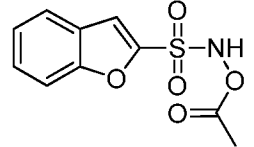
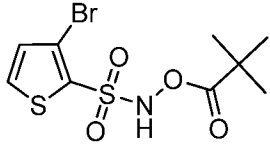
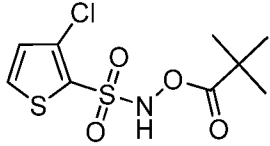
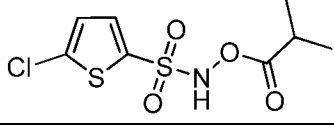
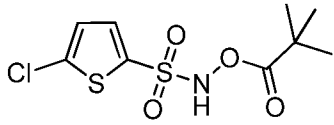
47	ácido 2-[(carboximetil)([(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]oxi)carbonil]amino]acético	
48	2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
49	3-oxopiperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
50	[2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]-sulfonamido-2,2-dimetilpropanoato	
51	sulfonamido 2-(acetiloxi)benzoato de (2-metanosulfonilbenceno)	
52	sulfonamido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)	

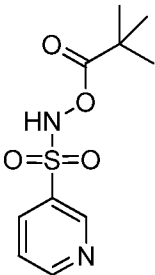
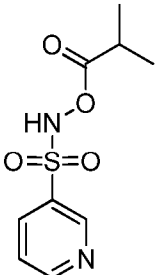
53	benzoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
54	2-metilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
55	2,2-dimetilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido	
56	acetato de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]-sulfonamido	
57	2-(acetiloxi)benzoato de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]-sulfonamido	
58	2-metilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido	

59	2-fenilacetato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
60	2-fenilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
61	2-fenilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
62	(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido	
63	(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
64	2-metil-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	

65	1-fenilciclopentano-1-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
66	1-acetilpirrolidin-2-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
67	(2S)-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
68	(2R)-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido	
69	2,2-dimetilpropanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido	
70	2-metilpropanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido	

71	2-(<i>N</i> -metilacetamido)acetato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido	
72	(2 <i>S</i>)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido	
73	propanoato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido (2 <i>R</i>)-2-(metilamino)	
74	propanoato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido (2 <i>S</i>)-2-(metilamino)	
75	2-(metilamino)acetato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
76	(2 <i>S</i>)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de (2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido	
77*	2,2-dimetilpropanoato de metanosulfonamido	

78*	2,2-dimetilpropanoato de [(4-clorofenil)metano]-sulfonamido	
79*	N-(acetiloxi)-3-bromotiofeno-2-sulfonamida	
80*	2,2-dimetilpropanoato de 1-benzofuran-2-sulfonamido	
81*	acetato de 1-benzofuran-2-sulfonamido	
82*	2,2-dimetilpropanoato de 3-bromotiofeno-2-sulfonamido	
83*	2,2-dimetilpropanoato de 3-clorotiofeno-2-sulfonamido	
84*	2-metilpropanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido	
85*	2,2-dimetilpropanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido	

86*	2,2-dimetilpropanoato de piridin-3-sulfonamido	
87*	2-metilpropanoato de piridin-3-sulfonamido	

En algunas realizaciones, el compuesto para uso en la invención dona nitroxilo en condiciones fisiológicas.

Para todos los compuestos divulgados en el presente documento, cuando sea aplicable debido a la presencia de un estereocentro, el compuesto pretende abarcar todos los estereoisómeros posibles del compuesto representado o descrito. Las composiciones para uso en la invención incluyen aquellas que comprenden un compuesto con al menos un estereocentro, e incluyen mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereoisómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento de la misma manera que si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente. Los compuestos en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación de enlaces está restringida alrededor de ese enlace en particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros cis/trans y E/Z también se incluyen expresamente en la presente divulgación. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la descripción incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un compuesto sustancialmente puro. "Sustancialmente puro" se refiere a una preparación del compuesto que no contiene más del 25 % de impureza (por ejemplo, en % en peso), cuya impureza puede ser otro compuesto en conjunto o una forma diferente del compuesto (por ejemplo, una sal o isómero diferente). El porcentaje de pureza puede evaluarse mediante métodos conocidos en la técnica. En algunos aspectos, se proporciona una preparación de compuesto sustancialmente puro cuando la preparación no contiene más del 15 % de impureza. En algunos aspectos, se proporciona una preparación de compuesto sustancialmente puro cuando la preparación no contiene más del 10 % de impureza. En algunos aspectos, se proporciona una preparación de compuesto sustancialmente puro cuando la preparación no contiene más del 5 % de impureza. En algunos aspectos, se proporciona una preparación de compuesto sustancialmente puro cuando la preparación no contiene más del 3 % de impureza. En algunos aspectos, se proporciona una preparación de compuesto sustancialmente puro cuando la preparación no contiene más del 1 % de impureza.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un compuesto en forma purificada y/o aislada, por ejemplo, siguiendo cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, recristalización u otras técnicas de purificación. Cuando se indican estereoisómeros particulares de los compuestos descritos en el presente documento, tales estereoisómeros pueden estar sustancialmente libres de otros estereoisómeros.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona determinados compuestos, sales, solvatos e hidratos para su uso en el tratamiento de determinadas enfermedades o dolencias.

Por tanto, en algunos aspectos, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los descritos anteriormente, tales como

vehículos, agentes tensioactivos, agentes espesantes o emulsionantes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, solubilizantes, colorantes, agentes aromatizantes, recubrimientos, agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos y combinaciones de los mismos. La selección y uso de excipientes farmacéuticamente aceptables se enseñan en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Ed. (Lippincott Williams y Wilkins 2005), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica), pastillas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, pulverizadores bucales, trociscos, pastillas, aglomerados, 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, ungüento, parche, apósito o pulverizador aplicado a la piel; (4) intravaginal o intrarrectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) administración sublingual; (6) ocular; (7) transdérmica; u (8) nasal. Las composiciones farmacéuticas pueden ser de liberación inmediata, sostenida o controlada.

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración oral. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración intravenosa. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración mediante inhalación.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse como cualquier forma farmacéutica adecuada, tales como cápsulas, sobrecitos, comprimidos; polvo, gránulos, solución, suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, liposomas y bolos.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclado de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los métodos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los agentes terapéuticos en el presente documento y otros compuestos conocidos en la materia, se conocen en la técnica y se describen en las patentes de los Estados Unidos presentadas, algunas de las cuales incluyen, aunque no de forma limitativa, las patentes de Estados Unidos n.º 4.369.174 y 4.842.866 y las referencias citadas en las mismas. Se pueden usar revestimientos para la administración de compuestos en el intestino (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 6.638.534, 5.217.720 and 6.569.457, y las referencias citadas en las anteriores). Un técnico experto reconocerá que además de comprimidos, pueden formularse otras formas farmacéuticas para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo. Tales formas farmacéuticas incluyen, aunque no de forma limitativa, cápsulas, granulaciones y cápsulas de gel.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen, aunque no de forma limitativa, pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, tales como sacarosa, goma arábiga y tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base aromatizada o en una base inerte, tal como gelatina y glicerina.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, aunque no de forma limitativa, soluciones para inyecciones estériles acuosas y no acuosas que contienen, por ejemplo, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que contienen, por ejemplo, agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del transportador líquido estéril, tal como agua, inmediatamente antes de su uso. En algunos aspectos, la composición acuosa es ácida, teniendo un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.

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

Métodos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para modular (tal como aumentar o reducir) *in vivo* los niveles de nitroxilo, que comprende administrar un individuo que lo necesita un compuesto o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunos aspectos, el individuo es sospechoso de

tener, o está en riesgo de tener o desarrollar una enfermedad o dolencia que es sensible a la terapia con nitroxilo.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia, que comprende la administración a un individuo (incluyendo un individuo al que se ha identificado en necesidad de dicho tratamiento, prevención o retraso) una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento. La identificación de un individuo que lo puede ser según el criterio de un médico, personal clínico, personas de respuesta ante emergencias y otros profesionales sanitarios y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante un método de ensayo o diagnóstico).

Las enfermedades o dolencias concretas abarcadas por los métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades cardiovasculares, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedades cancerosas, hipertensión pulmonar y dolencias sensibles a la terapia con nitroxilo.

Enfermedades cardiovasculares

La invención proporciona determinados compuestos, sales, hidratos y solvatos para su uso en el tratamiento, entre otros, de las enfermedades cardiovasculares.

Por tanto, en algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento a un individuo que lo necesita.

Los ejemplos enfermedades cardiovasculares incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades cardiovasculares que son sensibles a la terapia con nitroxilo, obstrucciones coronarias, arteriopatía coronaria (EAC), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, tensión arterial alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, cardiopatía valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda e hipertrofia cardíaca.

En algunos aspectos, el individuo está experimentando insuficiencia cardíaca. En algunos aspectos, el individuo está experimentando insuficiencia cardíaca y/o experimenta tratamiento con un inótropo positivo. En algunos aspectos, el individuo está experimentando insuficiencia cardíaca y/o experimenta tratamiento con antagonista del receptor *beta* adrenérgico (también denominado en el presente documento antagonista *beta* o *beta*-bloqueante). Un *beta*-antagonista incluye cualquier compuesto que actúa eficazmente como un antagonista de receptores *beta*-adrenérgicos en un individuo, y proporciona resultados terapéuticos o farmacéuticos deseados, tales como tono vascular disminuido y/o frecuencia cardíaca. Un individuo que está experimentando tratamiento con un *beta*-antagonista es cualquier individuo al cual se ha administrado un *beta*-antagonista, y en el cual el *beta*-antagonista continúa actuando como un antagonista en los receptores *beta*-adrenérgicos del individuo. Ejemplos de *beta*-antagonistas incluyen, aunque no de forma limitativa, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol y carvedilol.

En algunos aspectos, el individuo está experimentando insuficiencia cardíaca y/o experimentando tratamiento con un agonista del receptor *beta*-adrenérgico (denominado también en el presente documento *beta*-agonista). Los ejemplos de *beta*-agonistas incluyen, aunque no de forma limitativa, dopamina, dobutamina, isoproterenol, y los análogos y derivados de dichos compuestos.

La determinación de si un individuo está experimentando tratamiento con un inótropo positivo, un *beta*-antagonista o un *beta*-agonista puede realizarse mediante el examen de los antecedentes médicos del individuo, o la selección del individuo para la presencia de dichos agentes mediante ensayos químicos, tales como cromatografía líquida de alta velocidad, como se describe en Thevis *et al.*, *Biomed. Chromatogr.* 2001, 15, 393-402.

En algunos aspectos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de al menos un inótropo positivo diferente al del individuo. En algunos aspectos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un *beta*-antagonista al individuo. En algunos aspectos, el método comprende además administrar además una cantidad eficaz de un *beta*-agonista al individuo.

En algunos aspectos, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede ser de cualquier tipo o forma, incluyendo cualquiera de las insuficiencias cardíacas descritas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de insuficiencia cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca de fase temprana, insuficiencia cardíaca de clase I, insuficiencia cardíaca de clase II, insuficiencia cardíaca de clase III o insuficiencia cardíaca de clase IV, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e insuficiencia cardíaca congestiva aguda.

En algunos aspectos, la enfermedad cardiovascular es ICC, y el método comprende además administrar una cantidad eficaz de al menos de al menos un agente inótropo positivo diferente al individuo. En algunos aspectos, el

individuo está experimentando insuficiencia cardíaca. En algunas realizaciones, el al menos un inótrope positivo diferente es un agonista *beta*-adrenérgico. En algunas realizaciones, el agonista *beta*-adrenérgico es dobutamina.

Lesión por reperfusión posterior a isquemia

5 La invención proporciona determinados compuestos, sales, hidratos y solvatos para su uso en el tratamiento, entre otros, isquemia o reperfusión.

10 Por tanto, en algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una lesión por isquemia o reperfusión, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento a un sujeto que lo necesita.

15 En algunos aspectos, el método es para prevenir la lesión por isquemia o por reperfusión. En algunos aspectos, el compuesto o composición farmacéutica se administra antes de la aparición de la isquemia. En algunos aspectos, la composición farmacéutica se administra antes de los procedimientos en los que puede aparecer isquemia de miocardio, por ejemplo, una angioplastia o cirugía, tal como una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra tras la isquemia pero antes de la reperfusión. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra tras la isquemia y la reperfusión.

20 En algunos aspectos, el sujeto es un individuo. En algunos aspectos, el sujeto es un individuo en riesgo de un evento isquémico. En algunos aspectos, el individuo está en riesgo de un futuro evento isquémico, pero no tiene evidencia presente de isquemia. La determinación de si un individuo se encuentra en riesgo de padecer un evento isquémico puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como mediante el examen del individuo o los antecedentes médicos del individuo. En algunos aspectos, el individuo había tenido un evento isquémico previo. Por tanto, el individuo puede estar en riesgo de padecer un primer o posterior evento isquémico. Los ejemplos de individuos en riesgo de un evento isquémico incluyen individuos con hipercolesterolemia conocida, Los cambios del ECG asociados con isquemia (por ejemplo, ondas T en su máximo o invertidas o elevaciones o depresión de segmentos ST en un contexto clínico adecuado), ECG anómalo no asociado con isquemia activa, CKMB elevado, indicios clínicos de isquemia (por ejemplo, dolor de aplastamiento subesternal en el pecho o dolor de brazo, dificultad para respirar y/o diaforesis), antecedentes previos de infarto de miocardio, elevado colesterol en suero, estilo de vida sedentario, indicios angiográficos de obstrucción parcial de arteria coronaria, indicios ecocardiográficos de daño de miocardio y cualquier otro indicio de riesgo de padecer un evento isquémico en el futuro. Los ejemplos de eventos isquémicos incluyen, aunque no de forma limitativa, infarto de miocardio (IM) e isquemia neurovascular, tal como un accidente cerebrovascular CVA).

40 En algunos aspectos, el sujeto es un órgano que se va a trasplantar. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administrar antes de la reperfusión del órgano en un receptor trasplantado. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra antes de la extracción del órgano del donante, por ejemplo, a través de cánulas de perfusión usadas en el proceso de extracción del órgano. Si el donante del órgano es un donante vivo, por ejemplo un donante de riñón, el compuesto o la composición farmacéutica puede administrarse al donante del órgano. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra almacenando el órgano en una solución que comprende el compuesto o la composición farmacéutica. Por ejemplo, el compuesto o la composición farmacéutica puede incluirse en la solución de conservación del órgano, tal como la solución "UW" de la Universidad de Wisconsin, que es una solución que comprende hidroxietilalmidón sustancialmente libre de etilenglicol, etilenclorohidrina y acetona (véase, la patente de Estados Unidos n.º 4.798.824). En algunos aspectos, la cantidad del compuesto o la composición farmacéutica es tal que la lesión de isquemia o reperfusión a los tejidos del órgano se ve reducida después de la reperfusión en el receptor del órgano trasplantado. En algunos aspectos, el método reduce la necrosis de tejidos (el tamaño del infarto) en los tejidos en riesgo.

55 La lesión de isquemia o reperfusión puede dañar tejidos distintos de los del miocardio y la divulgación abarca métodos de tratamiento o prevención de tal daño. En algunos aspectos, la lesión de isquemia o reperfusión no es de miocardio. En algunos aspectos, el método reduce la lesión de isquemia o reperfusión en el tejido del cerebro, el hígado, intestino, riñón, intestino grueso o cualquier parte del cuerpo distinta al miocardio. En algunos aspectos, el individuo está en riesgo de padecer dicha lesión. La selección de una persona en riesgo de una isquemia no de miocardio podría incluir la determinación de los indicadores usados para evaluar el riesgo de isquemia de miocardio. Sin embargo, otros factores pueden indicar un riesgo de isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes de cirugía a menudo experimentan isquemia relacionada con la cirugía. Por tanto, los pacientes que tienen programada una cirugía podrían considerarse en riesgo de padecer un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para un ictus (o un subconjunto de estos factores de riesgo) podrían demostrar el riesgo de un individuo de padecer isquemia del tejido cerebral: hipertensión, tabaquismo, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquémico transitorio, fibrilación auricular, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio pasado, disfunción ventricular izquierda con trombo mural y estenosis mitral. Ingall, *Postgrad. Med.* 2000, 107(6), 34-50. Además, las complicaciones de diarrea infecciosa no tratada en personas mayores puede incluir isquemia de miocardio, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie

et al., Gastroenterol. Clin. N. Am. 2001, 30(3), 625-635. Como alternativa, los individuos podrían seleccionarse basándose en los factores de riesgo de intestino isquémico, enfermedad renal o hepática. Por ejemplo, el tratamiento podría iniciarse en pacientes mayores que estén en riesgo de padecer episodios hipotensivos (tales como pérdida de sangre en la cirugía). Por tanto, los pacientes que presentan tal indicación podrían considerarse en riesgo de padecer un evento isquémico. En algunos aspectos, el individuo tiene una cualquiera o más de las dolencias enumeradas en el presente documento, tal como diabetes mellitus o hipertensión. Otras dolencias que pueden dar como resultado isquemia, tal como una malformación arteriovenosa cerebral, podrían demostrar el riesgo de un individuo de padecer un evento isquémico.

En algunos aspectos, el método comprende adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un compuesto donante de nitroxilo, tal como una sal de Angeli u otro compuesto descrito en el presente documento, un *beta*-bloqueante, un bloqueante de los canales de calcio, un agente antiplaquetario o cualquier otro agente terapéutico para reducir la lesión isquémica o para proteger el miocardio en el individuo.

Enfermedades cancerosas

La presente invención proporciona determinados compuestos, sales, hidratos y solvatos para su uso en el tratamiento, entre otros, de enfermedades cancerosas.

Por tanto, en algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad cancerosa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento a un individuo que lo necesita.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene una enfermedad cancerosa, por ejemplo, cáncer.

Los tipos de cáncer que pueden tratarse mediante los métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, cánceres de cabeza y cuello, que incluyen tumores de cabeza, cuello, cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivales, y paragangliomas; cánceres del árbol hepático y biliar, tales como carcinoma hepatocelular; cánceres intestinales, tales como cáncer colorrectal; cáncer de ovarios; cáncer de pulmón microcítico y no microcítico; sarcomas de cáncer de mama, tales como fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdomyosarcoma embrionario, leiomyosarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas; neoplasmas del sistema nervioso central, tales como el cáncer de cerebro; linfomas tales como linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes de linaje B, Linfoma de Burkitt, y linfoma de células grandes anaplásico de linfocitos T.

En algunos aspectos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente terapéutico adicional al individuo. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso o un agente citotóxico. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, antimetabolitos, escisores del ADN, reticuladores del ADN, intercaladores de ADN, aglutinantes de la ranura menor del ADN, enediinas, inhibidores de la proteína 90 de choque térmico, inhibidores de la histona deacetilasa, estabilizantes de los microtúbulos, análogos de nucleósidos (purina o pirimidina), inhibidores de la exportación nuclear, inhibidores de proteasomas, inhibidores de la topoisomerasa (I o II), inhibidores de la tirosina quinasa. Los agentes anticancerosos o citotóxicos específicos incluyen, por ejemplo, *beta*-lapachona, ansamitocina P3, auristatina, bicalutamida, bleomicina, bleomicina, bortezomib, busulfán, caliqueamicina, calistatina A, camptotecina, capecitabina, cisplatino, criptofinas, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, duocarmicina, dinemicina A, etopósido, floxuridina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gefitinib, gemcitabina, hidroxiurea, imatinib, interferones, interleucinas, irinotecán, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, espongistatinas, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), tiotepa, topotecán, tricotestina A, vinblastina, vincristina y vindesina.

Hipertensión pulmonar

La presente invención proporciona determinados compuestos, sales, hidratos y solvatos para su uso en el tratamiento, entre otros, hipertensión pulmonar.

Por tanto, en algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de hipertensión pulmonar, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento a un individuo que lo necesita. En algunos aspectos, la hipertensión pulmonar se selecciona entre las enfermedades y dolencias relacionadas anteriormente en la Tabla 1. En algunos aspectos, la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar (PAH). En algunos aspectos, la hipertensión pulmonar es hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda. En algunos aspectos, la enfermedad cardíaca izquierda es insuficiencia cardíaca izquierda. En algunos aspectos, la insuficiencia cardíaca izquierda es insuficiencia cardíaca sistólica. En algunos aspectos, la insuficiencia cardíaca izquierda es insuficiencia cardíaca diastólica. En algunos aspectos, la insuficiencia cardíaca izquierda es crónica o descompensada de forma aguda. En algunos aspectos, la hipertensión pulmonar es hipertensión pulmonar

tromboembólica crónica.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método de reducir la tensión arterial pulmonar media (MPAP), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesita. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 50 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 25 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta un 20 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta un 15 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta un 10 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce en hasta un 5 %. En algunos aspectos, la MPAP se reduce desde aproximadamente 12 a 16 mmHg. En algunos aspectos, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 15 mmHg.

Modos de administración, regímenes y niveles de dosificación

Cualquier régimen de administración bien conocido por los expertos en la materia para regular la temporalización y la secuencia de administración del fármaco se puede usar y repetirse según sea necesario para efectuar el tratamiento en los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto o la composición puede administrarse 1, 2, 3 o 4 veces al día, mediante una única dosis, múltiples dosis individuales o infusión continua.

el compuesto o la composición farmacéutica pueden administrarse antes, a sustancialmente el mismo tiempo con o después de la administración de un agente terapéutico adicional. El régimen de administración puede incluir el pretratamiento y/o la administración simultánea con el agente terapéutico adicional. En tal caso, el compuesto o la composición farmacéutica y el agente terapéutico adicional puede administrarse de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

Los ejemplos de regímenes de administración incluyen, sin limitación: la administración de cada compuesto, la composición farmacéutica y el agente terapéutico de manera secuencial; y

la administración simultánea de cada compuesto, composición farmacéutica y agente terapéutico de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, como en una única forma farmacéutica unitaria) o en múltiples, formas farmacéuticas unitarias separadas para cada compuesto, composición farmacéutica y agente terapéutico.

