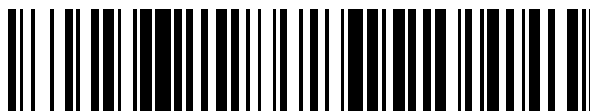


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 060**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/48** (2006.01)  
**C07D 261/20** (2006.01)  
**C07D 307/78** (2006.01)  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2015 PCT/US2015/011792**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15109210**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2015 E 15702082 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3126329**

54 Título: **Donadores de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida**

30 Prioridad:

**17.01.2014 US 201461928956 P**

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

**04.12.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KALISH, VINCENT JACOB;  
BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR;  
COURTNEY, STEPHEN MARTIN y  
FROST, LISA MARIE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 734 060 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Donadores de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida

5 **1. Antecedentes**

El nitroxilo (HNO) ha demostrado tener efectos cardiovasculares positivos en modelos *in vitro* e *in vivo* de corazones con insuficiencias. Sin embargo, a pH fisiológico, el nitroxilo dimeriza a ácido hiponitroso, el cual se deshidrata posteriormente en óxido nitroso; debido a esta metaestabilidad, el nitroxilo de uso terapéutico debe generarse *in situ* a partir de compuestos de donadores. Se han descrito y propuesto varios compuestos capaces de donar nitroxilo para su uso en el tratamiento de trastornos conocidos o que supuestamente son sensibles al nitroxilo. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 6.936.639; 7.696.373; 8.030.356; 8.268.890; 8.227.639; y 8.318.705 y publicaciones antes de la concesión de los Estados Unidos n.º 2009/0281067; 2009/0298795; 2011/0136827; y 2011/0144067. Aunque todos estos compuestos son capaces de donar nitroxilo, difieren en diversas propiedades fisicoquímicas y permanece una necesidad de identificar donadores de nitroxilo que tengan propiedades fisicoquímicas que mejor se adapten para el tratamiento de afecciones clínicas específicas a través de vías específicas de administración.

La patente de los Estados Unidos n.º 8.030.056 describe la síntesis de derivados de compuestos del tipo de ácido de Piloty que son capaces de donar nitroxilo en condiciones fisiológicas y son útiles en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y lesión por isquemia/reperfusión. El donador de nitroxilo CXL-1020 (*N*-hidroxi-2-metanosulfonilbenzeno-1-sulfonamida) ha sido evaluado en un estudio de seguridad de fase I en voluntarios sanos y en un estudio de escala de dosis, con doble enmascaramiento, controlado por placebo de fase IIa realizado en múltiples hospitales. Sabbah y col., "Nitroxyl (HNO) a novel approach for the acute treatment of heart failure", *Circ Heart Fail.*, publicado online el 9 de octubre de 2013 (Online ISSN: 1941-3297, ISSN impreso: 1941-3289). Los estudios demostraron que en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, CXL-1020, cuando se administró por vía intravenosa como una solución acuosa a pH = 4, redujo las presiones de llenado del corazón tanto derecha como izquierda y la resistencia vascular sistémica, mientras que aumentaba el índice de volumen cardíaco y de ictus. Por tanto, los estudios demostraron que el CXL-1020 potencia la función miocárdica en pacientes humanos que padecen insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en dosis umbral de CXL-1020 se necesitaba producir efectos hemodinámicos, se encontró que el compuesto inducía efectos secundarios que incluían niveles inaceptables de irritación inflamatoria en y distal a el lugar de inserción intravenosa y los autores informan que debido a tales efectos secundarios, este compuesto no sería un candidato viable para una terapia humana.

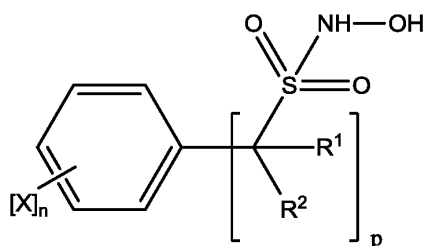
De manera adicional, aunque los donadores de nitroxilo para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa) se están desarrollando actualmente para uso clínico, la estabilidad insuficiente del estado sólido de los donadores ha obstaculizado el desarrollo de formas de dosificación oral.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos y composiciones donadores de nitroxilo que sean útiles para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y que tengan un perfil de seguridad adecuado. Por otra parte, existe la necesidad de desarrollar donadores de nitroxilo que tengan una estabilidad del estado sólido mejorada y que puedan usarse para la administración oral.

45 **2. Sumario de la divulgación**

La presente divulgación se refiere al descubrimiento de compuesto donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida que son altamente eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca), que tienen un perfil toxicológico adecuado y que son suficientemente estables en condiciones de estado sólido y, por lo tanto, son susceptibles de administración oral.

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



(I)

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R";

en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoxiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R", -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

15 en donde R' y R" se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

20 n es 0, 1 o 2;

p es 1, 2 o 3;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

con la condición de que:

30 a. si n es 0 y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H;

b. si n es 1, X es COOH y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H; y

c. si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

35 La divulgación también proporciona un compuesto de la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

40 (a) cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", cicloalcoxi, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R"; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

45 (b) cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C≡N y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

50 (c) cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

n es 1 o 2;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

55 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

60 La divulgación también proporciona cualquier compuesto de la fórmula (I) anterior o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde p es 1 o 2.

La divulgación también proporciona cualquier compuesto de la fórmula (I) anterior o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

65 (a) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H;

(b) R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo;

(c) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo;

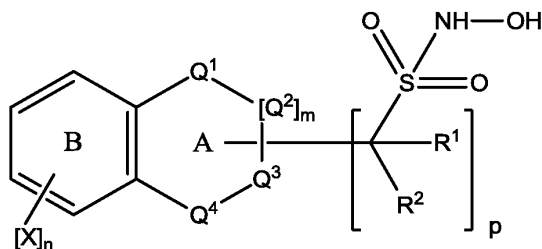
5 (d) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo;

(e) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo; o

(f) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetaniolo.

10

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



(II)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros),

20 ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

25 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

30 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

35

n es 0, 1 o 2;

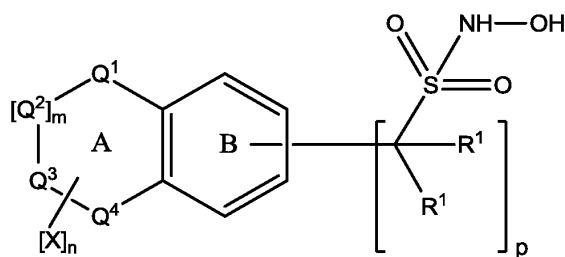
40 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;

p es 1, 2 o 3;

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

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



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';
- 10 en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

- 15 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

- 20 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

- 25 n es 0, 1 o 2;

- 30 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente;

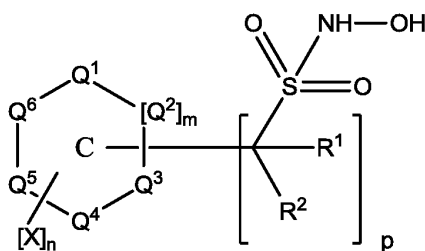
- 35 p es 1, 2 o 3;

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 40 La divulgación también proporciona cualquier compuesto de las fórmulas (II) o (III) anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

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



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoxio (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoxio (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

15 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

20 m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

25 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;

p es 1, 2 o 3;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

35 R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

con la condición de que si n es 0, p es 1 y el anillo C es furanilo, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

La divulgación también proporciona un compuesto de la fórmula (IV) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

40 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

45 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1; y

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

La divulgación también proporciona cualquier compuesto de la fórmula (IV) anterior o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

55 La divulgación también proporciona cualquier compuesto de la fórmula (IV) anterior o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirimidina, diazina, oxazina, tiazina y ditina.

60 La divulgación también proporciona cualquier compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se selecciona de entre:

*N*-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida,

65 1-(4-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

- 1-(3-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
5 *N*-hidroxi-1-(3 -metilfenil)metanosulfonamida,  
1-(4-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
10 *N*-hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
15 1-(2,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
20 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(3-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
25 1-(3-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(4-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
30 *N*-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
35 1-(3,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,6-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
40 1-(benzofuran-3-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(benzofuran-2-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida  
1-(benzofuran-5-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
45 1-(benzo[d]isoxazol-5-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxietanosulfonamida,  
50 2-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxipropano-2-sulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-sulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-1,1-difluoro-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
55 *N*-Hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)fenil)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-3-il)metanosulfonamida,  
60 *N*-Hidroxi-1-(piridin-2-il)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-4-il)metanosulfonamida,  
1-(3,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
65 *N*-hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida,

*N*-hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida,

1-(3-cianofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

5 1-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

*N*-hidroxi-2-fenilpropano-2-sulfonamida,

1,1-difluoro-*N*-hidroxi-1-fenilmetanosulfonamida,

10 *N*-hidroxi-1-fenilciclopropano-1-sulfonamida,

*N*-hidroxi-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanosulfonamida,

15 *N*-hidroxi-3-feniloxetano-3-sulfonamida,

*N*-Hidroxi-1-(5-metiltiofen-2-il)metanosulfonamida,

1-(5-clorotiofen-2-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

20 *N*-Hidroxi-1-(5-metilfuran-2-il)metanosulfonamida

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

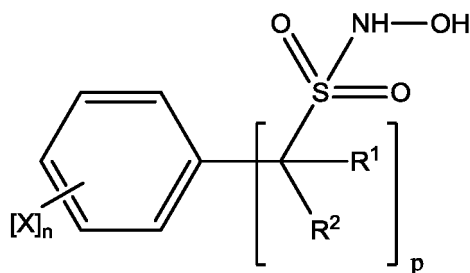
25 La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La divulgación también proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) anteriores, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica anterior para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

### 3. Descripción detallada

35 La invención incluye lo siguiente:

(1) Un compuesto de fórmula (I):



(I)

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

50 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -



C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

5 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

n es 0, 1 o 2;

p es 1, 2 o 3; y

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

15 con la condición de que:

a. si n es 0 y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H;

20 b. si n es 1, X es COOH y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H; y

c. si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

(2) El compuesto la (1) anterior, en donde  
25 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>.

(3) El compuesto la (1) anterior, en donde  
30 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C≡N y -S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(4) El compuesto la (1) anterior, en donde  
35 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

n es 1 o 2;

40 R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

45 (5) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(3) anteriores, en donde n es 0.

(6) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(4) anteriores, en donde n es 1.

50 (7) El compuesto de cualquiera de los (1)-(4) anteriores, en donde n es 2.

(8) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(9) El compuesto del (6) anterior, en donde X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

55 (10) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(11) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.

60 (12) El compuesto del (11) anterior, en donde al menos un X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.

(13) El compuesto del (6) anterior, en donde X es perhaloalquilo.

65 (14) El compuesto del (6) anterior, en donde X es perhalometilo.

- (15) El compuesto del (6) anterior, en donde X es perfluorometilo.
- (16) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es independientemente perhaloalquilo.
- 5 (17) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es independientemente perhalometilo.
- (18) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es perfluorometilo.
- (19) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es halo.
- 10 (20) El compuesto del (6) anterior, en donde X es halo.
- (21) El compuesto del (20) anterior, en donde X es bromo, cloro o flúor.
- 15 (22) El compuesto del (20) anterior, en donde X es bromo.
- (23) El compuesto del (20) anterior, en donde X es cloro.
- (24) El compuesto del (20) anterior, en donde X es flúor.
- 20 (25) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es independientemente halo.
- (26) El compuesto del (25) anterior, en donde cada X se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor.
- 25 (27) El compuesto del (25) anterior, en donde cada X es bromo.
- (28) El compuesto del (25) anterior, en donde cada X es cloro.
- 30 (29) El compuesto del (25) anterior, en donde cada X es flúor.
- (30) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es nitro.
- (31) El compuesto del (6) anterior, en donde X es nitro.
- 35 (32) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es nitro.
- (33) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es ciano.
- 40 (34) El compuesto del (6) anterior, en donde X es ciano
- (35) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es ciano.
- (36) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(7) anteriores, en donde al menos un X es S(O)OR.
- 45 (37) El compuesto del (6) anterior, en donde X es S(O)OR.
- (38) El compuesto del (37) anterior, en donde R es H.
- 50 (39) El compuesto del (37) anterior, en donde R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- (40) El compuesto (37) anterior, en donde R es metilo.
- (41) El compuesto del (7) anterior, en donde cada X es independientemente S(O)OR.
- 55 (42) El compuesto del (41) anterior, en donde R es H.
- (43) El compuesto del (41) anterior, en donde R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- (44) El compuesto (41) anterior, en donde R es metilo.
- 60 (45) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(44) anteriores, en donde p es 1.
- (46) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(44) anteriores, en donde p es 2.
- 65 (47) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(44) anteriores, en donde p es 3.

- (48) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.
- (49) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.
- 5 (50) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.
- (51) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 10 (52) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo.
- (53) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.
- 15 (54) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.
- (55) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente.
- 20 (56) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo.
- (57) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.
- 25 (58) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- (59) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo.
- 30 (60) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo.
- (61) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo.
- 35 (62) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.
- (63) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.
- 40 (64) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).
- (65) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo.
- 45 (66) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>).
- (67) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(47) anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.
- 50 (68) El compuesto del (1) anterior, que se selecciona entre:
- N*-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida,  
 1-(4-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 55 1-(3-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida,  
 1-(4-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
 60 1-(2,4-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 65 1-(3-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

- 5 1-(3-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(4-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,6-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(4-clorofenil)-*N*-hidroxietanosulfonamida,  
 2-(4-clorofenil)-*N*-hidroxipropano-2-sulfonamida,  
 10 1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-sulfonamida,  
 1-(4-Clorofenil)-1,1-difluoro-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-3-il)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-2-il)metanosulfonamida,  
 15 *N*-Hidroxi-1-(piridin-4-il)metanosulfonamida,  
 1-(3,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida,  
 20 1-(3-cianofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(4-*terc*-butilfenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-2-fenilpropano-2-sulfonamida,  
 1,1-difluoro-*N*-hidroxi-1-fenilmetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-fenilciclopropano-1-sulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanosulfonamida,  
 25 *N*-hidroxi-3-feniloxetano-3-sulfonamida,

y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

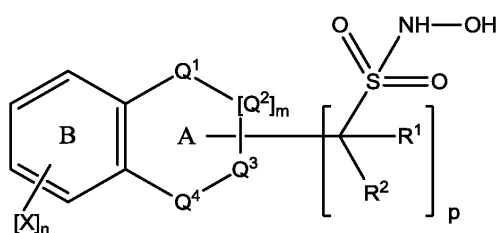
- 30 (69) El compuesto del (4) anterior, que se selecciona entre:

- 35 *N*-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida,  
 1-(4-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida,  
 1-(4-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
 40 1-(2,4-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 45 1-(3-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(4-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
 50 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(3,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
 1-(2,6-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,

y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 (70) Un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -SO(O)H, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

10 en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

15 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoxio (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoxio (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

20 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

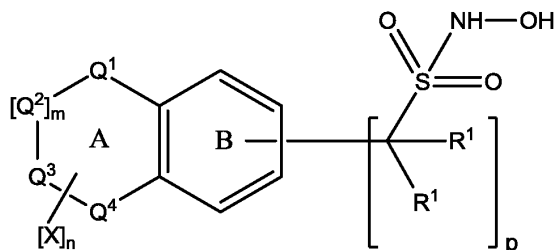
25 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;

30 p es 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

35 R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(71) Un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>),

heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros),  
ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -SO(O)H, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'',  
cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

5 en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5  
sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O,  
=S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -  
C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR',  
-C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

15 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

20 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de  
que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo  
heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados  
independientemente;

25 p es 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno  
o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

30 R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(72) El compuesto ya sea del (70) o del (71) anteriores, en donde

35 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C≡N y S(O)OR, en donde dicho  
alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(73) El compuesto la (70) anterior, en donde

40 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo  
está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

45 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que  
al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo  
heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más  
halo seleccionados independientemente o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(74) El compuesto la (71) anterior, en donde

55 cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo  
está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente; m es 0 o 1; n es 0, 1 o 2;

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que  
al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo  
heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados  
independientemente;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

60 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más  
halo seleccionados independientemente o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

65 (75) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(74) anteriores, en donde m es 0.

(76) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(74) anteriores, en donde m es 1.

(77) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(76) anteriores, en donde n es 0.

5 (78) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(76) anteriores, en donde n es 1.

(79) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(76) anteriores, en donde n es 2.

10 (80) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(74) anteriores, en donde m es 0 y n es 0.

(81) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(80) anteriores, en donde p es 1.

(82) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(80) anteriores, en donde p es 2.

15 (83) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(80) anteriores, en donde p es 3.

(84) El compuesto de uno cualquiera de los (70)-(83) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

20 (85) El compuesto de uno cualquiera de los (71)-(84) anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (III) y en donde el anillo A y el anillo B forman juntos un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 heteroátomos seleccionados independientemente.

(86) El compuesto del (85) anterior, en donde el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo.

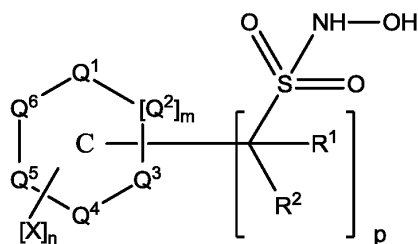
25 (87) El compuesto del (85) anterior, en donde el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 2 heteroátomos.

30 (88) El compuesto del (85) anterior, en donde el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzopirazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, quinolona e isoquinolina.

(89) El compuesto del (85) anterior, en donde el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzofurano, benzoisoxazol y benzoxazol.

35 (90) El compuesto del (85) anterior, en donde el anillo A y el anillo B juntos forman benzoxazol.

(91) Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

50

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -

C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

5 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

10 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;

15 p es 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

20 R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

con la condición de que si n es 0, p es 1 y el anillo C es furanilo, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

25 (92) El compuesto la (91) anterior, en donde cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C=N y -S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

30 (93) El compuesto la (91) anterior, en donde cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y -S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

35 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); p es 1; y

40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

(94) El compuesto de cualquiera de los (91)-(93) anteriores, en donde m es 0.

45 (95) El compuesto de cualquiera de los (91)-(93) anteriores, en donde m es 1.

(96) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(95) anteriores, en donde n es 0.

(97) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(95) anteriores, en donde n es 1.

50 (98) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(95) anteriores, en donde n es 2.

(99) El compuesto de cualquiera de los (91)-(95) anteriores, en donde m es 1 y n es 0.

55 (100) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(98) anteriores, en donde p es 1.

(101) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(98) anteriores, en donde p es 2.

(102) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(98) anteriores, en donde p es 3.

60 (103) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(102) anteriores, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

(104) El compuesto de uno cualquiera de los (91)-(103) anteriores, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 heteroátomos seleccionados independientemente.

65 (105) El compuesto del (104) anterior, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 1



heteroátomo.

(106) El compuesto del (104) anterior, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 2 heteroátomos.

(107) El compuesto del (104) anterior, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirimidina, diazina, oxazina, tiazina y ditina.

(108) El compuesto del (104) anterior, en donde el anillo C es piridina.

(109) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los (1)-(108) anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(110) La composición farmacéutica del (109) anterior, en donde la composición farmacéutica es adecuada para la administración intravenosa.

(111) La composición farmacéutica de los (109) o (110) anteriores, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de entre aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.

(112) La composición farmacéutica de los (109) o (110) anteriores, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de entre aproximadamente 6 a aproximadamente 6,5.

(113) La composición farmacéutica de los (109) o (110) anteriores, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 6.

(114) La composición farmacéutica de uno cualquiera de los (109)-(113) anteriores, que además comprende una ciclodextrina.

(115) La composición farmacéutica del (114) anterior, en donde la ciclodextrina es un derivado de sulfo-n-butil éter de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos sulfo-n-butil éter por molécula de ciclodextrina.

(116) La composición farmacéutica del (114) anterior, en donde la ciclodextrina es CAPTISOL®.

(117) El compuesto de uno cualquiera de los (1)-(108) anteriores o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los (109)-(116) anteriores para uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, dicho método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de uno cualquiera de los (1)-(109) anteriores o la composición farmacéutica de uno cualquiera de los (110)-(117) anteriores, para un paciente en necesidad del mismo.

(118) El compuesto o composición farmacéutica del (117) anterior, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

(119) El compuesto o composición farmacéutica del (117) anterior, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

(120) El compuesto o composición farmacéutica de uno cualquiera de los (117)-(119) anteriores, en donde el compuesto o composición farmacéutica se administra por vía intravenosa.

(121) El compuesto o composición farmacéutica de uno cualquiera de los (117)-(120) anteriores, en donde el compuesto o composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 20  $\mu$ g de donador de nitroxilo/kg/minuto a aproximadamente 30  $\mu$ g de donador de nitroxilo/kg/minuto.

(122) El compuesto o composición farmacéutica de uno cualquiera de los (117)-(119) anteriores, en donde el compuesto o composición farmacéutica se administra oralmente.

(123) Un kit que comprende un compuesto de uno cualquiera de los (1)-(108) anteriores en forma seca o una composición farmacéutica de uno cualquiera de los (108)-(116) anteriores en forma seca; y un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable.