La administración del compuesto o composición farmacéutica puede ser mediante cualquier modo aceptado conocido por un experto en la materia, por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, vaginal, intraocular, intrapulmonar o mediante un depósito implantado. El término "parenteralmente" incluye sin limitación por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intraventricular, por vía intraesternal, por vía intracraneal, mediante inyección intraósea y mediante técnicas de infusión. La administración puede implicar la exposición sistémica o puede ser local, tal como cuando un compuesto o composición farmacéutica se administra en el sitio de interés. Se pueden usar diversas herramientas para administrar en el sitio de interés, tales como catéteres, trócares, proyectiles, geles plurónicos, vástagos, polímeros para liberación sostenida de fármacos u otros dispositivos que proporcionan el acceso interno. Donde el compuesto o la composición farmacéutica se administra a un órgano que se va a donar, dicho órgano puede ser bañado en un medio que contiene el compuesto o la composición farmacéutica. Como alternativa, el compuesto o la composición farmacéutica se puede pintar sobre el órgano, o se puede aplicar de una manera adecuada.

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 seleccionada, y la enfermedad concreta y el paciente que se está tratando. Por ejemplo, el nivel de dosificación adecuado puede variar dependiendo de la actividad, la tasa de excreción y la posible toxicidad del compuesto o la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente que se esté tratando; la frecuencia de administración; el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administre(n) simultáneamente; y el tipo y la gravedad de la dolencia.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un nivel de dosificación adecuado. En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,0001 a 4,0 gramos una vez al día (o múltiples dosis al día en dosis divididas) para adultos. Por tanto, en algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra a un intervalo de nivel de dosificación en el que el extremo inferior del intervalo es cualquier cantidad entre 0,1 mg/día y 400 mg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad entre 1 mg/día y 4000 mg/día por ejemplo, 5 mg/día y 100 mg/día, 150 mg/día y 500 mg/día). En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra en un intervalo de nivel de dosificación en el que el extremo inferior del intervalo es cualquier cantidad entre 0,1 mg/kg/día y 90 mg/kg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad entre 1 mg/kg/día y 100 mg/kg/día (por ejemplo 0,5 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, 5 mg/kg/día y 20 mg/kg/día).

En algunos aspectos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra a una dosis en base peso. En

algunos aspectos, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10.000 mg/kg/d. En algunos aspectos, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/d. En algunos aspectos, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/d. En algunos aspectos, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/d. En algunos aspectos, el nivel de dosificación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg/d. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación es inferior a aproximadamente 1 g/kg/d.

El nivel de dosificación puede ajustarse para la administración intravenosa. En tal caso, el compuesto o la composición farmacéutica puede administrarse en una cantidad de entre aproximadamente 01 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 0,05 µg/kg/min a aproximadamente 95 µg/kg/min, aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 90 µg/kg/min, aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 80 µg/kg/min, aproximadamente 10,0 µg/kg/min a aproximadamente 70 µg/kg/min, aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 60 µg/kg/min, aproximadamente 30 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 5 µg/kg/min, aproximadamente 70 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 80 µg/kg/min a aproximadamente 90 µg/kg/min.

El intervalo de dosificación puede ajustarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Para intervalos más largos de administración, pueden usarse formulaciones de depósito o de liberación prolongada.

Kits que comprenden los compuestos o composiciones farmacéuticas

La invención proporciona determinados compuestos, sales, hidratos y solvatos para su uso en el tratamiento de determinadas enfermedades o dolencias. Por tanto, en algunos aspectos, La divulgación proporciona un kit que comprende un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para usar el compuesto o composición farmacéutica. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, tal como en formato escrito o electrónico. En algunos aspectos, las instrucciones pueden ser instrucciones escritas. En algunos aspectos, las instrucciones están contenidas en un medio de almacenamiento electrónico (por ejemplo, un disquete magnético o un disco óptico). En algunos aspectos, las instrucciones incluyen información en relación al compuesto o composición farmacéutica y la forma de administración del compuesto o composición farmacéutica a un paciente. En algunos aspectos, las instrucciones se refieren a un método de uso descrito en el presente documento (por ejemplo, el tratamiento, prevención y/o retraso de la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia seleccionada de enfermedades cardiovasculares, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedades cancerosas, hipertensión pulmonar y dolencias sensible a la terapia con nitroxilo).

En algunos aspectos, El kit comprende además un envase adecuado. En el que el kit comprende más de un compuesto o composición farmacéutica, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden envasarse individualmente en recipientes separados o combinarse en un recipiente cuando la reactividad cruzada y vida útil lo permitan.

Excepto en los ejemplos operativos, o donde se indique lo contrario, se comprende que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y otros que se usan en la memoria descriptiva y reivindicaciones se entiende que están modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, dichos números y aproximaciones pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se han de obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo ordinarias.

Mientras que los intervalos y parámetros numéricos que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos de trabajo se presentan de la forma más precisa posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son necesariamente el resultado de la desviación estándar que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo.

Ejemplos

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

Métodos de síntesis generales

Todas las RMN se registraron en uno de los siguientes instrumentos; espectrómetro Bruker AVANCE 400 MHz, Bruker 250, 360 o 500 funcionando a temperatura ambiente de la sonda usando un cierre interno de deuterio. Los

desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) a una frecuencia más baja en relación con el tetrametilsilano (TMS). Se usan abreviaturas convencionales a lo largo de todo el documento (s: singlete; s a: singlete amplio; d: doblete; dd: doblete de dobletes; t: triplete; c: cuádruplete; quin: quintuplete; m: multiplete). Las constantes de acoplamiento se indican en Hercios (Hz).

EJEMPLO 1: Síntesis de los Compuestos 1-9

Se disuelve *N*-aciloxi-*terc*-butil-carbamato en tetrahidrofurano anhidro y se añaden 1,05 equivalentes de hidruro sódico. La solución se agita durante cinco minutos hasta que se completa el desprendimiento de gas. A esta solución, se le añaden 0,95 equivalentes de un cloruro de sulfonilo apropiado y se agitan hasta que se completa la reacción (como se indica mediante TLC). El disolvente se retira a presión reducida y el producto de *N*-sulfonil-*N*-aciloxi-*terc*-butil-carbamato en bruto se purifica por cromatografía en columna. A *N*-sulfonil-*N*-aciloxi-*terc*-butil-carbamato, se le añaden cinco equivalentes de anhídrido trifluoroacético, la mezcla se agita durante cinco minutos, y después se lavan varias veces con hexano. El producto *N*-aciloxisulfonamida resultante se purifica por cromatografía en columna.

Se prepara *N*-acetiloxi-bencenosulfonamida (1) de acuerdo con Smith, P. A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5731-5740.

N-acetiloxi-2-bromobencenosulfonamida (2). RMN ¹H (400 MHz, δ) 2,00 (3H, s), 7,52 (2H, m), 7,78 (1H, d), 8,16 (1H, d), 9,42 (1H, s a); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 18,08, 121,02, 127,93, 133,31, 134,83, 135,40, 135,69, 168,36; IR (KBr, cm⁻¹) 1798,5, 3170,5.

N-acetiloxi-2,6-diclorobencenosulfonamida (3). RMN ¹H (400 MHz, δ) 2,08 (3H, s), 7,46 (1H, t), 7,53 (2H, d), 9,52 (1H, s a); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 18,00, 132,00, 131,75, 134,22, 136,75, 168,48; IR (KBr, cm⁻¹) 1812,9, 3221,8.

N-acetiloxi-2,6-dibromobencenosulfonamida (4). RMN ¹H (400 MHz, δ) 2,10 (3H, s), 7,27 (1H, t), 7,84 (2H, d), 9,64 (1H, s a); IR (KBr, cm⁻¹) 1803,3, 3235,4.

N-benzoiloxi-bencenosulfonamida (5). RMN ¹H (400 MHz, δ) 7,43-7,51 (4H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,89-7,97 (4H, m), 9,27 (1H, s); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 125,67, 128,78, 128,86, 129,34, 129,72, 134,55, 134,68, 135,27, 164,98; IR (KBr, cm⁻¹) 1747,7, 3166,0.

N-(trifluoroacetiloxi)-bencenosulfonamida (6). RMN ¹H (400 MHz, δ) 7,63 (2H, m), 7,75 (1H, t), 7,97 (2H, d), 8,50 (1H, s a); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 115,41 (acoplamiento de F), 128,79, 129,69, 134,50, 135,32, 155,46 (acoplamiento de F); IR (KBr, cm⁻¹) 1814,7, 3167,1.

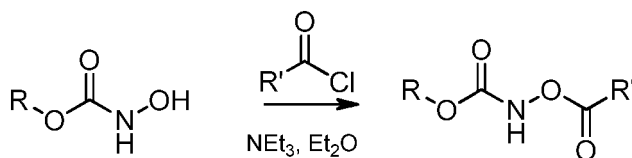
N-(trifluoroacetiloxi)-2,6-diclorobencenosulfonamida (7). IR (KBr, cm⁻¹) 1837,9, 3216,7.

N-(trimetilacetiloxi)-2,6-diclorobenzesulfonamida (8). RMN ¹H (400 MHz, δ) 1,12 (9H, s), 7,46 (1H, m), 7,52 (2H, m), 9,80 (1H, s a); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 26,66, 38,44, 131,15, 131,71, 134,24, 136,93, 176,26; IR (KBr, cm⁻¹) 1774,2, 3211,0.

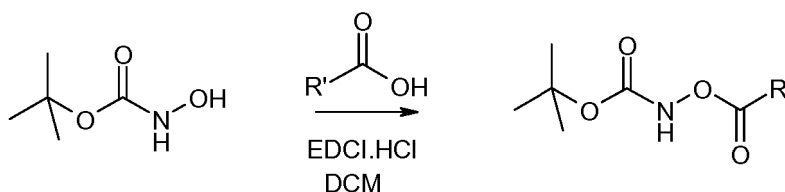
N-(trimetilacetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida (9). RMN ¹H (400 MHz, δ) 1,02 (9H, s), 7,50 (2H, m), 7,79 (1H, m), 8,17 (1H, m), 9,65 (1H, s a); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 26,64, 38,17, 121,31, 127,65, 133,65, 134,72, 135,25, 135,65, 176,09; IR (KBr, cm⁻¹) 1754,1, 3157,0.

EJEMPLO 2: Síntesis de los Compuestos 2, 9-14, 18-28, 50-87 (los Compuestos 77-87 son Ejemplos de referencia)

Método General 1



A una solución en agitación de carbamato de *N*-hidroxi (1 equiv.) en éter dietílico (50 vol) enfriada a 0 °C se le añade secuencialmente trietilamina (1 equiv.) y una solución de un cloruro de ácido (1 equiv.) en éter dietílico. La mezcla de reacción se agita a 0 °C hasta que se observa el consumo completo del material de partida, tiempo después del cual la reacción se filtra para retirar clorhidrato de trietilamina y el filtrado resultante se lava con una solución de bicarbonato sódico (10 vol). Los orgánicos resultantes se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío*. El material en bruto se usa directamente sin purificación adicional o se purifica por cromatografía en columna eluyendo con heptano: acetato de etilo.

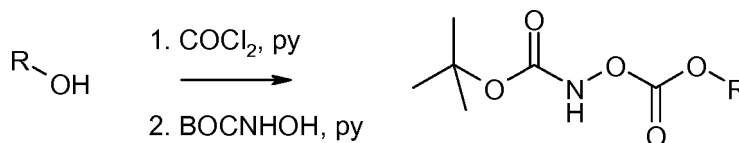
Método General 2

5 A una solución en agitación de hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo (1 equiv.) y un ácido carboxílico (1 equiv.) en DCM (10 vol) se le añade EDCI.HCl (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del material de partida por tlc. La mezcla de reacción se lava con agua (2x10 vol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con heptano:acetato de etilo.

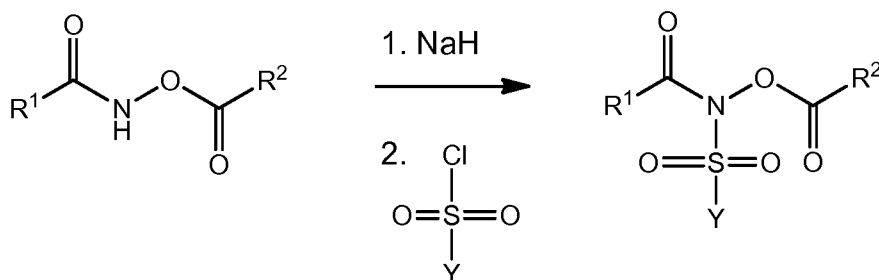
10 Un método para sintetizar un compuesto de la divulgación a partir de un intermedio de hidroxilamina disustituido con N, O se describe en los Métodos Generales 4-6.

Método General 3

15



20 A una solución de un alcohol (1 equiv.) en THF (10 vol) enfriada a 5 °C se le añade secuencialmente una solución al 20 % de fosgeno en tolueno (1 equiv.) y piridina (1 equiv.). La reacción se agita durante 5 minutos antes de la adición de *N*-hidroxycarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) y piridina (1 equiv.). Se continua agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de que la mezcla de reacción se filtre a través de celite™ y los orgánicos resultantes se concentran *al vacío*. La reacción en bruto se diluye con éter dietílico (20 vol), se lava con HCl 0,1 N (5 vol) y agua (5 vol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío* y se purifica por ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o por HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 4

30 Todos los compuestos se sintetizan a través de métodos convencionales usando el método general detallado en H. T. Nagasawa *et al* en *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3648-3652.

35 Se añade gota a gota una solución de hidroxilamina disustituida con N, O (1 equiv.) en THF (10 vol) a una solución en agitación de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 1 equiv.) en THF(10 vol). Se continua agitando durante 30 minutos, después de lo cual se añade cloruro de sulfonyl (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del material de partida mediante tlc, después de lo cual la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua (10 vol) y se extrae en éter (10 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (10 vol), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para producir el material deseado, que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo.

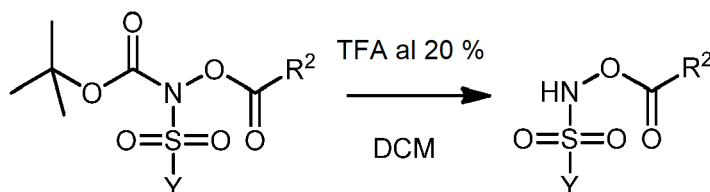
40

Método General 5



A una solución de hidroxilamina disustituida con N,O (1 equiv.) en DCM (20 vol) y trietilamina (1 equiv.) se le añaden dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y un cloruro de sulfonilo (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo cloruro mediante tlc, después de lo cual la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua (10 vol) y se extrae en DCM (10 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (10 vol), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* y se usan directamente sin purificación adicional o se purifican directamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o por HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 6



A una solución en agitación de un compuesto diacilado con N,O formado usando ya sea el Método general 4 o el 5 en diclorometano (20 vol) se le añade ácido trifluoroacético (20-40 %). La mezcla de reacción se agita durante 1-3 horas a temperatura ambiente y se concentra *al vacío* para producir el compuesto del título en forma de una goma incolora, transparente. La purificación se logró por trituración a partir de heptano:acetato de etilo o éter dietílico.

Preparación de sulfonamida de *N*-(acetiloxi)-2-bromobenceno (2)

Se prepara acetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de acetilo e hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1 descrito por Carpino *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (10 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,57 (1H, s a), 2,10 (3H, s), 1,41 (9H, s).

Se prepara (acetiloxi)[(2-bromofenil)sulfonil]carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 4. Una solución de acetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino (0,68 g, 3,9 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución en agitación de hidruro sódico (0,16 g de una dispersión al 60 %, 3,9 mmol) en THF (10 ml). Se continúa agitando durante 30 minutos, después de lo cual se añade cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo (1,0 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo después del cual la tlc (1:1 heptano:acetato de etilo) no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua (30 ml) y se extrae en éter (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para producir el material deseado en forma de un aceite de color amarillo, que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (4:1; v:v). (0,96 g, 60 %), RMN ¹H (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,12 - 8,26 (1H, m), 7,87 - 8,06 (1H, m), 7,61 - 7,79 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,26 (9H, s).

Se prepara *N*-(acetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida (2) a partir de (acetiloxi) [(2-bromofenil)sulfonil]carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,18 g, 54 %), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,44 (1H, s a), 7,96 - 8,10 (1H, m), 7,84 - 7,97 (1H, m), 7,53 - 7,77 (2H, m), 2,07 (3H, s).

Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (9)

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de *N-tert*-butoxi)carbonil[(2-bromobenceno)sulfonamido] a partir de cloruro de 2-bromobenceno, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,97 g, 57 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,13 - 8,52 (1H, m), 7,71 - 7,96 (1H, m), 7,38 - 7,61 (2H, m), 2,64 - 3,03 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,33 (6H, d, 7,0 Hz).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (9) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-(2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (1,46 g, 96 %), RMN ¹H

(250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,65 (1H, s), 8,06 - 8,31 (1H, m), 7,68 - 7,92 (1H, m), 7,44 - 7,65 (2H, m), 1,03 (9H, s).

Preparación de sulfonamida de *N*-(acetiloxi)-2-(metilsulfonil)benceno (10)

Se prepara (acetiloxi){[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y acetato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,5 g, 16 %), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 - 8,34 (1H, m), 8,17 - 8,25 (1H, m), 8,03 - 8,11 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,28 (9H, s).

Se prepara *N*-(acetiloxi)-(metilsulfonil)bencenosulfonamida(10) a partir de (acetiloxi){[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,24 g, 64 %), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,63 (1H, s a), 8,28 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 8,21 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 8,00 - 8,11 (2H, m), 3,47 (3H, s), 2,03 (3H, s).

Preparación de 2-(metilsulfonil)-*N*-(propanoiloxi)benceno sulfonamida (11)

Se prepara propanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de propionilo e hidroxilamina de *N-terc*-butoxicarbonilo de acuerdo con el método descrito por Carpino *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (3,4 g, 48 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,57 (1H, s a), 2,40 (2H, q, 7,5 Hz), 1,40 (9H, s), 1,07 (3H, t, 7,4 Hz).

Se prepara {[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}(propanoiloxi)carbamato de *terc*-butilo a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y propanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,09 g, 68 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 - 8,37 (2H, m), 8,00 - 8,15 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,61 (2H, q, 7,5 Hz), 1,29 (9H, s), 1,15 (3H, t, 7,5 Hz).

Se prepara sulfonamida de 2-(metilsulfonil)-*N*-(propanoiloxi)benceno (11) a partir de {[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}(propanoiloxi)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,49 g, 64 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,59 (1H, s), 8,15 - 8,41 (2H, m), 7,96 - 8,13 (2H, m), 3,47 (3H, s), 2,32 (2H, q, 7,6 Hz), 0,92 (3H, t, 7,5 Hz).

Preparación de sulfonamida de *N*-[(2-metilpropanoilo)oxi]-2-(metilsulfonil)benceno (12)

Se prepara 2-metilpropanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de isobutirilo e hidroxilamina de *N-terc*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1 descrito por Carpino *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (6,36 g, 83 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,51 (1H, s a), 2,65 (1H, sept, 7,0 Hz), 1,40 (9H, s), 1,13 (6H, d, 7,0 Hz).

Se prepara [(2-metilpropanoilo)oxi]{[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}-carbamato de *terc*-butilo a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,2 g, 72 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,18 - 8,34 (2H, m), 8,00 - 8,14 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,86 (1H, sept, 7,1 Hz), 1,29 (9H, s), 1,21 (6H, d, 7,0 Hz).

Se prepara *N*-[(2-Metilpropanoilo)oxi]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida (12) a partir de [(2-metilpropanoilo)oxi] {[2-(metilsulfonil)fenil]-sulfonil}carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,54 g, 64 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,05 (1H, s), 8,38 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 8,29 (1H, dd, 7,3, 1,8 Hz), 7,78 - 7,99 (2H, m), 3,44 (3H, s), 2,52 (1H, sept, 7,1 Hz), 1,05 (6H, d, 7,0 Hz).

Preparación de sulfonamida de *N*-[(2,2-dimetilpropanoilo)oxi]-2-(metilsulfonil)benceno (13)

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de timetilacetilo e hidroxilamina de *N-terc*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1 descrito por Carpino *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (6,4 g, 78 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,46 (1H, s a), 1,40 (9H, s), 1,20 (9H, s).

Se prepara [(2,2-dimetilpropanoilo)oxi]{[2-(metilsulfonil)fenil]-sulfonil}carbamato de *terc*-butilo a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,5 g, 78 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,18 - 8,37 (2H, m), 7,94 - 8,15 (2H, m), 3,46 (3H, s), 1,30 (9H, s), 1,29 (9H, s).

Se prepara *N*-(2,2-dimetilpropanoilo)oxi]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida (13) a partir de [(2,2-dimetilpropanoilo)oxi]{[2-(metilsulfonil)-fenil]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,74 g, 69 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,08 (1H, s), 8,38 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 8,29 (1H, dd, 7,3, 1,8 Hz), 7,80 - 7,98 (2H, m), 3,44 (3H, s), 1,09 (9H, s).

Preparación de 2-(metilsulfonil)-*N*-[(fenilcarbonil)oxi]benceno-sulfonamida (14)

Se prepara benzoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de benzoilo e hidroxilamina de *N-terc-butoxicarbonilo* de acuerdo con el Método general 1 descrito por Carpino *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (7,2 g, 80 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,89 (1H, s a), 7,90 - 8,12 (2H, m), 7,68 - 7,82 (1H, m), 7,51 - 7,65 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Se prepara {[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}[(fenilcarbonil)oxi]-carbamato de terc-butilo a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y benzoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,7 g, 91 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,25 - 8,45 (2H, m), 8,03 - 8,20 (4H, m), 7,77 - 7,93 (1H, m), 7,59 - 7,73 (2H, m), 3,48 (3H, s), 1,29 (9H, s).

Se prepara 2-(metilsulfonil)-*N*-[(fenilcarbonil)oxi]benceno-sulfonamida (14) a partir de {[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}[(fenilcarbonil)oxi]-carbamato de terc-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,87 g, 70 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,32 (1H, s), 8,39 (1H, dd, 7,7, 1,4Hz), 8,29 (1H, dd, 7,8, 1,5Hz), 7,71 - 7,99 (4H, m), 7,53 - 7,69 (1H, m), 7,35 - 7,49 (2H, m), 3,48 (3H, s).

Preparación de oxaN-4-il carbonato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (18)

Se prepara 4-[[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]oxi]carbonil]oxi]oxano de acuerdo con el Método general 3. A una solución de tetrahidropiran-4-ol (2 g, 19,6 mmol) en THF (20 ml) enfriada a 5 °C se le añade secuencialmente una solución al 20 % de fosgeno en tolueno (10,3 ml, 19,6 mmol) y piridina (1,6 ml, 19,6 mmol). La reacción se agita durante 5 minutos antes de la adición de *N*-hidroxicarbamato de terc-butilo (2,6 g, 19,6 mmol) y piridina (1,6 ml, 19,6 mmol). Se continúa agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de que la mezcla de reacción se filtre a través de celite™ y los orgánicos resultantes se concentran *al vacío*. La reacción en bruto se diluye con éter dietílico (50 ml), se lava con HCl 0,1 N (10 ml) y agua (10 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. La purificación se logra mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (1:1; v:v) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, transparente. (3,64 g, 71 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,78 (1H, s), 4,92 (1H, tt, 8,4, 4,0Hz), 3,88 - 3,98 (2H, m), 3,55 (2H, ddd, 11,8, 8,7, 3,1 Hz), 1,98 - 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,50 (9H, s).

Se prepara 4-[[[*N*-(terc-butoxi)carbonil](2metanosulfonilbenceno)sulfonamido]-oxi]carbonil]oxi]oxano de acuerdo con el Método general 5. A una solución de 4-[[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]oxi]carbonil]oxi]oxano (1,0 g, 3,8 mmol) en DCM (20 ml) se le añade trietilamina (533 µl, 3,8 mmol) con agitación. Después de 10 minutos, se añaden cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo (974 mg, 3,8 mmol) y DMAP (47 mg, 0,38 mmol) y se continúa agitando durante 60 minutos. La reacción se interrumpe mediante la adición de agua (10 ml), se extrae en DCM (20 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (1:1; v:v) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,5 g, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,36 - 8,49 (2H, m), 7,83 - 7,90 (2H, m), 4,91 - 5,04 (1H, m), 3,87 - 4,02 (2H, m), 3,51 - 3,64 (2H, m), 3,43 (3H, s), 1,98 - 2,13 (2H, m), 1,74 - 1,94 (2H, m), 1,58 (9H, s).

Se prepara oxaN-4-il carbonato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (18) de acuerdo con el Método general 6. A una solución de 4-[[[*N*-(terc-butoxi)carbonil]-(2metanosulfonilbenceno) sulfonamido]oxi]carbonil]oxi]oxano (500 mg, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añade ácido trifluoroacético (2 ml). Se continúa agitando a temperatura ambiente hasta que la CL-EM muestra el consumo completo del material de partida (*aprox.* 30 minutos). La reacción se concentra *al vacío* y se tritura con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,323 g, 82 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,67 (1H, s), 8,32 - 8,42 (2H, m), 7,87 - 7,98 (2H, m), 4,88 (1H, tt, 8,4, 4,2Hz), 3,87 - 3,93 (2H, m), 3,49 - 3,56 (2H, m), 3,44 (3H, s), 1,86 - 2,09 (2H, m), 1,68 - 1,75 (2H, m).

Preparación de oxaN-4-il carbonato de (2-bromobenceno)sulfonamido (19)

Se sintetiza 4-[[[*N*-(terc-butoxi)carbonil] (2-bromobenceno)sulfonamido]oxi]-carbonil]oxi]oxano a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo y 4-[[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]oxi]carbonil]oxi]oxano de acuerdo con el Método general 5. (1,17 g, 77 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,22 - 8,30 (1H, m), 7,76 - 7,84 (1H, m), 7,47 - 7,57 (2H, m), 4,98 - 5,11 (1H, m), 3,91 - 4,02 (2H, m), 3,52 - 3,64 (2H, m), 1,98 - 2,14 (2H, m), 1,73 - 1,93 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Se prepara oxaN-4-il carbonato de (2-bromobenceno)sulfonamido (19) a partir de 4-[[[*N*-(terc-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido]oxi]carbonil]oxi]-oxano de acuerdo con el Método general 6. (0,34 g, 37 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,75 (1H, s), 8,19 - 8,24 (1H, m), 7,78 - 7,84 (1H, m), 7,50 - 7,58 (2H, m), 4,82 (1H, tt, 8,3, 4,1Hz), 3,80 - 3,89 (2H, m), 3,46 - 3,53 (2H, m), 1,85 - 1,94 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Preparación de carbonato de (1-acetilpiperidiN-4-il) (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (20)

Se prepara 1-(4-[[[[(terc-butoxi)carbonil] amino]oxi]carbonil]oxi]piperidiN-1-il)etaN-1-ona a partir de *N*-hidroxicarbamato de terc-butilo y 1-(4-hidroxipiperidiN-1-il)etaN-1-ona usando una solución al 20 % de fosgeno en

tolueno de acuerdo con el Método general 3. (0,29 g, 7 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,68 (1H, s), 4,98 (1H, tt, 7,1, 3,6Hz), 3,76 - 3,85 (1H, m), 3,66 (1H, dt, 17,8, 3,8Hz), 3,53 - 3,60 (1H, m), 3,40 (1H, ddd, 13,8, 7,6, 3,8 Hz), 2,12 (3H, s), 1,90 - 2,03 (2H, m), 1,75 - 1,89 (2H, m), 1,51 (9H, s).

- 5 Se prepara carbonato de (1-acetilpiperidin-4-il)(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (20) a partir de 1-(4-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)oxi)carboniloxi)-piperidin-1-il)etan-1-ona y cloruro de 2-metilsulfonil benceno sulfonilo de acuerdo con el Método general 5. La purificación del compuesto a partir de esta reacción por cromatografía en columna proporciona el compuesto del título directamente sin necesidad de desprotección formal. (0,037 g, 7 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,69 (1H, s), 8,38 (1H, dd, 7,6, 1,4Hz), 8,34 (1H, dd, 7,6, 1,4Hz), 7,93 (2H, m), 4,93 (1H, tt, 7,2, 3,5Hz), 3,73 - 3,83 (1H, m), 3,57 - 3,66 (1H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,31 - 3,41 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,84 - 2,01 (2H, m), 1,64 - 1,81 (2H, m).

Preparación de 2-metanosulfonil-*N*-[(metoxicarbonil)oxi]benceno-1-sulfonamida (21)

- 15 Se prepara 2-(((metoxicarbonil)oxi)carbamoil)oxi)-2-metilpropano a partir de cloroformiato de metilo y a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo. A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 10,6 mmol) en DCM (10 ml) se le añade trietilamina (1,5 ml, 10,6 mmol) a 0 °C. Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (814 µl, 10,6 mmol) y la reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente antes de lavarse con agua (2 x 10 ml) y NaHCO₃ (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío* para dar el producto del título en forma de un aceite. (1,76 g, 87 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,71 (1H, s a), 3,92 (3H, s), 1,50 (9H, s).

- 25 Se prepara 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)sulfonil)-2-metanosulfonilbenceno a partir de 2-(((metoxicarbonil)oxi)carbamoil)oxi)-2-metilpropano de acuerdo con el Método general 5. (0,96 g, 60 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,38 - 8,47 (2H, m), 7,82 - 7,90 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,42 (3H, s), 1,40 - 1,47 (9H, m).

- 30 Se prepara 2-metanosulfonil-*N*-[(metoxicarbonil)oxi]benceno-1-sulfonamida (21) a partir de 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)sulfonil)-2-metanosulfonilbenceno de acuerdo con el Método general 6. (0,65 g, 90 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,64 (1H, s), 8,32 - 8,41 (2H, m), 7,87 - 7,97 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,45 (3H, s).

Preparación de 2-metanosulfonil-*N*-[(2-metoxietoxi)carbonil]oxi]benceno-1-sulfonamida (22)

- 35 Se prepara 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)oxi)carboniloxi)-2-metoxietano a partir de cloroformiato de 2-metoxietilo y *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo. A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 11,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añade trietilamina (1,6 ml, 11,3 mmol) a 0 °C. Se añade gota a gota cloroformiato de 2-metoxietilo (1,56 g, 11,3 mmol) y la reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente antes de lavarse con HCl 0,1 M (10 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (4:1; v:v) para producir el compuesto del título. (0,67 g, 25 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,04 (1H, s a), 4,32 - 4,44 (2H, m), 3,57 - 3,68 (2H, m), 3,31 - 3,44 (3H, m), 1,41 - 1,56 (9H, m).

- 45 Se prepara 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)sulfonil)-2-metanosulfonilbenceno a partir de 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)oxi)carboniloxi)-2-metoxietano de acuerdo con el Método general 5 y se usa directamente en la síntesis de 2-metanosulfonil-*N*-[(2-metoxietoxi)carbonil]oxi]benceno-1-sulfonamida sin purificación adicional (0,59 g).

- 50 Se prepara 2-metanosulfonil-*N*-[(2-metoxietoxi)carbonil]oxi]benceno-1-sulfonamida (22) a partir de 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)sulfonil)-2-metanosulfonilbenceno de acuerdo con el Método general 6. (0,15 g, 15 % en dos etapas), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,66 (1H, s), 8,28 - 8,42 (2H, m), 7,82 - 7,99 (2H, m), 4,29 - 4,42 (2H, m), 3,54 - 3,65 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,31 - 3,39 (3H, m).

Preparación de 2-metanosulfonil-*N*-[(2-(2-metoxietoxi)etoxi)carbonil]oxi]benceno-1-sulfonamida (23)

- 55 Se prepara 1-(2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)oxi)carboniloxi)etoxi)-2-metoxietano a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y 2-(2-metoxietoxi)etanol usando una solución al 20 % de fosgeno en tolueno de acuerdo con el Método general 3. (9,95 g, 82 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,88 (1H, s), 4,36 - 4,45 (2H, m), 3,72 - 3,80 (2H, m), 3,61 - 3,68 (2H, m), 3,51 - 3,58 (2H, m), 3,37 (3H, s), 1,49 (9H, s).

- 60 Se prepara 1-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)sulfonil)-2-metanosulfonilbenceno a partir de 1-(2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)oxi)carboniloxi)etoxi)-2-metoxietano y cloruro de 2-metilsulfonil benceno sulfonilo de acuerdo con el Método general 5. (2,72 g, 70 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,40 (2H, ddd, 12,7, 7,5, 1,5Hz), 7,86 (2H, m), 4,37 - 4,56 (2H, m), 3,71 - 3,85 (2H, m), 3,62 - 3,71 (2H, m), 3,50 - 3,60 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,39 (3H, s), 1,43 (9H, s).

Se prepara 2-metanosulfonyl-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]carbonyloxy]benzene-1-sulfonamide (23) a partir de 1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]([2-(2-methoxyethoxy) ethoxy]carbonyloxy)amino]sulfonyl-2-metanosulfonylbenzene según el Método general 6. (0,55 g, 54 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,65 (1H, s), 8,36 (2H, ddd, 9,3, 7,7, 1,6Hz), 7,82 - 8,02 (2H, m), 4,28 - 4,42 (2H, m), 3,67 - 3,74 (2H, m), 3,59 - 3,66 (2H, m), 3,51 - 3,57 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,38 (3H, s).

Preparación de (4*S*)-4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (24)

Se prepara (4*S*)-4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y [(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-yl]metanol usando una solución al 20 % de fosgeno en tolueno de acuerdo con el Método general 3. (9,8 g, 90 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,76 (1H, s), 4,33 - 4,41 (1H, m), 4,26 - 4,31 (2H, m), 4,08 - 4,16 (1H, m), 3,82 (1H, dd, 8,7, 5,6Hz), 1,50 (9H, s), 1,44 (3H, s), 1,36 (3H, s).

Se prepara (4*S*)-4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (24) a partir de (4*S*)-4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y cloruro de 2-metilsulfonyl benzene sulfonilo de acuerdo con el Método general 5. La purificación del compuesto a partir de esta reacción por cromatografía en columna proporciona el compuesto del título directamente sin necesidad de desprotección formal. (0,2 g, 7 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,36 (2H, ddd, 15,0, 7,7, 1,5Hz), 7,91 (2H, ddd, 12,7, 7,6, 1,5Hz), 4,18 - 4,35 (3H, m), 4,07 (1H, dd, 8,8, 6,4Hz), 3,74 (1H, dd, 8,7, 5,5Hz), 3,44 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,35 (3H, s).

Preparación de *N*-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]-2-metanosulfonylbenzene-1-sulfonamide (25)

Se prepara 2-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]-1,3-dietoxipropyl a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y 1,3-dietoxipropyl-2-ol usando una solución al 20 % de fosgeno en tolueno de acuerdo con el Método general 3. (10,37 g, 85 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,73 (1H, s), 5,03 (1H, quint., 5,2 Hz), 3,64 (4H, dd, 5,1, 2,7Hz), 3,48 - 3,57 (4H, m), 1,50 (9H, s), 1,19 (6H, t, 7,0Hz).

Se prepara 1-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]-2-metanosulfonylbenzene a partir de 2-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]-1,3-dietoxipropyl y cloruro de 2-metilsulfonyl benzene sulfonilo de acuerdo con el Método general 5. (2,3 g, 47 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,39 (2H, ddd, 12,2, 7,5, 1,5Hz), 7,84 (2H, m), 5,06 (1H, quint., 5,1Hz), 3,68 (4H, t, 4,9 Hz), 3,48-3,61 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,27 (3H, t, 7,2Hz), 1,19 (3H, t, 6,9Hz).

Se prepara *N*-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]-2-metanosulfonylbenzene-1-sulfonamide (25) a partir de 1-[(1,3-dietoxipropyl)oxy]carbonyloxy]amino]sulfonyl-2-metanosulfonylbenzene de acuerdo con el Método general 6. (1,16 g, 62 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,66 (1H, s), 8,35 (2H, ddd, 13,7, 7,6, 1,5Hz), 7,84 - 7,94 (2H, m), 4,87 - 5,05 (1H, m), 3,54 - 3,63 (4H, m), 3,50 (4H, m), 3,44 (3H, s), 1,18 (6H, t, 7,0Hz).

Preparación de 3-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]-propano-1,2-diol (26)

A una solución de (4*S*)-4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,4 g, 0,98 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añade HCl 1 M (1 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual la CLEM muestra el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y el compuesto del título se aísla mediante trituración con éter dietílico. (0,03 g, 3 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10,90 - 11,05 (1H, m), 8,23 - 8,34 (1H, m), 8,14 - 8,22 (1H, m), 8,00 - 8,09 (2H, m), 4,98 - 5,09 (1H, m), 4,65 - 4,78 (1H, m), 4,15 - 4,23 (1H, m), 3,97 - 4,08 (1H, m), 3,56 - 3,69 (1H, m), 3,46 (3H, s).

Preparación de 4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]butyl-1-ol (27)

Se prepara 4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]butyl-1-ol a partir de 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]butyl-1-ol y *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo usando una solución al 20 % de fosgeno en tolueno de acuerdo con el Método general 3. (1,73 g, 49 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,63 (1H, s), 4,30 (2H, t, 6,6Hz), 3,64 (2H, t, 6,1Hz), 1,73 - 1,87 (2H, m), 1,56 - 1,66 (2H, m), 1,51 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, s).

Se prepara 4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]butyl-1-ol a partir de 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]butyl-1-ol y *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo usando una solución al 20 % de fosgeno en tolueno de acuerdo con el Método general 3. (0,53 g, 31 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,25 - 8,45 (2H, m), 7,79 - 7,98 (2H, m), 4,11 - 4,33 (2H, m), 3,50 - 3,69 (2H, m), 3,34 - 3,45 (3H, m), 1,36 - 1,87 (13H, m), 0,86 (9H, s), 0,11 (6H, s).

4-[(2-Metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]butyl-1-ol (27)

A una solución de 4-[(2-metanosulfonylbenzene)sulfonamidooxy]carbonyloxy]butyl-1-ol se le añade HCl 1 M (1 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual la CLEM muestra el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y el compuesto del título se aísla mediante trituración con éter dietílico. (0,03 g, 3 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10,90 - 11,05 (1H, m), 8,23 - 8,34 (1H, m), 8,14 - 8,22 (1H, m), 8,00 - 8,09 (2H, m), 4,98 - 5,09 (1H, m), 4,65 - 4,78 (1H, m), 4,15 - 4,23 (1H, m), 3,97 - 4,08 (1H, m), 3,56 - 3,69 (1H, m), 3,46 (3H, s).

butil)dimetilsilano (0,51 g, 0,8 mmol) en THF (20 ml) se le añade TBAF (1,05 ml de una solución 1 M en THF, 1,05 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añade agua (5 ml) y la mezcla de reacción se diluye con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para producir el producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de heptanos: acetato de etilo seguido de la purificación adicional por HPLC preparativa de fase inversa. (0,02 g, 7 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,31 - 9,90 (1H, m), 8,35 (2H, ddd, 14,9, 7,5, 1,6 Hz), 7,91 (2H, ddd, 9,4, 7,6, 1,4 Hz), 4,26 (2H, t, 6,5 Hz), 3,66 (2H, t, 6,3 Hz), 3,39 - 3,47 (3H, m), 1,71 - 1,83 (2H, m), 1,56 - 1,65 (2H, m).

10 Preparación de 2-({[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi]carbonil}oxi)-etaN-1-ol (28)

2-1 (terc-butildimetilsilil)oxi}etaN-1-ol

A una solución de etano-1,2-diol (2 g, 32,22 mmol) en THF (50 ml) se le añade hidruro sódico (60 %, 1,29 g, 32,22 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora antes de añadir *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (4,86 g, 32,22 mmol) como una solución en THF (15 ml) y se continúa agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico (120 ml) y se lava con una solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera antes de secar la porción orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío* para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente. (5,4 g, 96 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,80 (4H, d, 4,9 Hz), 1,33 (9H, s), 1,23 (6H, s).

(2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}oxi)carbonil}oxi)etoxi)(terc-butyl)-dimetilsilano

A una solución de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etaN-1-ol (5,44 g, 30,85 mmol) en THF (50 ml) enfriada a -5 °C se le añaden difosgeno (1,85 ml, 15,43 mmol) y piridina (2,5 ml, 30,85 mmol). La reacción se agita durante 5 minutos antes de la adición de hidroxycarbamato de *terc*-butilo (4,11 g, 30,85 mmol) y piridina (2,5 ml, 30,85 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se filtra a través de celite™ y se concentra *al vacío*. El producto en bruto resultante se vuelve a disolver en éter dietílico (50 ml), se lava con una solución de sulfato de cobre (2 x 20 ml) y los orgánicos se recogen, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío*. El compuesto del título se aísla después de la purificación por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo. (6,7 g, 65 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,62 (1H, s), 4,30 - 4,35 (2H, m), 3,83 - 3,90 (2H, m), 1,51 (9H, s), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

Se prepara 2-({[N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]-oxi}carbonil}oxi)etoxi)(terc-butyl)dimetilsilano a partir de 2-({[(terc-butoxi)carbonil]amino}oxi)carbonil}oxi)etoxi)(terc-butyl)dimetilsilano y cloruro de 2-metilsulfonil benceno sulfonilo de acuerdo con el Método general 5. (3,3 g, 77 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,23 - 8,40 (2H, m), 7,69 - 7,83 (2H, m), 4,30 (2H, t, 5,0 Hz), 3,81 (2H, t, 5,1 Hz), 3,30 - 3,39 (3H, m), 1,34 (9H, s), 0,79 - 0,83 (9H, m), -0,03 - 0,03 (6H, m).

2-({[N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]-oxi}carbonil}oxi)etaN-1-ol

A una solución de 2-({[N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]-oxi}carbonil}oxi)etoxi)(terc-butyl)dimetilsilano (2,7 g, 4,88 mmol) en DCM (20 ml) se le añade HCl (4,88 ml de una solución 4 M en dioxano, 19,5 mmol) y la solución resultante se agita durante 2 horas tiempo después del cual los disolventes se retiran *al vacío* y la mezcla de reacción se lava con agua (5 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto se usa directamente para la síntesis de 2-({[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi]carbonil}oxi)etaN-1-ol sin purificación adicional (1,43 g, 32 %).

Se prepara 2-({[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi]carbonil}oxi)etaN-1-ol (28) a partir de 2-({[N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]-oxi}carbonil}oxi)etaN-1-ol de acuerdo con el Método general 6. (0,26 g, 24 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10,98 (1H, s a), 8,29 (1H, dd, 7,4, 1,7 Hz), 8,18 (1H, dd, 7,2, 1,8 Hz), 8,01 - 8,11 (2H, m), 4,11 - 4,19 (2H, m), 3,51 - 3,58 (2H, m), 3,46 (3H, s).

Preparación de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido-2,2-dimetilpropanoato (50)

55 Ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoico

El siguiente método para la clorosulfonilación de ácidos benzoicos se describe en *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 639-656:

A un matraz que contiene ácido clorosulfónico (17 ml, 250 mmol) enfriado a 0 °C se le añade en porciones ácido 4-clorobenzoico (5,2 g, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 24 horas o hasta el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente antes de la adición cuidadosa al hielo. El sólido resultante se filtra y se lavó con agua fría (50 ml). El producto húmedo se disuelve en dietil éter (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para producir el compuesto del título sin necesidad de purificación adicional. (6,1 g, 71 %), RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (1H, s), 7,42 - 7,76 (2H, m).

Cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoilo

Se suspende ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoico (6,1 g, 24 mmol) en tolueno (50 ml). Se añade gota a gota cloruro de tionilo (3,5 ml, 47 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 14 horas en nitrógeno hasta que se observa el consumo completo del ácido carboxílico mediante CLEM. La mezcla de reacción se concentra a sequedad para proporcionar el cloruro de ácido esperado que se usa para la siguiente etapa sin análisis o purificación adicional.

Cloruro de 2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo

El siguiente método se describe en *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1963, 202-211:

Se añade clorhidrato de dimetilamina (0,5 g, 6,2 mmol) a una solución en agitación de cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoilo (1,6 g, 5,88 mmol) en clorobenceno (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, hasta que se observa el consumo completo del material de partida por CLEM. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se recoge en éter dietílico (20 ml). El precipitado se filtra y se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (1H, d, 2,0Hz), 7,43 (1H, d, 8,1Hz), 7,34 (1H, dd, 8,1, 2,2Hz), 2,97 (3H, s a), 2,90 (3H, s a).

Se sintetiza *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido 2,2-dimetilpropanoato a partir de cloruro de 2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,5 g, 40 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (1H, s), 7,46 - 7,79 (2H, m), 2,92 (3H, s a), 2,83 (3H, s a), 1,18 (9H, s), 1,12 (9H, s).