### 3.1 Definiciones

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de cualquier agente terapéutico desvelado en el

presente documento, cuya sal puede incluir cualquiera de varios contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica y cuya sal es farmacéuticamente aceptable. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad ácida, diversas realizaciones ilustrativas de contraiones son sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad básica, una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir como contraión, a modo de ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y 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, aunque no de forma limitativa, 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 hidroxisustituídas; dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; *mono*-, *bis*-, o *tris*-(2-hidroxi-*alquilaminas inferior*), tales como *mono*-, *bis*-, o *tris*-(2-hidroxi*etil*)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o *tris*-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-*alquilo inferior-N*-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi*etil*)amina o tri-(2-hidroxi*etil*)amina; *N*-metil-*D*-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 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 farmacéutica en una forma de dosificación unitaria para su administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Gennaro, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1ª, 2ª y 3ª Ed., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como sabrán los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar varias funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes tamponadores, agentes 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 alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

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

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

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

"Tratamiento", "tratar" y similar es un enfoque para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluidos resultados clínicos. Para los fines de esta divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación,

- inhibir y/o suprimir la aparición y/o el desarrollo de una afección o reducir la gravedad de dicha afección, tal como reducir el número y/o la gravedad de los síntomas asociados con la afección, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la afección, reducir la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la afección, potenciar el efecto de otra medicación que un paciente está tomando para la afección y/o prolongar la supervivencia de pacientes que tienen la afección.
- "Prevención", "prevenir" y similares se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una afección en un paciente que no tiene, pero que se encuentra en riesgo de desarrollar una afección. Un paciente "que se encuentra en riesgo" puede o no puede tener una afección detectable y, puede o puede no mostrar una afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que un paciente tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una afección y que se conocen en la técnica. Un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la afección que un paciente sin tal(es) factor(es) de riesgo.
- "Inotropo positivo" se refiere a un agente que causa un aumento en la función contráctil de miocardio. Los inotropos positivos ilustrativos son un antagonista 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 los EE.UU. n.º 4.663.351 desvela un profármaco de dobutamina que puede administrarse por vía oral.
- Una afección que es "sensible a la terapia con nitroxilo" incluye cualquier afección en cuya administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la afección, tal como se definen esos términos en el presente documento. Una afección cuyos síntomas se suprimen o disminuyen al administrar un donador de nitroxilo es una afección sensible a la terapia con nitroxilo.
- "Hipertensión pulmonar" o "HP" se refiere a una afección en la que la presión arterial pulmonar está elevada. La definición hemodinámica actual de HP es la presión arterial pulmonar media (MPAP) en reposo mayor que o igual a 25 mm de Hg. Badesch y col., J. Amer. Coll. Cardiol. 54(Supl.):S55-S66 (2009).
- "N/E" significa no evaluado.
- "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. 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, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo y similares.
- "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. 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, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo y similares.
- "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado que tienen 1 o 2 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) incluyen metilo y etilo.
- "Alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metiletenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo y similares.
- "Alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo y similares.
- "Perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que cada hidrógeno se reemplaza por halo, siendo cada halo independientemente seleccionado. Los ejemplos del grupo perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCLFCCLF<sub>2</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>), -CBr(CF<sub>2</sub>)(CHCl<sub>2</sub>) y similares.
- "Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- "Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-metil-2-butoxi, hexiloxi y similares.

"Alqueniloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de alqueniloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen eteniloxi, propeniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, *iso*-propeniloxi, buteniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, *iso*-buteniloxi, *sec*-buteniloxi, *terc*-buteniloxi, penteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, *iso*-penteniloxi, *sec*-penteniloxi, *terc*-penteniloxi, hexeniloxi, 1-hexeniloxi, 2-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 4-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, *iso*-hexeniloxi, *sec*-hexeniloxi, *terc*-hexeniloxi y similares.

"Alquiniloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a -O-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de alquiniloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen etiniloxi, propiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, butiniloxi, 1-butiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, pentiniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, hexiniloxi, 1-hexiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi, 5-hexiniloxi y similares.

"Perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a -O-perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Ejemplos de perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCCLFCCLF<sub>2</sub>, -OCF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH(CF<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>), -OCBr(CF<sub>2</sub>)(CHCl<sub>2</sub>) y similares.

"Heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)" se refiere a un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dichos heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>) incluyen oxetanilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidro-oxazino, tetrahydrofurano, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrahydrofuranona,  $\gamma$ -butirolactona, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxazina, tetrahydro-oxazino y similares.

"Heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)" se refiere a un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 4 o 5 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dichos heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente.

"Heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>)" se refiere a un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros, que contiene 1 heteroátomo en el anillo, cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente.

"Ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, monovalente que puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) incluyen sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralinilo, antrilo y fenantrilo. En algunas realizaciones, el ariilo es ariilo C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, el ariilo es un ariilo C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> bicíclico. En algunas realizaciones, el ariilo es un ariilo C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> tricíclico. En algunas realizaciones, el ariilo es fenilo. En algunas realizaciones, el ariilo es naftilo.

"Ariiloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)" se refiere a -O-ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>). Los ejemplos de grupos ariiloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) incluyen sin limitación feniloxi, naftiloxi, indaniloxi, indeniloxi, tetraliniloxi, antriloxi y fenantriloxi.

"Heteroarilo (de 5 o 6 miembros)" se refiere a un anillo heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, es decir, un anillo aromático monocíclico que comprende al menos un heteroátomo del anillo, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo (5 o 6 miembros) puede unirse a la estructura principal a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilos (5 o 6 miembros) incluyen piridilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo y tiofenilo.

"Anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente" se refiere a un heterociclo que tiene 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y que contiene insaturación, es decir, al menos un doble enlace, condensado a benceno en donde el heterociclo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo y un doble enlace carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente y un doble enlace carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 5 miembros que contiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente y un doble enlace carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados

independientemente es un heterociclo de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo y un doble enlace carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente y un doble enlace carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo y dos dobles enlaces carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). En otra realización, el heterociclo del anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente es un heterociclo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente y dos dobles enlaces carbono-carbono (no incluye doble enlace carbono-carbono del benceno al que se condensa). Los ejemplos de anillos heteroaromáticos benzocondensado incluyen benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzopirazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, quinolona e isoquinolina.

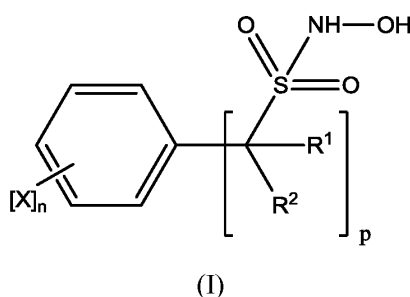
"Halo" se refiere a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

"Derivado de sulfo-n-butil éter de  $\beta$ -ciclodextrina" se refiere a  $\beta$ -ciclodextrina que tiene al menos un grupo -OH que se derivatiza reemplazando el átomo de hidrógeno del mismo con  $-(\text{CH}_2)_4\text{-S(O)}_2\text{-OH}$  o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-S(O)}_2\text{-O-Z}^+$  para proporcionar un grupo  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{-S(O)}_2\text{-OH}$  o  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{-S(O)}_2\text{-O-Z}^+$ , respectivamente, en donde  $\text{Z}^+$  es un catión, tal como sodio, potasio, amonio, tetrametilamonio y similares. En una realización, cada Z es sodio.