Se prepara [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido-2,2-dimetilpropanoato (50) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno] sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,24 g, 19 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,58 (1H, s a), 7,96 (1H, d, 1,5Hz), 7,76 - 7,82 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,90 (3H, s), 1,06 (9H, s).

Preparación de 2-(acetiloxi)benzoato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido (51)

Se prepara 2-(acetiloxi)benzoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de acetilsaliciloilo e hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1 descrito por Carpino *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1959, 955-957. (9,0 g, 81 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,89 (1H, s a), 7,97 (1H, dd, 7,8, 1,7Hz), 7,75 (1H, td, 7,8, 1,8Hz), 7,46 (1H, td, 7,6, 1,1 Hz), 7,31 (1H, dd, 8,1, 0,9Hz), 2,27 (3H, s), 1,42 (9H, s).

Se sintetiza 2-(acetiloxi) benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo, hidruro sódico y 2-(acetiloxi)benzoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (5,5 g, 89 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 - 8,43 (1H, m), 8,07 - 8,21 (3H, m), 7,94 - 8,05 (1H, m), 7,77 (1H, td, 7,9, 1,8Hz), 7,56 - 7,66 (1H, m), 7,07 - 7,16 (1H, m), 3,45 (3H, s), 2,48 (3H, s.), 1,43 (9H, s).

Se prepara 2-(acetiloxi)benzoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (51) a partir de 2-(acetiloxi)benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,93 g, 22 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,04 (1H, s a), 8,39 (1H, d, 7,6Hz), 8,08 - 8,21 (2H, m), 7,93 - 8,05 (2H, m), 7,67 (1H, t, 7,3Hz), 7,48 - 7,61 (1H, m), 7,00 (1H, d, 8,2Hz), 3,47 (3H, s), 1,94 (3H, s).

Preparación de 2-[4-(2-metilpropil)-fenil]propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (52)

Se prepara 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir cloruro de 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoilo (que se prepara a partir de ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico de acuerdo con el método detallado en *Journal of Organic Chemistry* 1991, 56, 2395-2400) e hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo usando las condiciones bibliográficas. (5,49 g, 73 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,07 - 7,29 (4H, m), 3,89 (1H, q, 7,1Hz), 2,42 (2H, d, 7,2Hz), 1,80 (1H, sept, 6,8Hz), 1,40 (3H, d, 4,3Hz), 1,35 (9H, s), 0,85 (6H, d, 6,5 Hz).

Se sintetiza 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de 2-metilsulfonilbenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4 y se usa directamente en la síntesis de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato.

Se prepara 2-[4-(2-metilpropil)fenil]-propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (52) a partir de 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (2,19 g, 29 % en 2 etapas), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,53, (1H, s a), 8,21, (1H, dd, 7,9, 1,1Hz), 7,95 - 8,05 (1H, m), 7,71 - 7,87 (2H, m), 6,94 - 7,16 (4H, m), 3,78 (1H, q, 7,0Hz), 3,41 (3H, s), 2,42 (2H, d, 7,2Hz), 1,81 (1H, sept, 7,1 Hz), 1,28 (3H, d, 7,2 Hz), 0,84 (6H, d, 6,5 Hz).

Preparación de benzoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (53)

Se sintetiza benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobencenosulfonilo, hidruro sódico y benzoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (4,8 g, 87 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,34 (1H, dd, 7,6, 2,1Hz), 8,12 - 8,22 (2H, m), 7,82 (1H, dd, 7,5, 1,7Hz), 7,63 - 7,70 (1H, m), 7,48 - 7,57 (4H, m), 1,39 (9H, s).

Se prepara benzoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (53) a partir de benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (2,4 g, 52 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11,78 (1H, s a), 8,02 - 8,13 (1H, m), 7,89 - 8,00 (1H, m), 7,76 - 7,88 (2H, m), 7,59 - 7,75 (3H, m), 7,47 - 7,58 (2H, m).

Preparación de 2-metilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (54)

Se prepara 2-metilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (2,57 g, 77 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,23 - 8,37 (1H, m), 7,72 - 7,88 (1H, m), 7,42 - 7,59 (2H, m), 2,67 - 3,02 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,34 (3H, s), 1,32 (3H, s).

Se prepara 2-metilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (54) a partir de 2-metilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (1,41 g, 72 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,60 (1H, s), 8,08 - 8,29 (1H, m), 7,72 - 7,94 (1H, m), 7,40 - 7,66 (2H, m), 2,46 - 2,57 (1 H, m), 0,98 (6H, d, 6,9Hz).

Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido (55)

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-clorobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-clorobencenosulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (4,1 g, 81 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,63 - 7,70 (1H, m), 7,55 - 7,6 (2H, m), 7,40 - 7,50 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,37 (9H, s).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido (55) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-clorobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (1,46 g, 48 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,57 (1H, s), 8,13 (1H, dd, 8,1, 1,1 Hz), 7,55 - 7,66 (2H, m), 7,40 - 7,54 (1H, m), 1,02 (9H, s).

Preparación de acetato de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido (56)

Se prepara *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5 (dimetilcarbamoil)benceno]-sulfonamidoacetato a partir de cloruro de 2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo, hidruro sódico y acetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,2 g, 95 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8,11 (1H, s), 7,87 (2H, s), 3,00 (3H, s), 2,91 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,29 (9H, s).

Se prepara acetato de (2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno)sulfonamido (56) a partir de acetato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,22 g, 24 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11,62 (1H, s a), 7,97 (1H, d, 1,6Hz), 7,74 - 7,84 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,07 (3H, s).

Preparación de 2-(acetiloxi)benzoato de (2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno)sulfonamido (57)

Se prepara 2-(acetiloxi)benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido a partir de cloruro de 2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo, hidruro sódico y 2-(acetiloxi)benzoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. El compuesto se usa directamente para la síntesis de 2-(acetiloxi)benzoato de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido sin caracterización completa.

Se prepara 2-(acetiloxi)benzoato de [2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido (57) a partir de 2-(acetiloxi)benzoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)benceno]sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,22 g, 17 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,01 (1H, s a), 7,75 - 8,04 (4H, m), 7,46 - 7,72 (2H, m), 7,01 (1H, d, 8,1Hz), 2,95 (3H, s a), 2,80 (3H, s a), 1,93 (3H, s).

Preparación de 2-metilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido (58)

Se prepara 2-metilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-clorobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-clorobenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (3,4 g, 91 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,16 - 8,29 (1H, m), 7,52 - 7,63 (2H, m), 7,39 - 7,51 (1H, m), 2,86 (1H, quint., 7,0Hz), 1,38 (9H, s), 1,33 (6H, d, 7,0 Hz).

Se prepara 2-metilpropanoato de (2-clorobenceno)sulfonamido (58) a partir de 2-metilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (1,53 g, 61 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,52 (1H, s), 8,08 - 8,20 (1H, m), 7,54 - 7,68 (2H, m), 7,40 - 7,54 (1H, m), 2,51 (1H, sept, 7,0 Hz), 0,97 (6H, d, 7,0 Hz).

5

Preparación de 2-fenilacetato de (2-bromobenceno)sulfonamido (59)

Se prepara 2-fenilacetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de fenilacetilo e hidroxilamina de *N*-*tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1. (8,8 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,66 (1H, s a), 7,24 - 7,38 (5H, m), 3,80 (2H, s), 1,38 (9H, s).

10

Se prepara 2-fenilacetato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido (59) a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-fenilacetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 - 8,23 (1H, m), 7,95 - 8,00 (1H, m), 7,66 - 7,75 (2H, m), 7,26 - 7,41 (5H, m), 4,04 (2H, s), 1,24 (9H, s).

15

Se prepara 2-fenilacetato de (2-bromobenceno)sulfonamido (59) a partir de 2-fenilacetato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (1,6 g, 54 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,52 (1H, s a), 7,89 - 7,93 (2H, m), 7,57 - 7,64 (2H, m), 7,25 - 7,33 (3H, m), 7,15 - 7,19 (2H, m), 3,75 (2H, s).

20

Preparación de 2-fenilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (60)

Se prepara 2-fenilbutanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de 2-fenilbutanoilo e hidroxilamina de *N*-*tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1. (4,27 g, 42 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,20 - 7,45 (5H, m), 3,68 (2H, t, 7,6Hz), 1,73 (1H, dt, 13,8, 7,0Hz), 0,87 (3H, t, 7,3Hz).

25

Se prepara 2-fenilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-fenilbutanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. El compuesto se usa directamente para la síntesis de 2-fenilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido sin caracterización completa.

30

Se prepara 2-fenilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (60) a partir de 2-fenilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,77 g, 49 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,46 (1H, s), 7,88 (1H, d, 7,9Hz), 7,73 (1H, d, 7,6Hz), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,47 - 7,55 (1H, m), 7,24 - 7,38 (3H, m), 7,12 - 7,22 (2H, m), 3,60 (1H, t, 7,6Hz), 1,80 - 1,98 (1H, m), 0,74 (3H, t, 7,3Hz).

35

Preparación de 2-fenilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (61)

Se prepara 2-fenilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-fenilbutanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil] amino de acuerdo con el Método general 4. El compuesto se usa directamente para la síntesis de 2-fenilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido sin caracterización completa.

40

Se prepara 2-fenilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (61) a partir de 2-fenilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil] (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,57 g, 36 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,62 (1H, s), 8,23 (1H, dd, 7,8, 1,0Hz), 8,01 (1H, td, 7,5, 1,8Hz), 7,72 - 7,89 (2H, m), 7,24 - 7,38 (3H, m), 7,03 - 7,19 (2H, m), 3,60 (1H, t, 7,6Hz), 3,41 (3H, s), 1,75 - 1,99 (1H, m), 0,70 (3H, t, 7,3Hz).

45

Preparación de (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (62)

50

Se sintetiza ácido (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoico de acuerdo con el método detallado en *Tetrahedron* 2005, 61, 38, 9031 - 9041. (16,6 g, 78 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 - 8,09 (4H, m), 4,45 (1H, d, 7,9Hz), 3,36 (1H, s a), 2,58 - 2,66 (1H, m), 1,06 (3H, d, 6,5Hz), 0,82 (3H, d, 6,9Hz).

55

Se prepara (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoilo que a su vez se sintetiza a partir de ácido (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoico por reacción con cloruro de tionilo usando condiciones convencionales) e hidroxilamina *N*-*tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1. (4,8 g, 82 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (1H, s a), 7,83 - 8,10 (4H, m), 4,62 (1H, d, 9,1Hz), 2,66 - 2,87 (1H, m), 1,10 (3H, d, 6,7Hz), 0,86 (3H, d, 6,9Hz).

60

Se prepara (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo, hidruro sódico y [(*tert*-butoxi) carbonil]amino(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de acuerdo con el Método

65

general 4. El compuesto se usa directamente para la síntesis de (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido sin caracterización completa. (1,44 g, 90 %).

Se prepara (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (62) a partir de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de acuerdo con el Método general 6. (0,49 g, 42 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (1H, s a), 8,08 - 8,19 (1H, m), 7,78 - 7,95 (6H, m), 7,59 - 7,71 (1H, m), 4,62 (1H, d, 8,7Hz), 3,39 (3H, s), 2,54 - 2,63 (1H, m), 0,97 (3H, d, 6,7Hz), 0,74 (3H, d, 6,9Hz).

Preparación de (2-bromobenceno)sulfonamido (63)

(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato

Se prepara (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y [(*tert*-butoxi)carbonil]amino(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de acuerdo con el Método general 4. El compuesto se usa directamente para la síntesis de (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido sin caracterización completa (1,34 g, 73 %).

Se prepara (2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (63) a partir de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno) sulfonamido(2S)-2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-3-metilbutanoato de acuerdo con el Método general 6. (0,47 g, 40 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,61 (1H, s a), 7,91 (4H, s), 7,75 (1H, dd, 7,9, 1,1Hz), 7,68 (1H, dd, 7,9, 1,7Hz), 7,47 (1H, td, 7,7, 1,7Hz), 7,31 (1H, td, 7,6, 1,1 Hz), 4,59 (1H, d, 8,8Hz), 2,54 - 2,64 (1H, m), 0,98 (3H, d, 6,7Hz), 0,77 (3H, d, 6,9Hz).

Preparación de 2-metil-2-fenilpropanoato de ((2-bromobenceno)sulfonamido (64)

2-metil-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino

Una solución de ácido α,α-dimetilfenilacético (2 g, 12,18 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se calienta a reflujo durante 1 hora, tiempo después del cual todos los ácidos de partida se habían consumido. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y el cloruro de ácido resultante usado directamente para la síntesis de 2-metil-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino, que se prepara a partir del cloruro de ácido descrito e hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1. (2,76 g, 81 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,64 (1H, s), 7,29 (4H, dt, 15,6, 7,8Hz), 7,12 - 7,23 (1H, m), 1,60 (6H, s), 1,38 (9H, s).

Se prepara 2-metil-2-fenilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-metil-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,46 g, 82 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,12 - 8,21 (1H, m), 7,65 - 7,78 (1H, m), 7,41 - 7,49 (4H, m), 7,37 (2H, t, 7,7Hz), 7,26 - 7,31 (1H, m), 1,75 (6H, s), 1,36 (9H, s).

Se prepara 2-metil-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (64) a partir de 2-metil-2-fenilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,71 g, 61 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,43 (1H, s a), 7,87 (1H, dd, 7,9, 1,0Hz), 7,75 (1H, dd, 7,8, 1,4Hz), 7,59 (1H, td, 7,7, 1,7Hz), 7,48 - 7,56 (1H, m), 7,30 - 7,36 (2H, m), 7,23 - 7,29 (1H, m), 7,20 (2H, d, 7,6Hz), 1,43 (6H, s).

Preparación de 1-fenilciclopentano-1-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido

1-fenilciclopentano-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino (65)

Una solución de ácido 1-fenil ciclopentano carboxílico (2 g, 10,5 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se calienta a reflujo durante 1 hora, tiempo después del cual todo el ácido de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y el cloruro de ácido resultante se usa directamente para la síntesis de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-fenilciclopentano-1-carboxilato, que se prepara a partir del cloruro de ácido descrito e hidroxilamina de *N-tert*-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 1. (2,4 g, 75 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,62 (1H, s), 7,18 - 7,49 (5H, m), 2,63 - 2,86 (2H, m), 1,93 - 2,11 (2H, m), 1,71 - 1,90 (4H, m), 1,45 (9H, s).

Se sintetiza 1-fenilciclopentano-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y [(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-fenilciclopentano-1-carboxilato de acuerdo con el Método general 4. (1,41 g, 82 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,09 - 8,18 (1H, m), 7,62 - 7,75 (1H, m), 7,38 - 7,49 (4H, m), 7,34 (2H, t, 7,6Hz), 7,23 - 7,30 (1H, m), 2,68 - 2,94 (2H, m), 1,76 - 2,17 (6H, m), 1,29 (9H, s).

Se prepara 1-fenilciclopentano-1-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido (65) a partir de 1-fenilciclopentano-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,87 g, 79 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,40 (1H, s), 7,84 - 7,93 (1H, m), 7,73 (1H, dd, 7,8, 1,7Hz), 7,61 (1H, td, 7,7, 1,8Hz), 7,52 - 7,58 (1H, m), 7,29 - 7,34 (2H, m), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,18 - 7,23 (2H, m), 1,77 - 1,88 (2H, m),

1,59 - 1,71 (2H, m), 1,44 - 1,59 (2H, m).

Preparación de 1-acetilpirrolidin-2-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido (66)

5 Se sintetiza [(*tert*-butoxi)carbonil] amino-1-acetil-L-pirrolidin-2-carboxilato usando el método detallado en *Tetrahedron* 1994, 5049-5066. (1,05 g, 36 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,15 (1H, s a), 4,49 - 4,73 (1H, m), 3,60 - 3,74 (1H, m), 3,45 - 3,59 (1H, m), 2,13 - 2,41 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,91 - 2,08 (2H, m), 1,41-1,51 (9H, m).

10 Se sintetiza 1-acetil-L-pirrolidin-2-carboxilato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y [(*tert*-butoxi)carbonil]amino-1-acetil-L-pirrolidin-2-carboxilato de acuerdo con el Método general 4. (0,66 g, 35 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,21 - 8,34 (1H, m), 7,75 - 7,83 (1H, m), 7,44 - 7,56 (2H, m), 4,51 - 4,65 (1H, m), 3,63 - 3,77 (1H, m), 3,45 - 3,62 (1H, m), 2,31 - 2,55 (2H, m), 2,15-2,31 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,49 (9H, s).

15 Se prepara 1-acetilpirrolidin-2-carboxilato de (2-bromobenceno)sulfonamido (66) a partir de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido-1-acetilpirrolidin-2-carboxilato de acuerdo con el Método general 6. (0,08 g, 15 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,56 (1H, s a), 8,11 - 8,22 (1H, m), 7,72 - 7,85 (1H, m), 7,46 - 7,61 (2H, m), 4,38 - 4,46 (1H, m), 3,55 (1H, ddd, 9,6, 7,9, 4,6Hz), 3,39 - 3,47 (1H, m), 2,03 - 2,13 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,81 - 1,99 (2H, m).

Preparación de propanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (2S)-2-fenilo (67)

25 Se sintetiza (2S)-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil] usando el método detallado en *Tetrahedron* 1994, 5049-5066. (2,57 g, 73 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,77 (1H, s), 7,33 - 7,37 (4H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 3,90 (1H, q, 7,2Hz), 1,60 (3H, d, 7,3Hz), 1,45 (9H, s).

30 Se sintetiza (2S)-2-fenilpropanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y (2S)-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,36 g, 20 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,10 (1H, d, 8,2Hz), 7,81 - 7,91 (1H, m), 7,79 (1H, d, 8,2Hz), 7,33 - 7,41 (5H, m), 6,95 - 7,05 (1H, m), 4,13 (1H, q, 7,1Hz), 1,67 (3H, d, 7,2Hz), 1,59 (9H, s).

35 Se prepara (2S)-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (67) a partir de (2S)-2-fenilpropanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,23 g, 80 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,57 (1H, s), 7,83 (1H, dd, 7,9, 1,5Hz), 7,69 (1H, d, 7,8Hz), 7,38 (1H, td, 7,7, 1,4Hz), 7,17 - 7,26 (4H, m), 7,05 (2H, dd, 7,5, 1,7Hz), 3,66 (1H, q, 7,1Hz), 1,37 (3H, d, 7,2Hz).

Preparación de propanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (2R)-2-fenilo (68)

40 Se sintetiza (2R)-2-fenilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil] usando el método detallado en *Tetrahedron* 1994, 5049-5066. (0,92 g, 69 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,78 (1H, s), 7,15 - 7,40 (5H, m), 3,90 (1H, q, 7,1Hz), 1,60 (3H, d, 7,2Hz), 1,45 (9H, s).

45 Se sintetiza (2R)-2-fenilpropanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-bromobenceno sulfonilo, hidruro sódico y propanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino (2R)-2-fenilo de acuerdo con el Método general 4. (0,86 g, 51 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,02 - 8,36 (1H, m), 7,67 - 7,85 (1H, m), 7,28 - 7,53 (7H, m), 3,89 - 4,06 (1H, m), 1,66 (3H, d, 7,2Hz), 1,37 (9H, s).

50 Se prepara (2R)-2-fenilpropanoato de (2-bromobenceno)sulfonamido (68) a partir de (2R)-2-fenilpropanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,56 g, 81 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,57 (1H, s), 7,83 (1H, d, 7,9Hz), 7,69 (1H, d, 7,9Hz), 7,38 (1H, t, 7,7Hz), 7,18 - 7,27 (4H, m), 7,05 (2H, dd, 7,0, 1,4Hz), 3,66 (1H, q, 7,2Hz), 1,37 (3H, d, 7,2Hz).

Preparación de 2,2-dimetil propanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (69)

55 Se sintetiza 2,2-dimetilpropanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](3-metanosulfonilbenceno) sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,63 g, 37 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,60 (1H, s), 8,35 (1H, d, 7,9Hz), 8,26 (1H, d, 7,8Hz), 7,81 (1H, t, 7,9Hz), 1,43 (9H, s), 1,37 (9H, s).

60 Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (69) a partir de propanoato de N-[(*tert*-butoxi)carbonil](3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-2,2-dimetilo de acuerdo con el Método general 6. (0,45 g, 94 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,07 (1H, s), 8,53 (1H, t, 1,5Hz), 8,20 - 8,32 (2H, m), 7,84 (1H, t, 7,9Hz), 1,16 (9H, s).

65 Preparación de 2-metil propanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (70)

Se sintetiza 2-metil propanoato de N-(terc-butoxi)carbonil(3-metanosulfonilbenceno) sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,3 g, 78 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,60 (1H, t, 1,7Hz), 8,35 (1H, d, 7,9Hz), 8,26 (1H, d, 7,8Hz), 7,82 (1H, t, 7,9Hz), 2,78 - 2,88 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,33 (6H, d, 7,0 Hz).

Se prepara 2-metilpropanoato de (3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (70) a partir de N-[(terc-butoxi)carbonil](3-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-2-metil propanoato de acuerdo con el Método general 6. (0,23 g, 23 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,04 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,26 (2H, dd, 15,0, 7,9Hz), 7,84 (1H, t, 7,9Hz), 2,63 (1H, sept, 6,9Hz), 1,11 (6H, d, 7,0 Hz).

Preparación de acetato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido 2-(N-metilacetamido) (71)

Se prepara [(terc-butoxi)carbonil]amino 2-(N-metilacetamido)acetato a partir de N-acetil sarcosina e hidroxilamina de N-terc-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 2. (1,83 g, 96 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,96 (1H, s), 4,30 (2H, s), 3,14 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,51 (9H, s).

Se sintetiza 2-(N-metilacetamido)acetato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo y 2-(N-metilacetamido)acetato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 5. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,30 - 8,42 (2H, m), 7,84 - 7,97 (2H, m), 4,12 (2H, s), 3,44 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,45 (9H, s)

Se prepara acetato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido 2-(N-metilacetamido) (71) a partir de 2-(N-metilacetamido)acetato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,07 g, 9 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,99 (1H, s), 8,18 - 8,69 (2H, m), 7,60 - 8,11 (2H, m), 4,12 (2H, s), 3,44 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Preparación de (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (72)

Se prepara (2S)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino-4-metilpentanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino a partir de ácido (2S)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino-4-metilpentanoico e hidroxilamina de N-terc-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 2. El compuesto existe como rotómeros y se indica como tal. (1,8 g, 58 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,49 - 8,06 (1H, m), 4,75 - 5,10 (1H, m), 2,86 (3 H, d, 7,8Hz), 1,66 - 1,88 (2H, m), 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,47 (9H, d, 3,7Hz), 0,96 (6H, dd, 10,7, 6,6 Hz).

Se sintetiza (2S)-2-[(terc butoxi) carbonil](metil)amino- 4-metilpentanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonilbenceno sulfonilo y (2S)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino-4-metilpentanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 5. (0,51 g, 63 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,34 - 8,48 (2H, m), 7,80 - 7,90 (2H, m), 4,94 - 5,31 (1H, m), 3,42 (3H, d, 9,3Hz), 2,77 - 2,92 (3H, m), 1,73 - 1,93 (2H, m), 1,58 - 1,68 (1H, m), 1,47 (9H, d, 6,4 Hz), 1,41 (9H, s), 0,98 (6H, t, 7,4 Hz).

Se prepara (2S)-4-metil-2-(metilamino)-pentanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (72) a partir de (2S)-2-[(terc butoxi) carbonil](metil)amino-4-metilpentanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,03 g, 9 % en forma de una sal TFA), RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,41 (1H, dd, 7,7, 1,1Hz), 8,32 (1H, dd, 7,6, 1,2Hz), 7,97 - 8,11 (2H, m), 4,10 (1H, dd, 8,8, 4,8Hz), 3,45 (3H, s), 2,69 (3H, s), 1,69-1,81 (1H, m), 1,58 - 1,69 (2H, m), 0,93 (3H, d, 6,1Hz), 0,88 (3H, d, 6,0Hz).

Preparación de (2R)-2-(metilamino)propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (73)

Se prepara (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}propanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino a partir de ácido (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}propanoico e hidroxilamina de N-terc-butoxicarbonilo de acuerdo con el Método general 2. El compuesto existe como rotómeros y se indica como tal. (0,95 g, 60 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,81 - 7,95 (1H, m), 4,60 - 5,04 (1H, m), 2,85 - 2,93 (3H, m), 1,40 - 1,54 (18H, m), 1,22 - 1,33 (3H, m).

Se sintetiza (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}propanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metanosulfonil benceno sulfonilo y (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}propanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 5. (0,71 g, 44 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,23 - 8,50 (2H, m), 7,78 - 7,99 (2H, m), 4,79 - 5,34 (1H, m), 3,39 - 3,51 (3H, m), 2,59 - 2,95 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,27 (3H, t, 7,2Hz).

Se prepara (2R)-2-(metilamino)propanoato de (2-metanosulfonilbenceno) sulfonamido (73) a partir de (2R)-2- [(terc-butoxi)carbonil] (metil)amino}propanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,09 g, 79 % en forma de la sal TFA), RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (1H,

dd, 7,7, 1,3Hz), 8,33 (1H, dd, 7,6, 1,4Hz), 8,04 - 8,10 (1H, m), 7,99 - 8,04 (1H, m), 4,18 (1H, q, 7,2Hz), 3,45 (3H, s), 2,69 (3H, s), 1,49 (3H, d, 7,2Hz).

Preparación de (2S)-2-(metilamino)propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (74)

Se preparó (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -propanoato de $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ a partir de ácido (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ propanoico e hidroxilamina de *N-terc-butoxicarbonilo* de acuerdo con el Método general 2. El compuesto existe como rotómeros y se indica como tal. (0,96 g, 61 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,73 - 7,89 (1H, m), 4,61 - 5,04 (1H, m), 2,86 - 2,96 (3H, m), 1,41 - 1,53 (21H, m).

Se sintetiza (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ propanoato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido* a partir de cloruro de 2-metanosulfonil benceno sulfonilo $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ propanoato de acuerdo con el Método general 5.

(0,03 g, 18 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,21 - 8,53 (2H, m), 7,73 - 8,02 (2H, m), 4,81 - 5,40 (1H, m), 3,36 - 3,51 (3H, m), 2,60 - 2,98 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,33 - 1,44 (12H, m).

Se prepara (2S)-2-(metilamino)propanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido(74) a partir de (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ propanoato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido* de acuerdo con el Método general 6. (0,02 g, 90 % en forma de una sal TFA), RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (1H, s a), 8,29 (1H, d, 7,5Hz), 8,23 (1H, d, 7,5Hz), 7,98 - 8,13 (2H, m), 4,24 (1H, q, 7,0Hz), 3,48 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,33 (3H, d, 7,2Hz).

Preparación de 2-(metilamino)acetato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (75)

Se prepara $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ 2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -acetato a partir de acetato de $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}$ e hidroxilamina de *N-terc-butoxicarbonilo* de acuerdo con el Método general 2. El compuesto existe como rotómeros y se indica como tal. (1,5 g, 93 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,92 (1H, d, m), 4,03 - 4,23 (2H, m), 2,95 - 3,01 (3H, m), 1,41 - 1,54 (18H, m)

Se sintetiza 2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ acetato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido* a partir de cloruro de 2-metanosulfonil benceno sulfonilo y $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ 2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ acetato de acuerdo con el Método general 5. (1,3 g, 51 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,48 (1H, dd, 7,5, 1,5Hz), 8,35 - 8,44 (1H, m), 7,81 - 7,93 (2H, m), 3,90 - 4,63 (2H, m), 3,42 (3H, d, 2,0Hz), 2,97 (3H, d, 14,2 Hz), 1,41 - 1,50 (18H, m).

Se prepara 2-(metilamino)acetato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (75) a partir de 2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ acetato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido* de acuerdo con el Método general 6. (0,07 g, 95 % en forma de la sal TFA), RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (1H, dd, 7,9, 1,1 Hz), 8,33 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,06 (1H, td, 7,6, 1,3Hz), 8,00 (1H, td, 7,6, 1,3Hz), 4,14 (2H, s), 3,46 (3H, s), 2,74 (3H, s).

(2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (76)

Se prepara (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -3-metilbutanoato de $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ a partir de (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -3-metilbutanoato e hidroxilamina de *N-terc-butoxicarbonilo* de acuerdo con el Método general 2. El compuesto existe como rotómeros y se indica como tal. (1,18 g, 42 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,67 - 7,85 (1H, m), 4,29 - 4,64 (1H, m), 3,50 (3H, d, 5,2Hz), 2,19 - 2,32 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,05 (3H, dd, 12,7, 6,4Hz), 0,93 (3H, d, 6,6Hz).

Se sintetiza 3-metilbutanoato de (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -3-metilbutanoato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido* a partir de cloruro de 2-metanosulfonil benceno sulfonilo, (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -3-metilbutanoato de $[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}]\text{amino}$ de acuerdo con el Método general 5.

(0,68 g, 68 %), RMN ^1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,31 - 8,50 (2H, m), 7,77 - 7,97 (2H, m), 4,25 - 5,02 (1H, m), 3,31 - 3,47 (3H, m), 2,79 - 2,93 (3H, m), 2,21 - 2,41 (1H, m), 1,36 - 1,52 (18H, m), 1,03 - 1,12 (3H, m), 0,91 - 1,00 (3H, m).

Se prepara (2S)-3-metil-2-(metilamino)-butanoato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (76) a partir de (2S)-2- $\{[(\text{terc-butoxi})\text{carbonil}](\text{metil})\text{amino}\}$ -3-metilbutanoato de *N-[(terc-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido* de acuerdo con el Método general 6. (0,25 g, 87 %), RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,06 (1 H, s), 8,38 - 8,42 (1H, m), 8,31 (1H, d, 7,6Hz), 7,90 - 8,01 (2H, m), 3,71 (1H, d, 4,6Hz), 3,45 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,29 - 2,40 (1H, m), 1,03 (3H, d, 6,9Hz), 1,00 (3H, d, 6,8Hz).

Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de metanosulfonamido (77) (Ejemplo de referencia)

2,2-dimetilpropanoato de *N-[(terc-butoxi)carbonil]metanosulfonamido* A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de

[(*tert*-butoxi)carbonil]amino (1 g, 4,6 mmol) en DCM (20 ml) se le añaden trietilamina (0,47 g, 4,6 mmol) y cloruro de metano sulfonilo (0,53 g, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 90 minutos, antes de diluirse la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y se inactiva con agua (20 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua (20 ml), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para producir el compuesto en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM. (1,3 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,43 (3H, s), 1,55 (9H, s), 1,34 (9H, s).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de metanosulfonamido (77) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]metanosulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,47 g, 72 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,70 (1 H, s), 3,09 (3 H, s), 1,34 (9 H, s).

Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de [(4-clorofenil)metanol]sulfonamido (78) (Ejemplo de referencia)

Se prepara 2,2 dimetil propanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][(4-clorofenil)metanol]sulfonamido a partir de cloruro de (4-clorofenil)metanosulfonilo y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 8. (0,4 g, 32 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,33 - 7,43 (4H, m), 4,56 - 5,04 (2H, m), 1,55 (9H, s), 1,29 (9H, s).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de [(4-clorofenil)metanol]sulfonamido (78) a partir de 2,2 dimetil propanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil][(4-clorofenil)metanol]sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,18 g, 89 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,55 (1 H, s), 7,37 - 7,43 (4 H, m), 4,38 (2 H, s), 1,25 (9 H, s).

Preparación de *N*-(acetiloxi)-3-bromotiofeno-2-sulfonamida (79) (Ejemplo de referencia)

Se prepara (acetiloxi)/[3-bromotiofeno-2-il](sulfonil)carbamato de *tert*-butilo a partir de cloruro de 3-bromotiofeno-2-sulfonilo, hidruro sódico y acetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,8 g, 35 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,68 (1H, d, 5,3Hz), 7,15 (1H, d, 5,2Hz), 2,30 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Se prepara *N*-(acetiloxi)-3-bromotiofeno-2-sulfonamida (79) a partir de (acetiloxi)[(3-bromotiofeno-2-il)sulfonil]carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 6. (0,22 g, 36 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,68 (1H, s), 7,66 (1H, d, 5,3Hz), 7,23 (1H, d, 5,3Hz), 2,14 (3H, s).

Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de 1-benzofura-2-sulfonamido (80) (Ejemplo de referencia)

Se prepara *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]1-benzofura-2-sulfonamido 2,2-dimetilpropanoato a partir de 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino, hidruro sódico y cloruro de 1-benzofura-2-sulfonilo de acuerdo con el Método general 4. (3,1 g, 75 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,06 (1H, d, 0,8Hz), 7,92 (1H, d, 7,3Hz), 7,81 (1H, dd, 8,5, 0,8Hz), 7,64 (1H, ddd, 8,5, 7,2, 1,4Hz), 7,42 - 7,53 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,28 (9H, s).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de 1-benzofura-2-sulfonamido (80) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]1-benzofura-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (2,17 g, 63 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,90 (1H, s a), 7,87 (1H, d, 7,8Hz), 7,86 (1H, d, 0,8Hz), 7,78 (1H, dd, 8,5, 0,7Hz), 7,60 (1H, td, 7,9, 1,2Hz), 7,41 - 7,48 (1H, m), 1,12 (9 H, s).

Preparación de acetato de 1-benzofura-2-sulfonamido (81) (Ejemplo de referencia)

Se prepara acetato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]1-benzofura-2-sulfonamido a partir de acetato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino, hidruro sódico y cloruro de 1-benzofura-2-sulfonilo de acuerdo con el Método general 4. (3,1 g, 75 %), RMN ¹H (250 MHz, DMF) δ ppm 8,07 (1H, d, 0,9Hz), 7,91 (1H, d, 7,3Hz), 7,82 (1H, dd, 8,5, 0,8Hz), 7,64 (1H, td, 7,8, 1,4Hz), 7,41 - 7,52 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,37 (9H, s).

Se prepara acetato de 1-benzofura-2-sulfonamido (81) a partir de acetato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]1-benzofura-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,79 g, 34 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,95 (1H, s a), 7,83 - 7,91 (2H, m), 7,73 - 7,81 (1H, m), 7,60 (1H, td, 7,9, 1,2Hz), 7,39 - 7,49 (1H, m), 2,10 (3H, s).

Preparación de 2,2 dimetil propanoato de 3-bromotiofeno-2-sulfonamido (82) (Ejemplo de referencia)

Se sintetiza 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]3-bromotiofeno-2-sulfonamido a partir de cloruro de 3-bromotiofeno-2-sulfonilo (sintetizado de acuerdo con el método detallado en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1996, 6, 2651 - 2656), hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,2 g, 12 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,25 (1H, d, 5,2Hz), 7,44 (1H, d, 5,2 Hz), 1,39 (9H, s), 1,29 (9H, s).

Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de 3-bromotiofeno-2-sulfonamido (82) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]3-bromotiofeno-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,48 g, 51 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (1H, s a), 8,14 (1H, d, 5,2Hz), 7,37 (1H, d, 5,4Hz), 1,15 (9H, s).

Preparación de 2,2 dimetil propanoato de 3-clorotiofeno-2-sulfonamido (83) (Ejemplo de referencia)

Se sintetiza cloruro de 3-clorotiofeno-2-sulfonilo de acuerdo con el método detallado en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1996, 6, 2651 -2656:

- 5 A una solución en agitación de 3-clorotiofeno (10 g, 84 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriado a 0 °C se le añade gota a gota ácido clorosulfónico (16 ml, 252 mmol). Después de 2 horas a 0 °C la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo y se extrae en diclorometano (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como una mezcla con el otro isómero. Ambos isómeros se separan y el compuesto del título se aísla por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo. (3,7 g, 20 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,75 (1H, d, 5,3Hz), 7,15 (1H, d, 5,3Hz).

- 15 Se sintetiza 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]3-clorotiofeno-2-sulfonamido a partir de cloruro de 3-clorotiofeno-2-sulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,72 g, 94 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 (1H, d, 5,3Hz), 7,40 (1H, d, 5,2Hz), 1,39 (9H, s), 1,28 (9H, s).

- 20 Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de 3-clorotiofeno-2-sulfonamido (83) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]3-clorotiofeno-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,74 g, 65 %), RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (1H, s a), 8,17 (1H, d, 5,3Hz), 7,34 (1H, d, 5,3Hz), 1,15 (9H, s).

Preparación de 2-metilpropanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido (84) (Ejemplo de referencia)

- 25 Se sintetiza 2-metilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil] 5 -clorotiofeno-2-sulfonamido a partir de cloruro de 5-clorotiofeno sulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,7 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,65 (1H, d, 4,1Hz), 6,99 (1H, d, 4,1Hz), 2,81 (1H, sept, 7,0 Hz), 1,49 (9H, s), 1,31 (6H, d, 7,0 Hz).

- 30 Se prepara 2-metilpropanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido (84) a partir de 2-metilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,58 g, 60 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,03 (1H, s), 7,56 (1H, d, 4,1Hz), 7,01 (1H, d, 4,0Hz), 2,68 (1H, sept, 7,0 Hz), 1,18 (6H, d, 7,0 Hz).

Preparación de 2,2 dimetil propanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido (85) (Ejemplo de referencia)

- 35 Se sintetiza 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido a partir de cloruro de 5-clorotiofeno sulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (1,89 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,65 (1H, d, 4,1Hz), 6,99 (1H, d, 4,1Hz), 1,48 (9H, s), 1,35 (9H, s).

- 40 Se prepara 2,2-dimetilpropanoato de 5-clorotiofeno-2-sulfonamido (85) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,66 g, 46 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,07 (1H, s), 7,55 (1H, d, 4,1Hz), 7,01 (1H, d, 4,1Hz), 1,22 (9H, s).

Preparación de 2,2-dimetil propanoato de piridin-3-sulfonamido (86) (Ejemplo de referencia)

- 50 Se sintetiza 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]piridin-3-sulfonamido a partir de cloruro de 3-piridina sulfonilo, hidruro sódico y 2,2-dimetilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,99 g, 58 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,16 - 9,26 (1H, m), 8,89 (1H, d, 4,4Hz), 8,36 (1H, d, 8,2Hz), 7,54 (1H, dd, 8,2, 4,9Hz), 1,42 (9H, s), 1,37 (9H, s).

- 55 Se prepara 2,2-dimetil propanoato de piridin-3-sulfonamido (86) a partir de 2,2-dimetilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]piridin-3-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,91 g, 89 % en forma de la sal TFA), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,41 (1H, s), 9,00 (1H, d, 2,4Hz), 8,94 (1H, dd, 4,8, 1,5Hz), 8,27 (1H, dt, 8,1, 2,0Hz), 7,76 (1H, dd, 8,1, 4,8Hz), 1,10 (9H, s).

Preparación de 2-metilpropanoato de piridin-3-sulfonamido (87) (Ejemplo de referencia)

- 60 Se sintetiza 2-metilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]1piridin-3-sulfonamido a partir de cloruro de 3-piridina sulfonilo, hidruro sódico y 2-metilpropanoato de [(terc-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 4. (0,6 g, 37 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,21 (1H, d, 1,6Hz), 8,89 (1H, dd, 4,7, 1,3Hz), 8,34 (1H, dd, 7,4, 1,4Hz), 7,53 (1H, dd, 8,2, 4,9Hz), 2,84 (1H, sept, 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 1,32 (6H, d, 6,9Hz).

- 65 Se prepara 2-metilpropanoato de piridin-3-sulfonamido (87) a partir de 2-metilpropanoato de N-[(terc-butoxi)carbonil]piridin-3-sulfonamido de acuerdo con el Método general 6. (0,62 g, 99 % en forma de la sal TFA), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,42 (1H, s), 9,01 (1H, d, 2,2Hz), 8,94 (1H, dd, 4,9, 1,4Hz), 8,28 (1H, dt, 8,1,

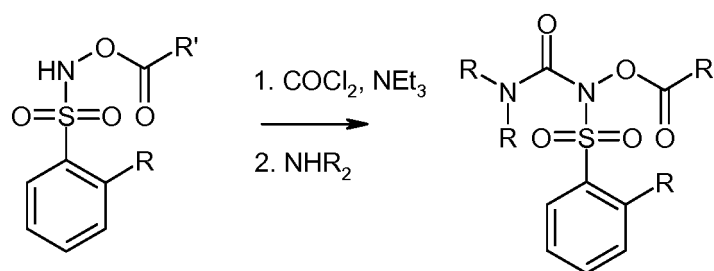
2,0Hz), 7,74 (1H, dd, 8,0, 4,9Hz), 2,58 - 2,64 (1H, m), 1,05 (6H, d, 7,1Hz).

EJEMPLO 3: Síntesis de los Compuestos 15 y 16 (Ejemplos de referencia)

- 5 Se prepara hidroxilamina de O-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo) de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Martin, N.I. *et al.*, *Org. Lett.* 2006, 8, 4035-4038) y posteriormente se acopla a un cloruro de sulfonilo apropiado. La O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-sulfonamida resultante se disuelve en diclorometano y se añade un equivalente de trietilamina. Después, se agita la mezcla de reacción mientras que se añade 1,1 equivalente de un cloruro de ácido apropiado. Tras la finalización de la reacción (como se indica por TLC), el disolvente se retira a presión reducida y el producto de N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-N'-acilsulfonamida en bruto se purifica por cromatografía en columna.
- 10 Después, se disuelve la N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-N'-acilsulfonamida en metanol, se añade un 10 por ciento molar de ácido p-toluenosulfónico y la solución se agita hasta que se completa la reacción (como se indica por TLC). El disolvente se retira a presión reducida y el producto de N-hidroxi-N'-acilsulfonamida resultante se purifica por cromatografía en columna.
- 15 N-hidroxi-N-benzoil-bencenosulfonamida (15) (Ejemplo de referencia). RMN ¹H (400 MHz, δ) 7,48-7,70 (10 H, m); RMN ¹³C (100 MHz, δ) 128,24, 129,17, 129,24, 130,65, 131,45, 134,10, 134,32, 134,87, 172,34; IR (KBr, cm⁻¹) 1730,3250; FAB-MS 278,04810 (M+H) (278,04870 cal.).
- N-hidroxi-N-trimetilacetil-2,6-diclorobencenosulfonamida (16) (Ejemplo de referencia). RMN ¹H (400 MHz, δ) 7,40 (1 H, m), 7,49 (2 H, m); IR (KBr, cm⁻¹) 1688,7, 3359,7

EJEMPLO 4: Síntesis del Compuesto 17 (Ejemplo de referencia)

Método General 7

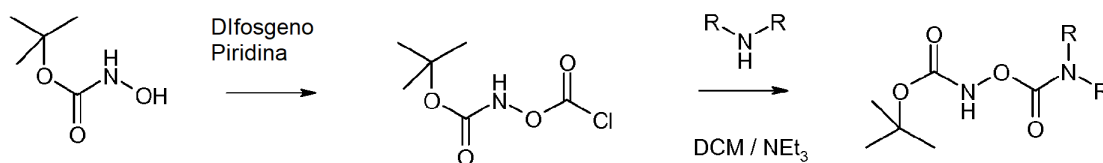


A una solución del compuesto formado en el Método general 6 en DCM enfriado a 0 °C se le añade trietilamina (2 equiv.). La solución se agita a esta temperatura durante 5 minutos antes de añadirse fosgeno (una solución 1,9 M en tolueno, 1,5 equiv.). La solución se agita durante unos 45 minutos adicionales antes de inactivarse con agua. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío*. El cloruro de carbamoilo en bruto se vuelve a disolver en DCM y trietilamina (1,1 equiv.) y se añaden una amina secundaria (1 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de interrumpirse con agua. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío*. La purificación se logra mediante la trituración con heptano: acetato de etilo.

Se prepara N-[(2-bromofenil)sulfonyl]-N-hidroxi-morfolin-4-carboxamida a partir de N-(acetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida y morfolina de acuerdo con el Método general 7. δH (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,02 - 8,20 (1H, m), 7,73 - 7,86 (1H, m), 7,37 - 7,55 (2H, m), 3,69 - 3,79 (4H, m), 3,26 - 3,36 (4H, m).