Un compuesto de la divulgación puede contener uno, dos o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras. La divulgación abarca compuestos con todas las posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas, a menos que se indique otra cosa específicamente. Cuando un compuesto de la divulgación contiene un doble enlace olefínico, un doble enlace C=N o cualquier otro centro de asimetría geométrica, pretende incluir todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, isómeros geométricos Z y E, a menos que se indique otra cosa específicamente. Todos los "tautómeros", por ejemplo, amina-imina, enamina-enimina, enamina-imina, urea-isourea, cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, están destinados a ser abarcados por la divulgación también, a menos que se indique lo contrario.

### 3.2 Compuestos de Fórmula (I)

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -

C(O)NR'R", -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

en donde R' y R" se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

5 n es 0, 1 o 2;

p es 1, 2 o 3; y

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

con la condición de que:

15

a. si n es 0 y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H;

b. si n es 1, X es COOH, p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H; y

20

c. si n es 2, cada X es metilo, p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

25 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", cicloalcoxi, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R"; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>.

30 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NO<sub>2</sub>, -C≡N, ciano y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con la condición de que si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

35 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente; n es 1 o 2;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); con la condición de que si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

40

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

45 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, al menos un X es metilo. En una realización, al menos un X es butilo. En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo. En otra realización, n es 1 y X es butilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es butilo. En cada realización en la que al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

50 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es perfluorometilo. En otra realización, n es 1 y X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 1 y X es perhalometilo.

55 En otra realización, n es 1 y X es perfluorometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente perhalometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es perfluorometilo.

60 En una realización, al menos un X es halo. En otra realización, al menos un X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, al menos un X es bromo. En otra realización, al menos un X es cloro. En otra realización, al menos un X es flúor. En otra realización, n es 1 y X es halo. En otra realización, n es 1 y X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, n es 1 y X es bromo. En otra realización, n es 1 y X es cloro. En otra realización, n es 1 y X es flúor. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente halo. En otra realización, n es 2 y cada X se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor. En otra realización, n es 2 y cada X es bromo. En otra realización, n es 2 y cada X es cloro. En otra realización, n es 2 y cada X es flúor. En otra realización, n es 2, un X es flúor y el otro

65

es cloro.

En una realización, al menos un X es nitro. En otra realización, n es 1 y X es nitro. En otra realización, n es 2 y cada X es nitro.

5 En una realización, al menos un X es ciano. En otra realización, n es 1 y X es ciano. En otra realización, n es 2 y cada X es ciano.

10 En una realización, al menos un X es S(O)OR. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es H. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 1 y X es S(O)OR. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente S(O)OR. En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 2, cada X es independientemente S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es metilo.

En una realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

20 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más fluoro(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

30 En una realización, p es 1, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

35 En una realización, p es 1 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

45 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

50 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopentilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclohexilo.

55 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.

60 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más fluoro(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

65 En una realización, p es 2, y R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo

seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

En una realización, p es 2 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

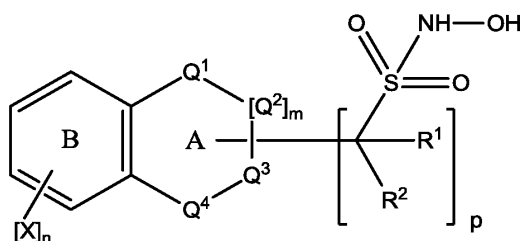
En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

En una realización, n es 0, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre halo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetaniolo.

En una realización, n es 0, p es 2, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>).

### 3.3 Compuestos de Fórmula (II)

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



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -



C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R";

en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

5 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R", -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

10 en donde R' y R" se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

15 m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

20 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;

p es 1, 2 o 3;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

30 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -C≡N, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

35 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

40 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En una realización, el compuesto es de fórmula (II). En otra realización, el compuesto es de fórmula (III).

50 En una realización, el m es 0. En otra realización, m es 1.

En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

55 En una realización, m es 0 y n es 0. En otra realización, m es 0 y n es 1. En otra realización, m es 0 y n es 2. En otra realización, m es 1 y n es 0. En otra realización, m es 1 y n es 1. En otra realización, m es 1 y n es 2.

60 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, al menos un X es metilo. En otra realización, al menos un X es butilo. En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo. En otra realización, n es 1 y X es butilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es butilo.

65 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al

- menos un X es perfluorometilo. En otra realización, n es 1 y X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 1 y X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 1 y X es perhalometilo. En otra realización, n es 1 y X es perfluorometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es
- 5 independientemente perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente perhalometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es perfluorometilo.
- 10 En una realización, al menos un X es halo. En otra realización, al menos un X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, al menos un X es bromo. En otra realización, al menos un X es cloro. En otra realización, al menos un X es flúor. En otra realización, n es 1 y X es halo. En otra realización, n es 1 y X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, n es 1 y X es bromo. En otra realización, n es 1 y X es cloro. En otra realización, n es 1 y X es flúor. En otra
- 15 otra realización, n es 2 y cada X es independientemente halo. En otra realización, n es 2 y cada X se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor. En otra realización, n es 2 y cada X es bromo. En otra realización, n es 2 y cada X es cloro. En otra realización, n es 2 y cada X es flúor.
- 20 En una realización, al menos un X es nitro. En otra realización, n es 1 y X es nitro. En otra realización, n es 2 y cada X es nitro.
- En una realización, al menos un X es ciano. En otra realización, n es 1 y X es ciano. En otra realización, n es 2 y cada X es ciano.
- 25 En una realización, al menos un X es S(O)OR. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es H. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 1 y X es S(O)OR. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente S(O)OR. En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 2, cada X es independientemente S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es metilo.
- 30 En una realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.
- 35 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o
- 40 más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más fluoro(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.
- 45 En una realización, p es 1, R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.
- 50 En una realización, p es 1 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.
- 55 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.
- 60 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopentilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el
- 65 carbono al que cada uno está unido forman ciclohexilo.

En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.

5 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

15 En una realización, p es 2, R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

25 En una realización, p es 2 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

30 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

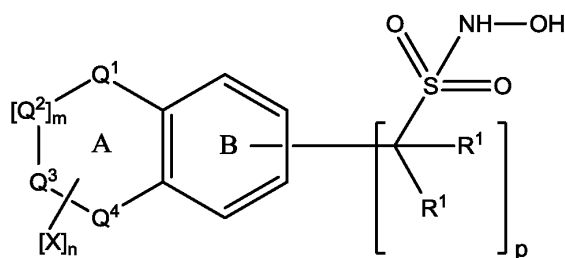
35 En una realización, uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 0 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 0 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-.

45 En una realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, quinolona, isoquinolina, benzopirano y benzotiopirano. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, quinolona e isoquinolina. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman benzofurano.

### 3.4 Compuestos de Fórmula (III)

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

50



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

55 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros),

5 ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

15 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

20 n es 0, 1 o 2;

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente;

25 p es 1, 2 o 3;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

35 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -C=N, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

40 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

45 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En una realización, el compuesto es de fórmula (II). En otra realización, el compuesto es de fórmula (III).

55 En una realización, el m es 0. En otra realización, m es 1.

En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

60 En una realización, m es 0 y n es 0. En otra realización, m es 0 y n es 1. En otra realización, m es 0 y n es 2. En otra realización, m es 1 y n es 0. En otra realización, m es 1 y n es 1. En otra realización, m es 1 y n es 2.

65 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, al menos un X es metilo. En otra realización, al menos un X es butilo. En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo. En otra realización, n es 1 y X es butilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es butilo.



En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopentilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclohexilo.