EJEMPLO 5: Síntesis de los Compuestos 29-49

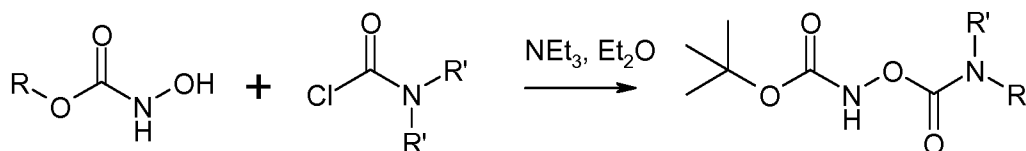
Método General 8



A una solución de N-hidroxycarbamato de *terc*-butilo (1 equiv.) en THF (20 vol) se le añade gota a gota difosgeno (0,48 equiv.) seguido de piridina (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtra y se concentra *al vacío*. El residuo se disuelve en DCM (10 vol) y se añade gota a gota a una solución de

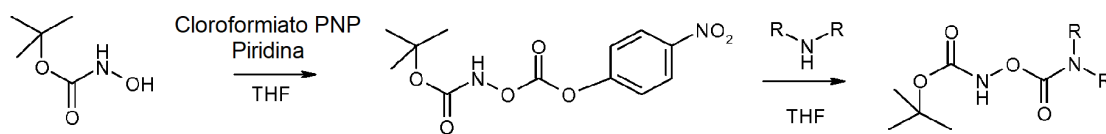
amina (1 equiv.) y trietilamina (1 equiv, por centro básico en el compuesto) en DCM (10 vol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción, antes de lavar con agua y volver a extraer con alícuotas adicionales de DCM. El producto en bruto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o DCM: metanol seguido de trituración cuando sea necesario.

Método General 9



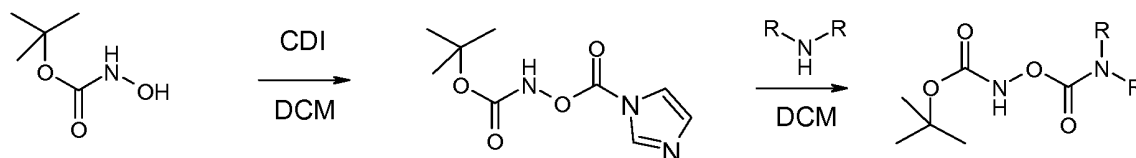
A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) y trietilamina (1,05 equiv.) en éter dietílico (20 vol) o DCM (20 vol) enfriado a 0 °C se le añade cloruro de carbamoilo (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y se concentra *al vacío*. La mezcla de reacción en bruto se diluye con DCM (20 vol) y se lava con una solución de NaHCO₃ (2x10 vol) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o por HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 10



A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (1 equiv.) en THF (4 vol) y piridina (1 equiv.) a 0 °C se le añade gota a gota *para* nitro cloroformiato (1 equiv.) en THF (2,5 vol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora antes de filtrarse y se añade la amina (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra *al vacío*. Los compuestos sin centros básicos se disuelven en DCM (10 vol) y se lavan con una solución de NaHCO₃ (2x5 vol) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o DCM: metanol seguido de trituración cuando sea necesario o HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 11



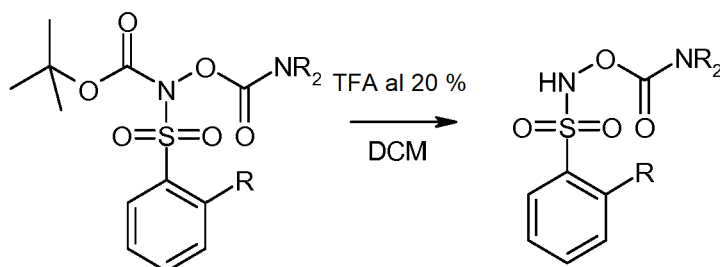
A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (0,9 equiv.) en DCM (10 vol) se le añade carbonildiimidazol (1 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora cuando se añade la amina (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se lava con agua (2 x) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o DCM: metanol.

Método General 12



A una solución de hidroxilamina disustituida con *N,O* (1 equiv.) en DCM y trietilamina (1 equiv.) se le añaden dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y un cloruro de sulfonilo (1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo por tlc. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y se purifica directamente ya sea por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo o por HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 13



A una solución en agitación del compuesto formado en el Método general 12 en diclorometano se le añade ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del material de partida por CL-EM y se concentra *al vacío* para producir el compuesto del título en forma de una goma incolora, transparente. La purificación se logra ya sea por cromatografía en columna de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o trituración a partir de heptano:acetato de etilo o éter.

Preparación de *N,N*-dimetil carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (29)

Se prepara *N,N*-dimetilcarbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 9. A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 15 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,7 mmol) en éter dietílico (25 ml) enfriado a 0 °C se le añade cloruro de dimetil carbamoilo (1,6 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra para retirar cualquier clorhidrato de trietilamina formado durante la reacción y se concentra *al vacío*. La mezcla de reacción en bruto se diluye con DCM (50 ml) y se lava con una solución de NaHCO₃ (2x10 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto del título se usa directamente sin ninguna purificación adicional. (2,4 g, rendimiento del 78 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,82 (1H, s), 3,02 (3H, s), 2,98 (3H, s), 1,49 (9H, s).

Se prepara *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-*N,N*-dimetilcarbamato de acuerdo con el Método general 12. A una solución de *N,N*-dimetilcarbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino (0,5 g, 2,4 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (341 µl, 2,4 mmol) se le añaden dimetilaminopiridina (0,03 g, 0,24 mmol) y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo (0,625 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del cloruro de sulfonilo por tlc. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y se purifica directamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (1:1, v:v) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,45 g, 42 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 - 9,01 (1H, m), 8,32 - 8,44 (1H, m), 7,76 - 7,90 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,03 (3H, s), 1,41 (9H, s).

Como alternativa, se prepara carbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido-*N,N*-dimetilo a través del siguiente método. Una solución de *N,N*-dimetilcarbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino (1 g, 4,9 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución en agitación de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 0,235 g, 5,2 mmol) en THF (25 ml). Se continúa agitando durante 30 minutos, después de lo cual se añade cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo (1,35 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo después del cual la tlc (1:1 heptano:acetato de etilo) no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua y se extrae en éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran *al vacío* para producir el material deseado, que

se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo (1:1; v:v). (1,1 g, 53 %).

Se prepara *N,N*-dimetil carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (29) de acuerdo con el Método general 13. A una solución en agitación de *N,N*-dimetil carbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (0,45 g, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añade ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el consumo completo del material de partida por CL-EM (aprox. 1h) y se concentra *al vacío* para producir el compuesto del título en forma de una goam incolora, transparente. La purificación se logra por trituración a partir de éter, lo que produce el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,25 g, 77 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,92 (1H, s), 8,37 (1H, dd, 7,7, 1,1 Hz), 8,28 (1H, dd, 7,7, 1,1Hz), 7,90 (1H, td, 7,7, 1,3Hz), 7,79 - 7,87 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,80 (3H, s).

Preparación de *N,N*-dimetilcarbamato de (2-bromobenceno)sulfonamido (30)

Se prepara *N,N*-dimetilcarbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido a partir de *N,N*-dimetil carbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-bromobencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,655 g, 37 %). RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,25 - 8,37 (1H, m), 7,71 - 7,82 (1H, m), 7,44 - 7,55 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,99 (3H, s), 1,50 (9H, s).

Se prepara *N,N*-dimetil carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (30) a partir de *N,N*-dimetilearbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-bromobenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,102 g, 19 %), δH (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) 8,08 - 8,28 (1H, m), 7,75 - 7,87 (1H, m), 7,44 - 7,62 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,81 (3H, s).

Preparación de morfolin-4-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (31)

Se prepara morfolin-4-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de morfolin-4-carbonilo y de acuerdo con el Método general 9. (1,71 g, 105 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,78 (1H, s), 3,66 - 3,78 (4H, m), 3,46 - 3,65 (4H, m), 1,50 (9H, s).

Se prepara morfolin-4-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de morfolin-4-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (1,12 g, 61 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 - 8,66 (1H, m), 8,32 - 8,43 (1H, m), 7,74 - 7,91 (2H, m), 3,49 - 3,86 (8H, m), 3,41 (3H, s), 1,43 (9H, s).

Se prepara morfolin-4-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (31) a partir de morfolin-4-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,76 g, 86 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,99 (1H, s), 8,38 (1H, dd, 7,8, 1,3Hz), 8,27 (1H, dd, 7,7, 1,4Hz), 7,92 (1H, td, 7,6, 1,4Hz), 7,83 - 7,88 (1H, m), 3,54 - 3,59 (4H, m), 3,41 - 3,45 (3H, m), 3,29 - 3,37 (4H, m).

Preparación de 4-acetil piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (32)

Se prepara 4-acetilpiperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 8. A una solución de *N*-hidroxycarbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 7,44 mmol) en THF (20 ml) se le añade gota a gota difosgeno (0,44 ml, 3,57 mmol) seguido de piridina (0,6 ml, 7,44 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en DCM (10 ml) y se añade gota a gota a una solución de 4-acetilpiperazina (0,95 g, 7,44 mmol), en trietilamina (1,0 ml, 7,44 mmol) y DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentraron al vacío *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo lo que produce el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (0,75 g, 35 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,70 (1H, s), 3,24 - 3,68 (8H, m), 2,06 (3H, s), 1,43 (9H, s).

Se prepara 4-acetilpiperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de 4-acetilpiperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,89 g, 70 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,45 - 8,62 (1H, m), 8,23 - 8,37 (1H, m), 7,72 - 7,83 (2H, m), 3,35 - 3,75 (8H, m), 3,32 (3H, s), 2,04 - 2,10 (3H, m), 1,35 (9H, s).

Se prepara 4-acetilpiperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (32) a partir de 4-acetilpiperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,67 g, 93 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,82 - 10,14 (1H, m), 8,40 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,28 (1H, d, 7,7Hz), 7,94 (1H, td, 7,6, 1,3Hz), 7,87 (1H, t, 7,6Hz), 3,52 - 3,60 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,38 - 3,44 (4H, m), 3,28 - 3,35 (2H, m), 2,13 (3H, s).

Preparación de *N*-ciclohexil-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (33)

Se prepara *N*-[(ciclohexil(metil)carbamoil)oxi]carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 10. A una

solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 15,0 mmol) en THF (8 ml) y piridina (1,2 ml, 15,0 mmol) a 0 °C se le añade gota a gota *para* nitro cloroformiato (3,0 g, 15,0 mmol) en THF (7,5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora antes de filtrarse y se añade *N*-metilciclohexanamina (1,96 ml, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra *al vacío*. Se disuelve en DCM y se lava con una solución con NaHCO₃ (2 x) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*, el compuesto del título se purifica directamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con DCM: metanol y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,81 g).

Se prepara *N*-ciclohexil-*N*-metilcarbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y *N*-[(ciclohexil(metil)carbamoil)oxi]carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 12. (0,44 g, 6 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,52 - 8,65 (1H, m), 8,23 - 8,36 (1H, m), 7,69 - 7,82 (2H, m), 3,79 - 4,00 (1H, m), 3,34 (3H, s), 2,86 (3H, s), 0,90 - 1,88 (19H, m).

Se prepara *N*-ciclohexil-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (33) a partir de *N*-ciclohexil-*N*-metilcarbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,33 g, 94 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,84 - 10,16 (1H, m), 8,38 (1H, dd, 7,8, 0,9Hz), 8,26 (1H, d, 7,6Hz), 7,89 (1H, t, 7,6Hz), 7,75 - 7,84 (1H, m), 3,53 - 3,79 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,67 (3H, s a), 1,58 - 1,95 (3H, m), 0,80 - 1,54 (7H, m).

Preparación de piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (34)

Se prepara piperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 10. (0,75 g, 35 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,76 (1H, s), 3,43 - 3,62 (8H, m), 1,50 (9H, s), 1,48 (9H, s).

Se prepara 4-*tert*-butil piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y piperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 12. (0,86 g, 57 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,52 - 8,67 (1H, m), 8,31 - 8,49 (1H, m), 7,76 - 7,96 (2H, m), 3,45 - 3,78 (8H, m), 3,40 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,42 (9H, s).

Se piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (34) a partir de piperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. El compuesto del título se recoge en forma de una sal TFA (0,69 g, 94 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 (1H, s a), 8,67 - 8,89 (2H, m), 8,29 (1H, dd, 7,9, 1,3Hz), 8,23 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 8,09 (1H, td, 7,7, 1,3Hz), 7,98 - 8,06 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,36 - 3,47 (4H, m), 2,99 - 3,10 (4H, m).

Preparación de *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (35)

Se prepara *N*-(2-metoxietil)carbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y (2-metoxietil)(metil)amina de acuerdo con el Método general 8. (0,58 g, 32 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,79 (1H, s), 3,46 - 3,64 (4H, m), 3,36 (3H, d, 4,4Hz), 3,06 (3H, d, 10,6Hz), 1,50 (9H, s).

Se prepara *N*-(2-metoxietil)carbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y *N*-(2-metoxietil)carbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 12. (0,58 g, 53 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,63 - 8,73 (1H, m), 8,29 - 8,42 (1H, m), 7,86 (2H, dd, 5,8, 3,2Hz), 3,50 - 3,75 (4H, m), 3,43 (3H, d, 4,4Hz), 3,38 (3H, d, 4,6Hz), 3,14 (3H, d, 14,0Hz), 1,42 (9H, s).

Se prepara *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (35) a partir de *N*-(2-metoxietil)carbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,40 g, 89 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,95 - 10,05 (1H, m), 8,37 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,23 - 8,30 (1H, m), 7,90 (1H, td, 7,7, 1,3Hz), 7,78 - 7,86 (1H, m), 3,39 - 3,45 (4H, m), 3,21 - 3,35 (6H, m), 2,77 - 2,91 (3H, m).

Preparación de 4-(piridin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (36)

Se prepara 4-(piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y 1-(piridin-4-il)piperacina de acuerdo con el Método general 10. (1,06 g, 43 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,31 (2H, d, 6,6Hz), 7,85 (1H, s a), 6,71 (2H, d, 6,6Hz), 3,66 - 3,84 (4H, m), 3,34 - 3,49 (4H, m), 1,51 (9H, s).

Se prepara 4-(piridin-4-il) piperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbenceno-sulfonilo y 4-(piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 12 y se llevó a la siguiente etapa.

Se prepara 4-(piridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (36) a partir de 4-(piridin-4-il)

il) piperazin-1-carboxilato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13 y se recoge en forma de una sal TFA. (0,27 g, 16 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,62 (1H, s a), 10,52 (1H, s a), 8,26 - 8,34 (3H, m), 8,20 - 8,26 (1H, m), 8,07 (1H, td, 7,6, 1,4Hz), 7,98 - 8,05 (1H, m), 7,14 (2H, d, 7,6Hz), 3,67 (4H, s a), 3,47 (3H, s), 3,42 (4H, s a).

5

Preparación de 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (37)

Se prepara 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y 4-(piperidiN-4-il)morfolina de acuerdo con el Método general 8. (0,29 g, 12 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,77 (1H, s), 4,13 - 4,34 (2H, m), 3,66 - 3,90 (4H, m), 2,81 - 3,04 (2H, m), 2,49 - 2,70 (3H, m), 2,28 - 2,49 (1H, m), 1,80 - 1,99 (2H, m), 1,56 - 1,61 (3H, m), 1,48 - 1,54 (9H, m).

10

Se prepara 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 12 (0,48 g) y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Se prepara 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (37) a partir de 4-(morfoliN-4-il)piperidin-1-carboxilato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13 y se aísla en forma de una sal TFA. (0,25 g, 50 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,45 (1H, s a), 9,70 (1H, s a), 8,29 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,22 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,09 (1H, td, 7,7, 1,3Hz), 8,00 - 8,06 (1H, m), 3,53 - 4,23 (6H, m), 3,48 (3H, s), 3,09 (2H, s a), 2,69 - 2,92 (2H, m), 2,01 (2H, d, 12,0Hz), 1,38 (2H, s a).

20

Preparación de *N,N*-dietilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (38)

Se prepara *N,N*-dietilcarbamato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y cloruro de dietil carbamoilo de acuerdo con el Método general 9. (0,67 g, 39 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,84 (1H, s a), 3,33 (4H, q, 7,1Hz), 1,48 (9H, s), 1,11 - 1,28 (6H, m).

30

Se prepara *N,N* dietilcarbamato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de *N,N*-dietil carbamato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,47 g, 36 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,55 - 8,70 (1H, m), 8,29 - 8,36 (1H, m), 7,77 - 7,87 (2H, m), 3,18 - 3,52 (7H, m), 1,35 (9H, s), 1,22 (3H, t, 7,1Hz), 1,16 (3H, t, 7,0Hz).

35

Se prepara *N,N*-dietilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (38) a partir de *N,N* dietilcarbamato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,2 g, 55 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,08 (1H, s), 8,37 (1H, dd, 7,9, 1,3Hz), 8,25 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 7,89 (1H, td, 7,6, 1,3Hz), 7,77 - 7,83 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,01 - 3,24 (4H, m), 0,79 - 1,15 (6H, m).

40

Preparación de 40(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (39)

Se prepara 4-(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y 4-(piperidiN-1-il)piperidina de acuerdo con el Método general 10 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,5 g).

45

Se prepara 4-(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de cloruro de 2-metilsulfonilbenceno-sulfonilo y 4-(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino de acuerdo con el Método general 12 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,63 g).

50

Se prepara 4-(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido(39) a partir de 4-(piperidiN-1-il)piperidin-1-carboxilato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13 y es de base libre usando NaHCO₃ acuoso. (0,21 g, 3 % durante tres etapas), RMN ¹H (500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,18 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 8,12 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 7,79 (1H, td, 7,7, 1,3Hz), 7,68 - 7,75 (1H, m), 3,88 - 4,05 (2H, m), 3,39 - 3,45 (3H, m), 2,80 - 3,38 (5H, m), 2,63 - 2,80 (2H, m), 1,21 - 2,01 (10H, m).

55

Preparación de *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (40)

60

Se prepara *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y cloruro de *N*-metoxi-*N*-metilcarbamoilo de acuerdo con el Método general 9. (2,48 g, 100 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,83 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,23 (3H, s), 1,48 (9H, s).

65

Se prepara *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de *N*-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de [(*terc*-butoxi)carbonil]amino y cloruro 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con

el Método general 12. RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,55 - 8,63 (1H, m), 8,34 - 8,42 (1H, m), 7,81 - 7,88 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,42 (9H, s).

Se prepara *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (40) a partir de *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,85 g, 50 % a partir de *N*-metoxi-*N*-metilcarbamato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,83 (1H, s a), 8,38 (1H, dd, 7,7, 1,1 Hz), 8,31 (1H, dd, 7,7, 1,1 Hz), 7,89 - 7,95 (1H, m), 7,82 - 7,89 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,07 (3H, s).

10 Preparación de pirrolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (41)

Se prepara pirrolidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo y cloruro de pirrolidin-1-carbonilo de acuerdo con el Método general 9. (0,59 g, 23 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,79 (1H, s), 3,25 - 3,58 (4H, m), 1,80 - 2,10 (4H, m), 1,50 (9H, s).

Se prepara *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-pirrolidin-1-carboxilato a partir de pirrolidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12 y se usa directamente para la síntesis del compuesto del título.

Se prepara pirrolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido-pirrolidin-1-carboxilato de acuerdo con el Método general 13. (0,43 g, 49 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,84 (1H, s), 8,37 (1H, dd, 7,9, 1,3 Hz), 8,28 (1H, dd, 7,7, 1,3 Hz), 7,90 (1H, td, 7,7, 1,3 Hz), 7,80 - 7,86 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,18 - 3,29 (4H, m), 1,75 - 1,88 (4H, m).

25 Preparación de ácido 2-[(carboximetil){[(2-metanosulfonilbenceno) sulfonamidooxi]carbonil}]amino]acético (42)

Se prepara 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil){[(*tert*-butoxi)carbonil]-amino}oxi]carbonil]amino]acetato de *tert*-butilo a partir de *N*-hidroxicarbamato de y 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil]amino]acetato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 11. A una solución de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilo (1,22 g, 9,17 mmol) en DCM (30 ml) se le añade carbonildiimidazol (1,65 g, 10,19 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora cuando se añade 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil]amino]acetato de *tert*-butilo (2,50 g, 10,19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se lavó con agua (2x20 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra *al vacío*. El compuesto del título se purifica directamente por cromatografía en columna de sílice eluyendo con heptano: acetato de etilo lo que produce el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (2,46 g, 60 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,72 (1 H, s), 4,08 (2 H, s), 4,04 (2 H, s), 1,41 - 1,51 (27 H, m).

Se prepara 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil){[(*N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido)oxi]carbonil]amino]acetato de *tert*-butilo a partir de 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil){[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}oxi]-carbonil]amino]acetato de *tert*-butilo y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,74 g, 13 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,48 - 8,55 (1 H, m), 8,27 - 8,31 (1 H, m), 7,71 - 7,80 (2 H, m), 3,90 - 4,13 (4 H, m), 3,33 (3 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,34 (9 H, s).

Se prepara ácido 2-[(carboximetil){[(2-metanosulfonil benceno)sulfonamidooxi]-carbonil}] amino]acético (42) a partir de 2-[(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil){[(*N*-[(*tert*-butoxi)carbonil] (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido)oxi]-carbonil] amino]acetato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 13. (0,27 g, 54 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,76 (2H, s a), 10,55 (1H, s), 8,25 (1H, dd, 7,7, 1,3 Hz), 8,10 - 8,15 (1H, m), 8,04 (1H, d, 1,3 Hz), 7,96 (1H, d, 1,3 Hz), 3,86 (4H, d, 2,7 Hz), 3,45 (3H, s).

50 Preparación de 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (43)

Se prepara 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de *N*-hidroxicarbamato de *tert*-butilp y piperidin-4-carboxamida de acuerdo con el Método general 8 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,67 g).

Se prepara 4-carbamoil piperidin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,66 g).

Se prepara 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (43) a partir de 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,35 g, 12 % durante tres etapas), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,38 (1H, s), 8,26 (1H, dd, 7,8, 1,2 Hz), 8,19 (1H, dd, 7,7, 1,1 Hz), 8,06 (1H, t, 7,6 Hz), 8,01 (1H, t, 7,6 Hz), 7,28 (1H, s a), 6,83 (1H, s a), 3,59 - 3,74 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,77 - 2,91 (1H, m), 2,66 - 2,77 (1H, m), 2,23 (1H, tt, 11,3, 3,7 Hz), 1,54 - 1,71 (2H, m), 1,26 - 1,44 (1H, m), 1,09 - 1,26 (1H, m).

Preparación de Y-metil-N-(piridin-3-ilmetil)carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (44)

Se prepara N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo u metil(piridin-3-ilmetil)amina de acuerdo con el Método general 8 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,52 g).

Se prepara N-[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonil]-N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo a partir de N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,26 g, 7 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 - 8,82 (3 H, m), 8,28 - 8,46 (1 H, m), 7,94 - 8,19 (1 H, m), 7,80 - 7,94 (2 H, m), 7,54 (1 H, s a), 4,53 - 4,84 (2 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,93 - 3,18 (3 H, m), 1,44 (9 H, s).

Se prepara N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (44) a partir de N-[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonil]-N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 13. El compuesto es de base libre usando NaHCO₃ acuoso. (0,13 g, 64 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,04 (1H, s a), 8,48 - 8,70 (1H, m), 8,10 - 8,47 (2H, m), 7,11 - 8,08 (5H, m), 4,21 - 4,41 (2H, m), 3,34 - 3,49 (3H, m), 2,70 - 2,92 (3H, m).

Preparación de ácido 2-(((2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi)carbonil(metil)amino)acético (45)

Se prepara 2-[[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]oxi]carbonil(metil)amino]acetato de *terc*-butilo a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y 2-(metilamino)acetato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 11. (1,31 g, 39 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 (dd, 4,11, 1,37 Hz, 18 H) 3,05 (d, 9,90 Hz, 3 H) 3,96 (d, 10,20 Hz, 2 H) 7,62 - 7,87 (m, 1 H).

Se prepara 2-[[[N-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)-sulfonamidooxi]carbonil(metilamino)acetato de *terc*-butilo a partir de 2-[[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]oxi]carbonil(metil)amino]acetato de *terc*-butilo y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (1,2 g).

Se prepara ácido 2-(((2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi)carbonil(metil)amino)acético (45) a partir de 2-[[[N-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]oxi]carbonil(metil)amino]acetato de *terc*-butilo de acuerdo con Método general 13. (0,59 g, 37 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,34 (2H, d, 7,6Hz), 7,98 (2H, d, 7,6Hz), 3,86 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,85 (3H, s).

Preparación de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (46)

Se prepara N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y clorhidrato de N,1-dimetilpiperidin-4-amina de acuerdo con el Método general 11. Se añade trietilamina (1 equiv.) antes de la adición de amina. (2,74 g, 61 %), RMN ¹H (250 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86 (1H, s a), 3,97 (1H, s a), 2,83 - 2,99 (5H, m), 2,28 (3H, s), 2,05 (2H, td, 11,6, 3,0Hz), 1,61-1,93 (4H, m), 1,42 - 1,54 (9H, m).

Se prepara N-[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonil]-N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo a partir de N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12 y se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional (1,2 g).

Se prepara N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (46) a partir de N-[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonil]-N-[[metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil]oxi]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Método general 13. El compuesto es de base libre usando NaHCO₃ acuoso. (0,31 g, 15 % en dos etapas), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,37 (1H, d, 7,3Hz), 8,25 (1H, d, 7,6Hz), 7,84 - 7,93 (1H, m), 7,81 (1H, dd, 7,6, 1,0Hz), 3,61 - 3,82 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,87 (2H, s a), 2,68 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,97 (2H, d, 11,3Hz), 1,35 - 1,77 (4H, m).

Preparación de ácido 2-[(carboximetil)({(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi}carbonil)amino]acético (47)

Se prepara 2-[[2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil]({(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi}carbonil)amino]acetato de *terc*-butilo a partir de *N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo y 2,2'-iminodiacetato de di-*terc*-butilo de acuerdo con el Método general 11. (2,46 g, 59,7 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,72 (1H, s), 4,08 (2H, s), 4,04 (2H, s), 1,41-1,51 (27H, m).

Se prepara 2-[[2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil]({N-[(*terc*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido}oxi)carbonil)amino]acetato de *terc*-butilo a partir de 2-[[2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil]({(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamidooxi}carbonil)amino]acetato de *terc*-butilo y cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,74 g, 13,6 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,48 - 8,55 (1H, m), 8,27 - 8,31 (1H, m), 7,71 - 7,80 (2H, m), 3,90-4,13 (4H, m), 3,33 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,34 (9H, s).

Se prepara ácido 2-[(carboximetil){[(2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido]oxil-carbonil}]amino]acético (47) a partir de 2-[[2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil][(*N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido)-oxi]carbonil]amino] acetato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 13. (0,27 g, 54 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,76 (2H, s a), 10,55 (1H, s), 8,25 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 8,10 - 8,15 (1H, m), 8,04 (1H, d, 1,3Hz), 7,96 (1H, d, 1,3Hz), 3,86 (4H, d, 2,7Hz), 3,45 (3H, s).

Preparación de 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (48)

Se prepara 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de cloruro de 2-oxoimidazolidin-1-carbonilo e hidroxycarbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Método general 9. (0,76 g, 23,0 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,85 - 8,01 (1H, m), 5,77 - 5,95 (1H, m), 4,04 (2H, d, 8,4Hz), 3,54 (2H, t, 8,2Hz), 1,45 - 1,54 (9H, s).

Se prepara 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonil bencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12 y se usa en bruto para la síntesis de 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (0,5 g, 34,8 %).

Se prepara 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (48) a partir de 2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,13 g, 33 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,60 - 10,77 (1H, m), 8,19 - 8,32 (2H, m), 7,93 - 8,07 (2H, m), 7,49 - 7,64 (1H, m), 3,61 - 3,70 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,22 - 3,30 (2H, m).

Preparación de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (49)

Se prepara 3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino a partir de hidroxycarbamato de *tert*-butilo y piperazi-*N*-2-ona de acuerdo con el Método general 11. (0,3 g, 12 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,59 (1H, s a), 8,16 (1H, s a), 3,82 - 3,98 (2H, m), 3,47 - 3,64 (2H, m), 3,16 - 3,26 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Se prepara 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido a partir de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de [(*tert*-butoxi)carbonil]amino y cloruro de 2-metilsulfonil bencenosulfonilo de acuerdo con el Método general 12. (0,29 g, 52,1 %), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,47 - 8,69 (1H, m), 8,39 (1H, dd, 7,3, 1,8 Hz), 7,76 - 7,97 (2H, m), 6,14 (1H, s a), 4,18 - 4,62 (2H, m), 3,43 - 4,05 (4H, m), 3,39 (3H, s), 1,43 (9H, s).

Se prepara 3-oxopiperazin-1-carboxilato de (2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido (49) a partir de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil](2-metanosulfonilbenceno)sulfonamido de acuerdo con el Método general 13. (0,22 g, 95,8 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,51 (1H, s), 8,29 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 8,22 (1H, d, 7,7Hz), 8,14 (1H, s a), 8,08 (1H, td, 7,6, 1,1Hz), 7,99 - 8,05 (1H, m), 3,68 - 3,79 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,33 - 3,42 (2H, m), 3,00 - 3,20 (2H, m).

EJEMPLO 6: Producción de HNO a través de la cuantificación de N₂O

El óxido nitroso se produce a través de la dimerización y deshidratación del HNO, y es el marcador más común para la producción de HNO (Fukuto, J.M. *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.* 2005, 18, 790-801). HNO, sin embargo, también puede ser parcialmente inactivado por oxígeno para producir un producto que no produzca N₂O (véase Mincione, F. *et al.*, *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284; y Scozzafava, A. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3677-3687.) Usando la sal de Angeli (AS) como punto de referencia, las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos se examinan mediante análisis de espacio de cabeza de cromatografía de gases (GC).

Se evalúa la capacidad de los compuestos para donar HNO. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3. Los resultados de N₂O se indican en relación con la sal de Angeli. Todas las descomposiciones se llevan a cabo a 37 °C en argón.

Tabla 3

Compuesto	%N ₂ O pH 7,4 ⁴	%N ₂ O esterasa ⁵
1		
2	<3 (5 h)	53 (1 h)
3	<3 (5 h)	56 (1 h)

Compuesto	%N ₂ O pH 7,4 ⁴	%N ₂ O esterasa ⁵
4		
5		
6		
7		
8		
9		
15*	19	
16*	41	

⁴ Compuesto incubado en tampón PBS, pH 7,4.

⁵ Compuesto incubado en tampón PBS, pH 7,4 con 2-4 mg de esterasa añadida. El tiempo en el que se realizó cada medición de N₂O se da entre paréntesis.

* Ejemplo de referencia

EJEMPLO 6A: Producción de HNO mediante la cuantificación de N₂O

Los compuestos se ensayan en el ensayo descrito en el Ejemplo 6, con las siguientes modificaciones. Los compuestos se evaluaron con y también sin la adición de Esterasa de hígado de cerdo (PLE) a 37 °C durante 90 minutos en tampón PBS a pH 7,4. Se ensayaron determinados compuestos descritos en el presente documento y muestran niveles detectables de HNO. Determinados compuestos descritos en el presente documento potenciaron la producción de HNO en presencia de PLE. Se determinó también la estabilidad del compuesto evaluando la semivida de los compuestos en PBS a 37 °C a pH 7,4 con y sin la adición de PLE de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en la publicación PCT n.º PCT/US2007/0067 10.

EJEMPLO 7: Modelo *in vitro* para determinar la capacidad de los compuestos o la composición farmacéutica para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia

15 Enfermedades o dolencias cardiovasculares

Los modelos *in vitro* de enfermedades cardiovasculares pueden utilizarse también para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia cardiovascular en un individuo. Se describe a continuación un modelo *in vitro* ilustrativo de cardiopatía.

Los modelos *in vitro* podrían utilizarse para evaluar las propiedades de vasorrelajación de los compuestos y las composiciones farmacéuticas. La tensión isométrica en un segmento de anillo aórtico torácico de rata aislado puede medirse como se ha descrito previamente por Crawford, J.H. *et al.*, *Blood* 2006, 107, 566-575. Tras el sacrificio, los segmentos del anillo aórtico se cortaron y limpiaron de grasa y tejido adherente. A continuación se cortaron los vasos en segmentos del anillo individuales (2-3 mm de anchura) y se suspendieron desde un transductor de desplazamiento de fuerza en un baño de tejido. Los segmentos del anillo se bañaron a 37 °C en una solución tamponada con bicarbonato, una solución de Krebs-Henseleit (K-H) de la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4,6; NaHCO₃ 27,2; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,75; Na₂EDTA 0,03; y glucosa 11,1 y se perfundieron de forma continua con O₂ al 21 %/CO₂ al 5 %/ N₂ al 74 %. Se aplicó una carga pasiva de 2 g a todos los segmentos del anillo y se mantuvo a este nivel a lo largo de los experimentos. Al comienzo de cada experimento, los segmentos del anillo tratados con indometacina se despolarizaron con KCl (70 mM) para determinar la capacidad contráctil máxima del vaso. A continuación se lavaron extensamente los anillos y se dejaron equilibra. Para experimentos posteriores, los vasos se contrajeron submáximamente (50 % de respuesta de KCl) con fenilefrina (PE, 3 x 10⁻⁸ - 10⁻⁷ M), y L-NMMA, 0,1 mM, se añadieron también para inhibir eNOS y la producción de NO endógena. Tras el desarrollo, la tensión alcanza una meseta, los compuestos o las composiciones farmacéuticas se añaden acumulativamente al baño del vaso y se controlan los efectos sobre la tensión.

Los modelos *in vitro* pueden utilizarse para determinar los efectos de los compuestos y las composiciones farmacéuticas en los cambios en la fuerza desarrollada y el calcio intracelular en los músculos cardíacos. La fuerza desarrollada y el calcio intracelular pueden medirse en las trabéculas de rata procedentes de ratas normales o

enfermas (es decir, ratas con insuficiencia cardiaca congestiva o hipertrofia) como se ha descrito previamente (Gao W.D. *et al.*, *Circ. Res.* 1995 76:1036-1048). Se usaron ratas (Sprague-Dawley, de 250-300 g) en estos experimentos. Se anestesiaron las ratas con pentobarbital (100 mg/kg) mediante inyección intraabdominal, se expuso el corazón mediante esternotomía media, se cortó rápidamente y se colocó en una placa de disección. Se canuló la aorta y se perfundió el corazón de forma retrógrada (~15 mL/min) diseccionándolo con solución de Krebs-Henseleit (H-K) equilibrada con O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %. La solución K-H de disección está compuesta de (mM): NaCl 120, NaHCO₃ 20, KCl 5, MgCl₂ 1,2, glucosa 10, CaCl₂ 0,5, y 2,3-butanodiona monoximina (BDM) 20, pH 7,35-7,45 a temperatura ambiente (21-22 °C). Se diseccionaron las trabéculas del ventrículo derecho del corazón y se montaron entre un transductor de fuerza y un brazo motor y se superfundieron con solución K-H normal (KCl, 5 mM) a una velocidad de ~10 mL/min y se estimularon a 0,5 Hz. Se midieron las dimensiones de los músculos con una retícula de calibración en el ocular del microscopio de disección (x40, resolución ~10 µm).

Se midió la fuerza utilizando un sistema transductor de fuerza y se expresó en milinewtons por milímetro cuadrado de área de la sección transversal. Se midió la longitud del sarcómero mediante difracción láser. La longitud del sarcómero restante se ajustó a 2,20-2,30 µm a lo largo de los experimentos.

Se midió el calcio intracelular utilizando la forma de ácido libre de fura-2 como se describe en los estudios previos (Gao *et al.*, 1994; Backx *et al.*, 1995; Gao *et al.*, 1998). La sal de potasio fura-2 se microinyectó iontoforéticamente en una célula y se dejó diseminarse a través del músculo completo (mediante uniones de hueco). La punta del electrodo (~0,2 µm de diámetro) se rellenó con sal fura-2 (1 mM) y el resto del electrodo se cargó con KCl 150 mM. Tras un ensartamiento satisfactorio en una célula superficial en un músculo no estimulado, una corriente hiperpolarizante de 5-10 nA se pasó de forma continua durante ~15 min. se midió la epifluorescencia de Fura-2 excitando a 380 y 340 nm. Se recogió la luz fluorescente a 510 nm mediante un tubo fotomultiplicador. La salida del fotomultiplicador se recogió y digitalizó. Se usó rianodina (1,0 µM) para permitir la activación en estado estacionario. Tras 15 min de exposición a la rianodina, se indujeron diferentes niveles de tetanización de forma breve (~4-8 segundos) estimulando los músculos a 10 Hz en calcio extracelular variado (0,5-20 mM). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (20-22 °C).

Enfermedades o dolencias que implican isquemia/reperfusión

Se pueden usar también modelos *in vitro* para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia que implica lesión de reperfusión posterior a isquemia en un individuo.

Cáncer

Se pueden evaluar las actividades antitumorales descritas en el presente documento utilizando ensayos de proliferación *in vitro* de células tumorales que utilizan métodos bien conocidos, tales como los descritos en Norris A. J. *et al. Intl. J. Cancer* 2008, 122:1905-1910.

Las células de una línea de células adecuada, por ejemplo una línea celular MCF-7 de cáncer de mama humano, se sembraron en placas de microvaloración de cultivo de tejidos de 96 pocillos a ~4000 células por pocillo para una incubación durante la noche. Se añadieron diluciones de 10 veces en serie de los compuestos de ensayo, y las células se incubaron durante 72 h. Se determinó la viabilidad celular utilizando el Ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo™ (Promega; Madison, WI). Se midió la CI₅₀ como la concentración de fármaco requerida para inhibir el crecimiento celular en un 50 %.

EJEMPLO 8: Modelos *in vivo* y/o *ex vivo* para determinar la capacidad de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia

Enfermedades o dolencias cardiovasculares

Los modelos *in vivo* de enfermedades cardiovasculares pueden utilizarse también para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia cardiovascular en un individuo. Se describe a continuación un modelo animal ilustrativo de cardiopatía.

Los efectos cardiovasculares *in vivo* obtenidos con un compuesto o composición farmacéutica se pueden evaluar en un perro del control (normal). Se llevó a cabo el estudio en perros (macho) mestizos adultos (25 kg) instrumentados para el análisis hemodinámico consciente y el muestreo de sangre, como se ha descrito anteriormente (Katori, T. *et al.*, *Circ. Res.* 2005, 96, 234-243.). Los transductores de micromanómetros en el ventrículo izquierdo proporcionan tensión, mientras que la aurícula derecha y los catéteres aórticos descendentes proporcionan presiones de fluido y conductos de muestreo. Los sonomicrómetros endocárdicos (anterior-posterior, septal-lateral) miden las dimensiones del eje corto, y el oclusor neumático alrededor de la vena cava inferior facilitó las manipulaciones de la precarga para el análisis de la relación de tensión. Se colocaron derivaciones epicárdicas en la aurícula derecha, y se colocó otra pareja en la pared libre del ventrículo derecho a un marcapasos permanente para inducir la

insuficiencia cardíaca rápida por la electroestimulación cardíaca. Tras 10 días de recuperación, se evaluaron los animales en el valor inicial del ritmo sinusal y con la electroestimulación auricular. Las mediciones incluyen los registros hemodinámicos conscientes de la mecánica cardíaca.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento se administraron a un perro sano del control a la dosis de 1-5 µg/kg/min y se obtuvieron los datos cardiovasculares resultantes.

La demostración de que un compuesto descrito en el presente documento mejora la hemodinámica cardíaca en corazones con insuficiencia congestiva: Tras completar los protocolos en las condiciones de los valores iniciales, se indujo la insuficiencia cardíaca congestiva mediante electroestimulación de la taquicardia (210 lpm x 3 semanas, 240 lpm x 1 semana), como se ha descrito anteriormente (Katori, T. *et al.*, *Circ. Res.* 2005, 96: 234-243.). En resumen, la tensión diastólica final and dP/dt_{\max} se midieron semanalmente para vigilar la progresión de la insuficiencia. Cuando los animales demuestran un aumento en la EDP de más de 2x y una dP/dt_{\max} de >50 % del valor inicial, se consideraron listos para los estudios de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se obtuvieron los valores de los compuestos de ensayo y las composiciones farmacéuticas tras 15 min de infusión i.v. continua (2,5 o 1,25 µg/kg/min) en las preparaciones del control y en las preparaciones de insuficiencia cardíaca, respectivamente, ambos en ausencia y en presencia de la restauración del volumen. A efectos de comparación, las mismas mediciones hemodinámicas se obtuvieron con AS en las preparaciones de insuficiencia cardíaca.

Enfermedades o dolencias que implican isquemia/reperfusión

Pueden utilizarse también modelosex-vivo de isquemia/reperfusión para determinar la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia que implica lesión de reperfusión posterior a isquemia en un individuo. Se describe a continuación un modelo *ex vivo* ilustrativo de lesión de reperfusión posterior a isquemia.

Ratas Wistar macho se alojaron en jaulas idénticas y se dejaron acceder a agua corriente y una dieta de roedor convencional a voluntad. Se anestesió cada animal con 1 g/kg de uretano por vía i.p. 10 min después, tratamiento con heparina (2.500 U, por vía i.m.). Se abrió el tórax, y se cortó el corazón rápidamente, se colocaron en solución tampón fría en hielo y se pesaron. Los corazones de las ratas aisladas se unieron a un aparato de perfusión y se perfundieron de forma retrógrada con una solución de tampón oxigenado a 37° C. se instrumentaron los corazones como se ha descrito anteriormente en Rastaldo *et al.*, *Am. J. Physiol.* 2001, 280, H2823-H2832, y Paolucci *et al.*, *Am. J. Physiol.* 2000, 279, H1982-H1988. Se mantuvo constante el flujo (aproximadamente 9 ml/min/g de peso en húmedo) para alcanzar una tensión de perfusión coronaria típica de 85-90 mmHg. Se aplicó una proporción constante del 10 % del caudal se aplicó por medio de una o dos bombas de perfusión (Terumo, Tokio, Japón) utilizando una jeringuilla de 50 ml conectada a la cánula aórtica. Se llevaron a cabo las aplicaciones de arrastre alternado desde la jeringuilla que contenía el tampón solo con la jeringuilla de l otra bomba que contenía el fármaco (el compuesto l la composición farmacéutica descrita en el presente documento) disuelto en un vehículo a una concentración de 10x hasta la concentración final deseada en el corazón. Un pequeño orificio en la pared del ventrículo izquierdo del flujo tebesiano y se colocó un globo de cloruro de polivinilo en el ventrículo izquierdo y se conectó a un electromanómetro para registrar la tensión del ventrículo izquierdo (LVP). Los corazones se colocaron eléctricamente a 280-300 lpm y se mantuvieron en una cámara de temperatura controlada (37° C.). La tensión de la perfusión coronaria (CPP) y el flujo coronario se vigilaron con un segundo electromanómetro y una sonda de flujo electromagnética, respectivamente, colocadas ambas a lo largo de la línea de perfusión. Tensión ventricular izquierda, se registraron el flujo coronario y la tensión de la perfusión coronaria utilizando un registrador TEAC R-7 1, se digitalizaron a 1000 Hz y se analizaron fuera de línea con software CODAS de DataQ-Instruments, que permite la cuantificación de la velocidad máxima del aumento de LVP durante la sístole (dP/dt_{\max}).

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

El compuesto de ensayo o las composiciones farmacéuticas se diluyeron en tampón inmediatamente antes del uso. Se dejó que los corazones se estabilizaran durante 30 min, y se registraron los parámetros de los valores iniciales. Por lo general, el flujo coronario se ajustó en los primeros 10 min y se mantuvo constante de ahí en adelante. Tras 30 min de estabilización, los corazones se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, y se sometieron a 30 min de isquemia general sin flujo, seguido por 30 min de reperfusión (I/R). Electroestimulación de los corazones al comienzo del periodo isquémico y reinicio después del tercer minuto de reperfusión.

Los corazones en un grupo del control se perfundieron con un tampón durante 29 min más tras la estabilización. Los corazones tratados se expusieron a un compuesto o una composición farmacéutica de ensayo (por ejemplo, concentración final 1 µM durante aproximadamente 20 min seguido por un periodo de lavado con tampón de 10 min).