5 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.

10 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

20 En una realización, p es 2, R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

30 En una realización, p es 2 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

35 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

40 En una realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 heteroátomos seleccionados independientemente. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 2 heteroátomos. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático que contiene 3 heteroátomos.

45 En una realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, m es 0, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, m es 1, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-.

60 En una realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzopirazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotriazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzoditiazol, quinolona, isoquinolina, benzopirano, benzotiopirano, benzodiazina, benzoxazina, benzotiazina, benzodioxina, benzoditiina y benzotriazina. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzopirrol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzopirazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, quinolona e isoquinolina.

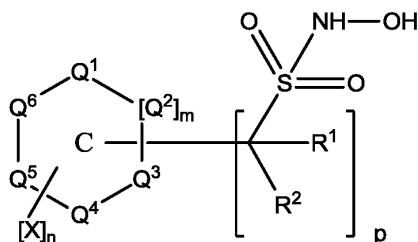
65 En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático seleccionado entre benzofurano, benzoisoxazol y benzoxazol. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman benzofurano. En otra

realización, el anillo A y el anillo B juntos forman benzoxazol. En otra realización, el anillo A y el anillo B juntos forman benzoisoxazol.

### 3.5 Compuestos de Fórmula (IV)

5

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



(IV)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C=N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros),

15 ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

en donde dicho arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C=N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

25 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

30 n es 0, 1 o 2;

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;

35 p es 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

40

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

con la condición de que si n es 0, p es 1 y el anillo C es furanilo, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

45

En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C≡N y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

50 En una realización, cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

55 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo

heteroaromático;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1.

- 10 En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

En una realización, m es 0 y n es 0. En otra realización, m es 0 y n es 1. En otra realización, m es 0 y n es 2. En otra realización, m es 1 y n es 0. En otra realización, m es 1 y n es 1. En otra realización, m es 1 y n es 2.

- 15 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, al menos un X es metilo. En otra realización, al menos un X es butilo. En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo. En otra realización, n es 1 y X es butilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es butilo.

- 25 En una realización, al menos un X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos un X es perfluorometilo. En otra realización, n es 1 y X es perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1 y X es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 1 y X es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 1 y X es perhalometilo. En otra realización, n es 1 y X es perfluorometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente perhalometilo. En otra realización, n es 2 y cada X es perfluorometilo.

- 35 En una realización, al menos un X es halo. En otra realización, al menos un X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, al menos un X es bromo. En otra realización, al menos un X es cloro. En otra realización, al menos un X es flúor. En otra realización, n es 1 y X es halo. En otra realización, n es 1 y X es bromo, cloro o flúor. En otra realización, n es 1 y X es bromo. En otra realización, n es 1 y X es cloro. En otra realización, n es 1 y X es flúor. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente halo. En otra realización, n es 2 y cada X se selecciona independientemente entre bromo, cloro y flúor. En otra realización, n es 2 y cada X es bromo. En otra realización, n es 2 y cada X es cloro. En otra realización, n es 2 y cada X es flúor.

- 45 En una realización, al menos un X es nitro. En otra realización, n es 1 y X es nitro. En otra realización, n es 2 y cada X es nitro.

En una realización, al menos un X es ciano. En otra realización, n es 1 y X es ciano. En otra realización, n es 2 y cada X es ciano.

- 50 En una realización, al menos un X es S(O)OR. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es H. En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos un X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 1 y X es S(O)OR. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 1, X es S(O)OR y R es metilo. En otra realización, n es 2 y cada X es independientemente S(O)OR. En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es H. En otra realización, n es 2, cada X es independientemente S(O)OR y R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, n es 2, cada X es S(O)OR y R es metilo.

En una realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

- 60 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más fluoro(s). En otra realización, al



menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

5 En una realización, p es 1, R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

10 En una realización, p es 1 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

20 En una realización, p es 1 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

25 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman con el carbono al que cada uno están unidos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopentilo. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclohexilo.

30 En una realización, p es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>). En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman con el carbono al que cada uno está unido heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.

35 En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor(s). En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

40 En una realización, p es 2, R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

50 En una realización, p es 2 y cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con uno o más flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo sustituido con flúor.

En una realización, p es 2 y al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo. En otra realización, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor. En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es flúor.

60 En una realización, el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente. En otra realización, el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo o 2 heteroátomos seleccionados independientemente. En otra realización, el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 1 heteroátomo. En otra realización, el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 2 heteroátomos. En otra realización, el anillo C es un anillo heteroaromático que contiene 3 heteroátomos.

65 En una realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es

-NR<sup>3</sup>-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N- y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 0 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1 y al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -N-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -NR<sup>3</sup>-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -O-. En otra realización, m es 1 y uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> es -S-.

En una realización, el anillo C es un anillo heteroaromático seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, ditiazol, piridina, pirimidina, diazina, oxazina, tiazina, ditiina y triazina. En otra realización, el anillo C es un anillo heteroaromático seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirimidina, diazina, oxazina, tiazina y ditina. En otra realización, el anillo C es piridina. En otra realización, el anillo C es pirimidina. En otra realización, el anillo C es tiofeno. En otra realización, el anillo C es furano.

En una realización, n es 0, m es 1 y p es 1, 2 o 3. En otra realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

En una realización, n es 0, m es 0 y p es 2 o 3. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

En una realización, n es 1, m es 0 y p es 1, 2 o 3. En otra realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

En una realización, n es 1, m es 1 y p es 1, 2 o 3. En otra realización, p es 1. En otra realización, p es 2. En otra realización, p es 3.

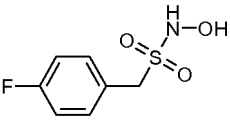
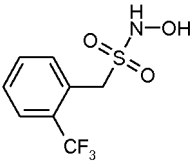
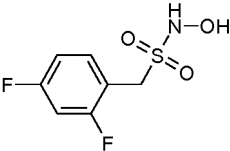
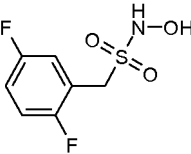
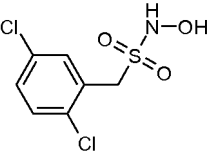
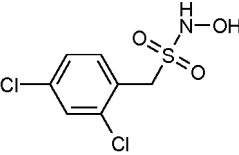
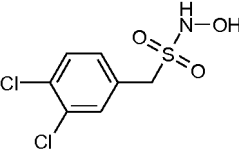
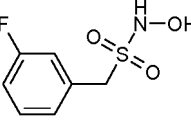
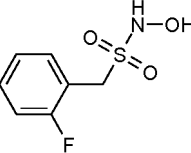
En una realización, n es 1 o 2 y el anillo C es furanilo. En otra realización, n es 0, 1 o 2 y el anillo C es distinto de furanilo.

La Tabla 1 proporciona compuestos *N*-hidroximetanosulfonamida representativos de la divulgación.