En todos los corazones, se suspendió la electroestimulación al inicio de la isquemia y se reinició 3 minutos después

de la reperfusión. Como las preparaciones de corazón aisladas pueden deteriorarse en el tiempo (normalmente después de 2-2,5 horas de perfusión), la duración del reflujo está limitada a 30 minutos a fin de minimizar los efectos producidos por la perfusión cristaloides sobre el comportamiento del corazón, y consistentemente con otros informes.

- 5 Evaluación de la función ventricular: Para obtener la LVP desarrollada máxima, el volumen del globo intraventricular se ajustó a una LVP diastólica final de 10 mmHg durante el periodo de estabilización, como se ha notificado en Paolucci, anteriormente y en Hare *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 1424-31. Los cambios en la LVP desarrollada, $dP/dt_{\text{máx}}$ y el valor diastólico final indujeron que el protocolo I/R se vigilara continuamente. La diferencia entre la LVP diastólica final (EDLVP) antes del fin del periodo isquémico durante las condiciones preisquémicas se usó como un
- 10 índice de la extensión del desarrollo de la contractura. La recuperación máxima de la LVP desarrollada y de $dP/dt_{\text{máx}}$ durante la reperfusión se comparó con los respectivos valores preisquémicos.

- Evaluación de la lesión de miocardio: La liberación de la enzima es una medida de la lesión de miocardio grave que ha progresado ya a una lesión celular irreversible. Las muestras de efluente coronario (2 ml) se retiraron con un
- 15 catéter insertado en el ventrículo derecho mediante la arteria pulmonar. Se tomaron las muestras inmediatamente antes de la isquemia y a 3, 6, 10, 20 and 30 min de la reperfusión. Se midió la liberación de la LDH como se ha descrito anteriormente por Bergmeyer *et al.*, *Verlag Chemie* 1974. Los datos se expresaron como valores acumulativos para el periodo de reflujo completo.

- 20 Para corroborar los datos con respecto a la lesión de miocardio, determinada por la liberación de LDH, se evaluaron también las áreas de infarto de una manera enmascarada. Al final del ciclo (30 min de reperfusión), cada corazón se retiró rápidamente del aparato de perfusión, y el LV se diseccionó en cortes en forma de circunferencia de 2-3 mm. Tras 15 min de incubación a 37° C, en una solución al 0,1 % de nitroazul de tetrazolio en tampón fosfato como se describe en Ma *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 14617-14622, el tejido necrótico sin teñir se separó del tejido
- 25 viable teñido. las áreas de tejido viable y necrótico se separaron cuidadosamente por un observador independiente que no está separado del origen de los corazones. El peso de los tejidos necrótico y no necrótico se determinó a continuación y la masa necrótica se expresó como un porcentaje de la masa total del ventrículo izquierdo.

- Los datos pueden someterse a métodos estadísticos tales como ANOVA seguido por la corrección de Bonferroni
- 30 para los test de la t post hoc.

Cáncer

- Las actividades anticancerosas de los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse usando
- 35 modelos de xenoinjerto de ratones *in vivo* utilizando los métodos descritos en Norris A. J. *et al.*, *Intl. J. Cancer* 2008, 122, 1905-1910 y Stoyanovsky, D.A. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 210-217).

- Se inocularon los ratones con las células tumorales adecuadas mediante inyección subcutánea en el flanco inferior. Se puede iniciar la terapia después de 1-3 semanas, cuando los tumores han alcanzado un volumen promedio de
- 40 ~50-60 mm³. Se midieron los diámetros de los tumores con calibres digitales, y se calculó el volumen del tumor. Se evaluó la eficacia antitumoral de los compuestos de ensayo mediante comparación del tamaño del tumor en el grupo de ensayo que en el grupo del control.

EJEMPLO 9: Estudios animales *in vivo* (tratamiento agudo, infusión intravenosa)

- 45 Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para disminuir la tensión de la arteria pulmonar en ratas con PH inducida por monocrotalina.

- se anestesiaron las ratas (250-250 g) mediante una inyección intramuscular (i.m.) de ketamina/xilazina (80/10 mg/kg). Se administró una dosis media (40 mg/kg de ketamina/5 mg/kg de xilazina) como anestesia
- 50 suplementaria según fue necesario. Se colocaron los animales en un conjunto de manta calefactora para mantener la temperatura corporal a aproximadamente 37 °C. Se vigiló la temperatura corporal a lo largo del experimento. Una vez que se perdió la consciencia, se insertó un transductor de tensión en la arteria femoral para medir la tensión arterial. Se insertó un catéter cargado de fluido a lo largo de la vena yugular derecha en la arteria pulmonar para
- 55 medir la tensión de la arteria pulmonar mediante un transductor de tensión. Se colocó una cánula en la vena yugular izquierda para la dosificación.

- Se administró monocrotalina mediante una única inyección subcutánea (60 mg/kg) aproximadamente 3 semanas antes del procedimiento terminal. Se requirió un valor inicial de tensión de la arteria pulmonar de >30 mmHg antes
- 60 de iniciar el estudio de los compuestos descritos en el presente documento. Se administró un compuesto o composición farmacéutica como se ha descrito en el presente documento por vía intravenosa en una manera con aumento de dosis a intervalos de 20 minutos de las dosis de 10 a 300 µg/kg/min. Se midieron los índices hemodinámicos, incluyendo MAP (tensión arterial media), SAP (tensión arterial sistólica), DAP (tensión arterial diastólica), HP (frecuencia cardíaca), MPAP (tensión arterial pulmonar media), SPAP (tensión arterial sistólica),
- 65 DPAP (tensión arterial pulmonar diastólica).

Para el procedimiento terminal, tras la instrumentación quirúrgica y un periodo de equilibrio previo a la dosis aproximado de 10 minutos, las soluciones del compuesto de ensayo o la composición farmacéutica se infundieron mediante el catéter de la vena yugular. Al fin del experimento, se sometieron a eutanasia las ratas bajo anestesia mediante sobredosis de pentobarbital.

EJEMPLO 10: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa o administración inhalada)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para disminuir la tensión de la arteria pulmonar en perros con PH inducido por hipoxia.

Se anestesiaron perros sanos (10-15 kg) con pentobarbital (20-40 mg/kg., por vía intravenosa) y se mantuvo la anestesia mediante infusión continua de pentobarbital a una velocidad de 5-10 mg/kg/h. Se intubaron los perros mediante una traqueotomía, y respiraron artificialmente (vigilando a la vez el oxígeno inspirado y el CO₂ expirado). La vena y la arteria femoral izquierda se canularon para la administración de la dosis y el registro de la tensión arterial. La vena yugular derecha se canuló con un catéter de tensión de la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz), para medir la tensión arterial pulmonar (PAP) y la presión de enclavamiento pulmonar (PWP). Este catéter se usó también para la medición de la salida cardiaca mediante técnicas de termodilución tras la inyección rápida de 5 ml de solución salina fría. Se vigilaron los electrocardiogramas a lo largo del experimento.

Durante las mediciones del valor inicial y el control, el oxígeno inspirado se mantuvo al 40 %. Se indujo la hipoxia añadiendo nitrógeno al gas respiratorio a una velocidad suficiente para reducir el oxígeno respirado al 10 % (FiO₂=10 %). Cada condición hipóxica se mantuvo durante 15-30 minutos y a continuación, la condición de control se volvió normóxica (FiO₂=40 %). Cada dosis del compuesto de ensayo o de la composición farmacéutica se administró por vía intravenosa durante los 30 minutos de la condición hipóxica; no se infundió fármaco durante la posterior normoxia hasta que se administró la siguiente dosis. Los compuestos de ensayo o las composiciones farmacéuticas se proporcionan por vía intravenosa en el intervalo de 1 a 100 µg/kg/min y se registraron diversos índices hemodinámicos. Como alternativa, en este experimento, los compuestos de ensayo o las composiciones farmacéuticas se administraron usando un nebulizador por inhalación a niveles de dosis de 0.1-1 g/kg en un periodo de 5-10 veces durante cada periodo de hipoxia.

EJEMPLO 11: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, infusión intravenosa continua)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para retardar la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

Las ratas (200-250 g) se implantaron quirúrgicamente con un transductor de tensión equipado con un transmisor de telemetría. El montaje del transmisor se aseguró internamente; el catéter cargado con fluido se colocó en la vena yugular con la punta del transductor de tensión situada en el ventrículo derecho para la recogida de los datos de tensión del ventrículo derecho (RVP). Además, todos los animales, con la excepción del grupo simulado, se implantaron con las cánulas de la vena femoral para los fines de la dosificación.

Se administró monocrotalina (MCT) a animales del control con vehículo mediante la inyección subcutánea. Una semana después de la inyección de MCT, Se administraron a los animales del control con vehículo solución salina o una dosis alta o baja de un compuesto o composición farmacéutica de ensayo mediante infusión intravenosa continua durante dos semanas. El artículo del control de ensayo y del vehículo se administraron mediante una bomba externa. Se llevaron a cabo observaciones clínicas semanales en animales.

Para las evaluaciones cardiovasculares, los datos de RVP se recogieron con los animales a los que se permitió el movimiento libre en la jaula. Se vigilaron los animales durante al menos 24 horas antes de la administración de MCT. Se vigiló también RVP a las 24 horas tras el fin de la infusión de dos semanas, y se produjo durante al menos 24 horas. Todos los animales se sometieron a necropsia al final del estudio. Se evaluaron los pesos de los pulmones y de la arteria pulmonar, el corazón y cada cámara individual. Se notificaron los pesos del corazón, LV, RV, y la relación con el peso corporal. Se evaluaron las arterias pulmonares pequeñas de cada animal para el espesor medio, la neointima y la hipertrofia del músculo liso.

EJEMPLO 12: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración oral)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para retardar la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

La metodología general para este experimento es similar a la del Ejemplo 12 anterior. Una diferencia es que la ruta de administración es oral, con un régimen de dosificación de una vez a cuatro veces al día a niveles de dosis de 0,1-1 g/kg.

EJEMPLO 13: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, infusión intravenosa continua)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para invertir la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

En este estudio, Las ratas (200-250 g) se implantaron quirúrgicamente con un transductor de tensión equipado con un transmisor de telemetría. El montaje del transmisor se aseguró internamente; el catéter cargado con fluido se colocó en la vena yugular con la punta del transductor de tensión situada en el ventrículo derecho para la recogida de los datos de tensión del ventrículo derecho (RVP). Además, todos los animales, con la excepción del grupo simulado, se implantaron con las cánulas de la vena femoral para los fines de la dosificación.

El vehículo y el artículo del control, monocrotalina (MCT), se administraron mediante inyección subcutánea. Tres semanas después de la inyección de MCT, Se administraron a los animales solución salina o una dosis alta o baja de un compuesto o composición farmacéutica de ensayo mediante infusión intravenosa continua durante tres semanas. El compuesto o la composición farmacéutica de ensayo y el artículo del control con vehículo se administraron mediante una bomba externa. Se llevaron a cabo observaciones clínicas semanales en los animales.

Para las evaluaciones cardiovasculares, los datos de RVP se recogieron con los animales a los que se permitió el movimiento libre en la jaula. Se vigilaron los animales durante al menos 24 horas antes de la administración de MCT. Se vigiló también RVP durante al menos 24 horas tras el fin de la infusión de dos semanas. Todos los animales se sometieron a necropsia al final del estudio. Se evaluaron los pesos de los pulmones y de la arteria pulmonar, el corazón y cada cámara individual. Se notificaron los pesos del corazón, LV, RV, y la relación con el peso corporal. Se evaluaron las arterias pulmonares pequeñas de cada animal para el espesor medio, la neointima y la hipertrofia del músculo liso.

EJEMPLO 14: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración oral)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para invertir la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

La metodología general es similar a la del Ejemplo 14, 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 15: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración inhalada)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para retardar la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

La metodología general es similar a la del Ejemplo 12 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.

EJEMPLO 16: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento crónico, administración inhalada)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para invertir la progresión de la enfermedad en ratas con PH inducida por monocrotalina.

La metodología general es similar a la del Ejemplo 12, 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 17: Estudios animales *in vivo* (Tratamiento agudo, infusión intravenosa y administración inhalada)

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para disminuir la tensión de la arteria pulmonar en perros con PH inducido por tromboxano.

Se indujo la PH experimental mediante infusión continua del análogo del agonista del receptor A2 del tromboxano (por ejemplo, U46619, Tocris Bioscience). La velocidad de infusión del análogo del agonista del receptor A2 del tromboxano (0,1-1 mg/kg/min) se ajustó para mantener una tensión sistólica de la arteria pulmonar (PAP) a 40 mmHg en perros anestesiados y mecánicamente ventilados. La vena y la arteria femoral izquierda se canularon para la administración de la dosis y el registro de la tensión arterial. La vena yugular derecha se canuló con un catéter de tensión de la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz), para medir la tensión arterial pulmonar (PAP) y la presión de enclavamiento pulmonar (PWP). Este catéter se usó también para la medición de la salida cardíaca mediante técnicas de termodilución tras la inyección rápida de 5 ml de solución salina fría. Se vigilaron los electrocardiogramas a lo largo del experimento.

Una vez se consiguió un estado estacionario estable en la hemodinámica, se administraron varias dosis de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de ensayo por vía intravenosa en el intervalo de 1 a 100 µg/kg/min y se registraron diversos índices hemodinámicos. Como alternativa, en este experimento, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de ensayo se administraron usando un nebulizador por inhalación a niveles de dosis

de 0.1-1 g/kg en un periodo de 5-10 veces.

EJEMPLO 18: Ensayos clínicos humanos para determinar la capacidad de los compuestos o las composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia

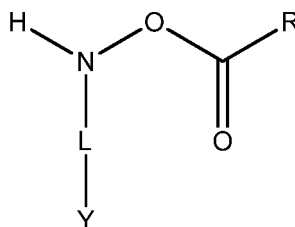
5 Cualquiera de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden también ensayarse en seres humanos para determinar la capacidad de los compuestos o las composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir y/o retrasar la aparición y/o desarrollo de una enfermedad o dolencia. Se pueden utilizar métodos convencionales para estos ensayos clínicos. En un método ilustrativo, los individuos con una enfermedad o

10 dolencia descrita en el presente documento, tal como una insuficiencia cardíaca congestiva, se alistaron en un estudio de fase I de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de una terapia que utiliza los compuestos descritos en el presente documento en protocolos convencionales. A continuación se llevó a cabo en ensayo en fase

15 II controlado aleatorizado doblemente enmascarado para determinar la eficacia de los compuestos utilizando protocolos convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables en donde:

10 R es hidrógeno, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, benciloxi, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{N}(\text{OR}^3)\text{R}^4$, en donde dichos alquilo, heterocicloalquilo, arilo, bencilo, alcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi y benciloxi están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
 R³ y R⁴ son independientemente alquilo, heterocicloalquilo o arilo, en donde dicho alquilo, heterocicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
 L es SO₂,
 15 Y es arilo y dicho arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre W, y
 W es halo, -OH, -CN, -NO₂, -COR¹, -COOR¹, -CONR¹R², -CH(C(O)R¹)₂, -SO₂R¹ o -COX, en donde X es halo y R¹ y R² son independientemente alquilo o arilo, o R¹ y R² se toman juntos para formar a cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dichos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes;
 20 y en donde los sustituyentes, que pueden estar presentes cuando los grupos anteriores incluyen dichos uno o más sustituyentes, son iguales o diferentes y se seleccionan entre halo, 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 donde alquilo, alquenilo, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo, tio, o imino;
 25 dichos compuesto, sal, hidrato o solvato para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas de enfermedades cardiovasculares, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedad
 30 cancerosa e hipertensión pulmonar.

2. El compuesto, la sal, el hidrato o el solvato de la reivindicación 1 para uso como se define en la reivindicación 1, en donde W es cloro, bromo o -SO₂R¹.

35 3. El compuesto, la sal, el hidrato o el solvato de la reivindicación 1 para uso como se define en la reivindicación 1, en donde R es alquilo o fenilo, en donde dicho alquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más halos.

4. El compuesto, la sal, el hidrato o el solvato de la reivindicación 1 para uso como se define en la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre:

40

N-acetiloxi-bencenosulfonamida;
 N-benzoiloxi-bencenosulfonamida;
 N-(trifluoroacetiloxi)-bencenosulfonamida;
 N-(acetiloxi)-2-bromobencenosulfonamida;
 45 N-acetiloxi-2,6-diclorobencenosulfonamida; y
 sales, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde la enfermedad o la dolencia son una enfermedad cardiovascular.

50

6. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de la reivindicación 5 para un uso como se define en la reivindicación 5, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

7. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de la reivindicación 6 para un uso como se define en la reivindicación 6, en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda o insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

5 8. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde la enfermedad o la dolencia son lesión por isquemia o por reperfusión.

9. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde la enfermedad o la dolencia son una enfermedad cancerosa.

10 10. Un compuesto, una sal, un hidrato o un solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para un uso como se define en la reivindicación 1, en donde la enfermedad o la dolencia son hipertensión pulmonar.

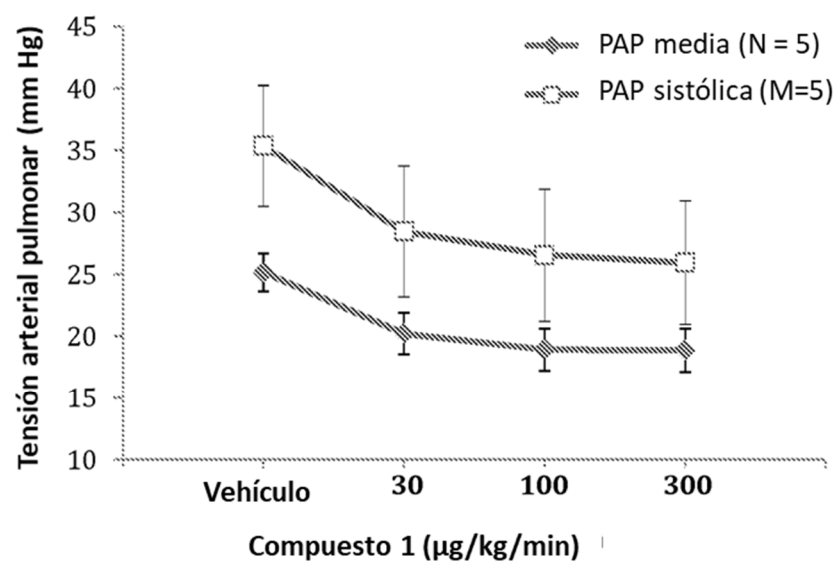


FIG. 1

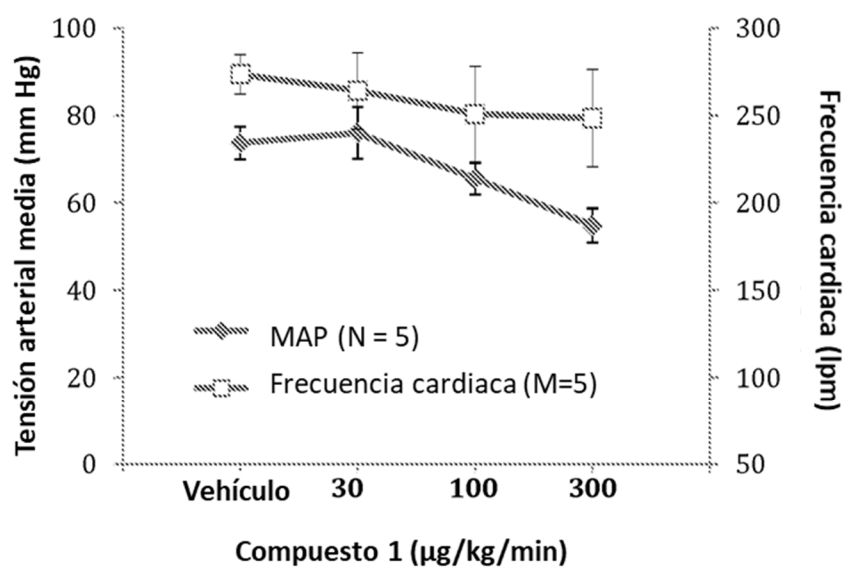


FIG. 2

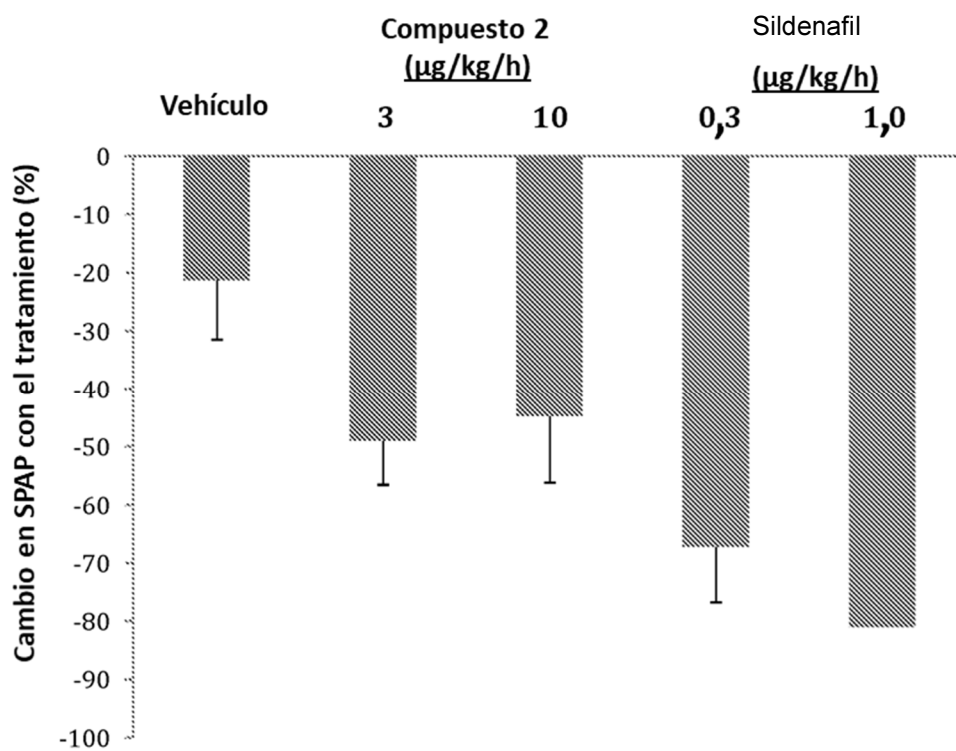


FIG. 3