**Tabla 1: Compuestos *N*-hidroximetanosulfonamida de la divulgación**

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
1		<i>N</i> -Hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida
2		1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
3		1-(3-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
4		1-(2-Clorofenilo)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
5		<i>N</i> -Hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida

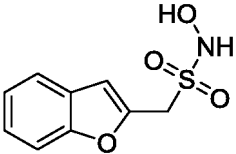
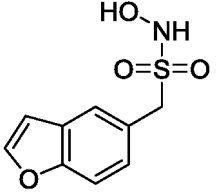
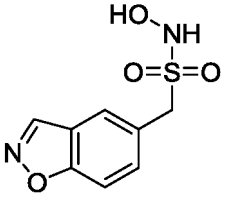
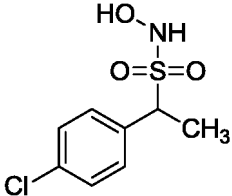
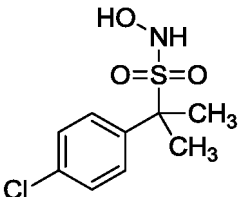
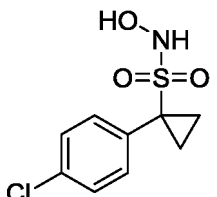
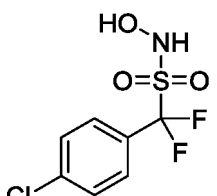
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
6		1-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
7		<i>N</i> -Hidroximetanosulfonamida
8		1-(2,4-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
9		1-(2,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
10		1-(2,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
11		1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
12		1-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
13		1-(3-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
14		1-(2-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida

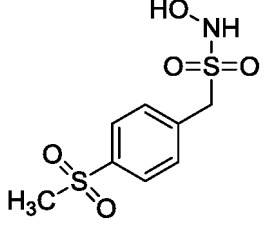
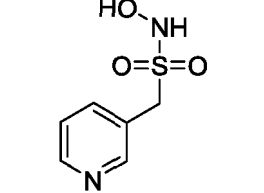
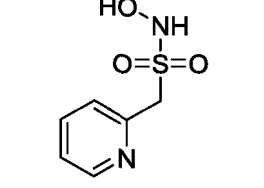
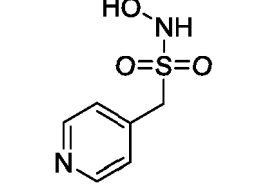
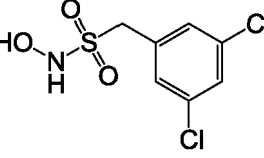
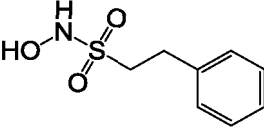
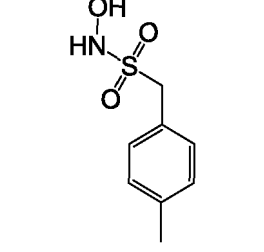
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
15		1-(3-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
16		1-(4-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
17		<i>N</i> -Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida
18		<i>N</i> -Hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida
19		1-(2-Cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
20		1-(3,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
21		1-(2,6-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
22*		1-1,2-Benzoxazol-3-il- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
23		1-(Benzofuran-3-il)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida

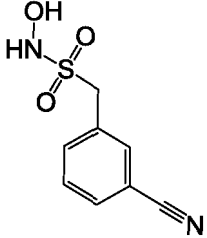
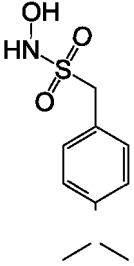
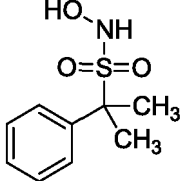
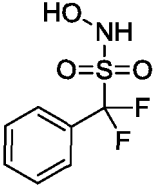
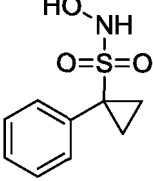
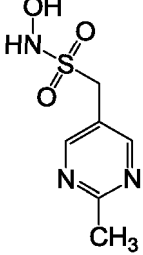
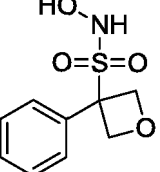
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
24		1-(Benzofuran-2-il)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
25		1-(Benzofuran-5-il)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
26		1-(Benzo[d]isoxazol-5-il)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
27		1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroxietanosulfonamida
28		2-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroxipropano-2-sulfonamida
29		1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-sulfonamida
30		1-(4-Clorofenil)-1,1-difluoro- <i>N</i> hidroximetanosulfonamida

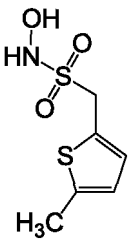
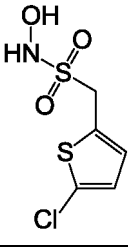
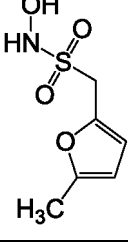
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
31		<i>N</i> -Hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida
32		<i>N</i> -Hidroxi-1-(piridin-3-il)metanosulfonamida
33		<i>N</i> -Hidroxi-1-(piridin-2-il)metanosulfonamida
34		<i>N</i> -Hidroxi-1-(piridin-4-il)metanosulfonamida
35		1-(3,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
36		<i>N</i> -Hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida
37		<i>N</i> -Hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
38		1-(3-Cianofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
39		1-(4- <i>terc</i> -Butilfenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
40		<i>N</i> -Hidroxi-2-fenilpropano-2-sulfonamida
41		1,1-Difluoro- <i>N</i> -hidroxi-1-fenilmetanosulfonamida
42		<i>N</i> -Hidroxi-1-fenilciclopropano-1-sulfonamida
43		<i>N</i> -Hidroxi-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanosulfonamida
44		<i>N</i> -Hidroxi-3-feniloxetano-3-sulfonamida

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
45		<i>N</i> -Hidroxi-1-(5-metilthiopen-2-il)metanosulfonamida
46		1-(5-Clorothiopen-2-il)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida
47		<i>N</i> -Hidroxi-1-(5-metilfuran-2-il)metanosulfonamida
* Ejemplo de referencia		

En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida en la Tabla 1 puede utilizarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Inesperadamente, se ha descubierto que los compuestos que están dentro del alcance de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) (por ejemplo, compuestos en la Tabla 1) son suficientemente estables en condiciones de estado sólido y, por lo tanto, son susceptibles para la administración oral. Por otra parte, los compuestos particulares que entran en el ámbito de aplicación de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) tienen una vida media de más de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo, cuando se mide en plasma de humano en perro en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato sódico) a pH 7,4, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24. Se ha descubierto que tales compuestos tienen un perfil toxicológico favorable.

### 3.5 Medición de la capacidad donadora de nitroxilo

- 15 La donación de nitroxilo de los compuestos se ensaya fácilmente con experimentos de rutina. Aunque normalmente es poco práctico medir directamente si el nitroxilo se dona, se aceptan varios enfoques analíticos como adecuados para determinar si un compuesto dona hidroxilo. Por ejemplo, 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 N<sub>2</sub>O (lo que sucede por dimerización de HNO), el ensayo es positivo para donación de nitroxilo y el compuesto está concebido para ser un donador de nitroxilo.
- 25 El nivel de capacidad de donación de nitroxilo puede expresarse como un porcentaje de un máximo estequiométrico teórico del compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significativo de nitroxilo" significa, en diversas realizaciones, un compuesto que dona aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más o aproximadamente el 95 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida en el presente documento dona de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de la



divulgación en el presente documento dona de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de la divulgación en el presente documento dona de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos donantes de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida que donan menos de aproximadamente el 40 % o menos de aproximadamente el 50 %, de su cantidad máxima teórica de nitroxilo aún son donadores y pueden usarse en los métodos descritos. Puede usarse un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida que dona menos de aproximadamente el 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo en los métodos divulgados, pero puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con un compuesto que dona un mayor nivel de nitroxilo.

Si se desea, la donación de nitroxilo también puede detectarse exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina ( $Mb^{3+}$ ). Véase Bazylinski et al., J. Amer. Chem. Soc. 107(26):7982-7986 (1985). El nitroxilo reacciona con  $Mb^{3+}$  para formar un complejo  $Mb^{2+}$ -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 tiene una señal RPE, si las hubiera, poco significativa. Por consiguiente, si un compuesto 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. Los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida son capaces de donar nitroxilo a pH fisiológico (es decir, a pH de aproximadamente 7,4) y temperatura fisiológica (es decir, una temperatura de aproximadamente 37 °C) (juntos, "condiciones fisiológicas"). En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 40 % o más de su cantidad máxima teórica (es decir, el 100 %) de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 60 % o más de su cantidad máxima teórica del nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 70 % o más de su cantidad máxima teórica del nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 80 % o más de su cantidad máxima teórica del nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida puede donar aproximadamente el 90 % o más de su cantidad máxima teórica del nitroxilo en condiciones fisiológicas.

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

### 3.6 Composiciones farmacéuticas

La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto donador de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de fórmulas (I), (II), (III), o (IV) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los descritos anteriormente, tales como transportadores, 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 cualquier combinación de los mismos. La selección y uso de excipientes farmacéuticamente aceptable se enseña en, por ejemplo, Troy, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

En diversas realizaciones, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina. En una realización particular, la ciclodextrina es una estructura cíclica que tiene unidades de

glucosa unidas por enlaces  $\alpha(1-4)$ . En otra realización, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina, es decir, una estructura cíclica que tiene siete unidades de glucosa unidas por enlaces  $\alpha(1-4)$ . En otra realización, la ciclodextrina está modificada químicamente mediante derivatización de cualquier combinación de los tres grupos hidroxilo disponibles sobre cada unidad de glucopiranososa de la misma.

5 En algunas realizaciones en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo ( $C_1-C_6$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina. En algunas de estas realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_1-C_6$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene aproximadamente de seis a siete grupos de éter de sulfo-alquilo ( $C_1-C_6$ ) por molécula de ciclodextrina. En diversas realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_1-C_6$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene un promedio de seis a siete grupos de éter sulfo-alquilo( $C_1-C_6$ ) por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_1-C_6$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-alquilo ( $C_1-C_6$ ) por molécula de ciclodextrina.

15 En una serie en particular de realizaciones en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo ( $C_3-C_5$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina. En una de dichas realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_3-C_5$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene aproximadamente de seis a siete grupos de éter de sulfo-alquilo ( $C_3-C_5$ ) por molécula de ciclodextrina. En diversas tales realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_3-C_5$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene un promedio de seis a siete grupos de éter sulfo-alquilo( $C_3-C_5$ ) por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-alquilo ( $C_3-C_5$ ) de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-alquilo ( $C_3-C_5$ ) por molécula de ciclodextrina.

25 En realizaciones particulares en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de  $\beta$ -ciclodextrina. En algunas de estas realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene aproximadamente de seis a aproximadamente siete grupos de éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene un promedio de seis a aproximadamente siete grupos de éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina.

35 En determinadas realizaciones en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de  $\beta$ -ciclodextrina. En una de dichas realizaciones, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene aproximadamente de seis a aproximadamente siete grupos de éter de sulfo-*n*-butilo por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene un promedio de seis a aproximadamente siete grupos de éter de sulfo-*n*-butilo por molécula de ciclodextrina. En otra realización de este tipo, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de  $\beta$ -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-*n*-butilo por molécula de ciclodextrina.

45 En diversas realizaciones particulares en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina comprende una pluralidad de cargas negativas en valores pH fisiológicamente compatibles, por ejemplo, a un pH de entre aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,8 en algunas realizaciones, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5 en algunas realizaciones, de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 6,3 en algunas realizaciones, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6,2 en algunas realizaciones, de aproximadamente 5,9 a aproximadamente 6,1 en algunas realizaciones y de aproximadamente 6,0 en realizaciones particulares. En una de dichas realizaciones, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende ciclodextrina de CAPTISOL® (Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA).

55 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, como 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; o (2) administración parenteral, por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril. Las composiciones farmacéuticas pueden ser de liberación inmediata, sostenida o controlada.

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

65 En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración oral. Los compuestos para la administración oral pueden formularse como formas de dosificación líquida o sólida. En realizaciones particulares en donde los compuestos donadores de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida se formulan como formas de

dosificación líquida oral, el polietilenglicol 300 (PEG300) puede servir útilmente como un excipiente.

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

Los comprimidos pueden crearse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el agente o agentes terapéuticos en una forma fluida tal como polvos o gránulos, mezclado de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse de forma que se proporcione una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los métodos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los agentes terapéuticos en el presente documentos y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se desvelan en las patentes de los Estados Unidos emitidas, algunas de las cuales incluyen, aunque no de forma limitativa, las Pat. de Estados Unidos n.º 4.369.174, 4.842.866 y las referencias citadas en ese documento. Los recubrimientos pueden usarse para el suministro de compuestos al intestino (véase, por ejemplo, las Pat. de Estados Unidos n.º 6.638.534, 5.217.720, 6.569.457 y las referencias citadas en ese documento). Un experto en la materia 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, sin limitación, 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.

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

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

### 3.7 Métodos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la divulgación

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

En realizaciones particulares, la divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de la invención para su uso en un método de tratamiento, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una afección, que comprende la administración a un paciente (incluyendo un paciente identificado como que necesita tal tratamiento, prevención o retraso) una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento. La identificación de un paciente que necesita dicho tratamiento puede ser según el criterio de un médico, personal clínico, 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 afecciones particulares abarcadas por los métodos divulgados en el presente documento incluyen, sin limitación, enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión e hipertensión pulmonar (HP).

5

### 3.7.1 Enfermedades cardiovasculares

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

10

Ejemplos de enfermedades cardiovasculares y síntomas que pueden tratarse positivamente con los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida y composiciones desveladas en el presente documentos incluyen 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 sistólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda e hipertrofia cardíaca.

15

20

#### 3.7.1.1 Insuficiencia cardíaca

Los compuestos y composiciones donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de la divulgación pueden usarse para tratar pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede ser de cualquier tipo o forma, incluyendo cualquiera de las insuficiencias cardíacas desveladas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de insuficiencia cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca de fase temprana, insuficiencia cardíaca de clase I, II, III y IV, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e insuficiencia cardíaca congestiva aguda. En una realización, los compuestos y composiciones de donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de la divulgación se pueden usar para tratar la insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

25

30

En realizaciones en las que los compuestos y las composiciones de donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida de la divulgación se usan para tratar pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, también puede administrarse otro agente activo que trata la insuficiencia cardíaca. En una de dichas realizaciones, el donador de nitroxilo puede administrarse en conjunto con un inótropo positivo tal como un antagonista beta. Ejemplos de antagonistas beta incluyen, sin limitación, dopamina, dobutamina, isoproterenol, análogos de tales compuestos y derivados de tales compuestos. En otra realización, el donador de nitroxilo puede administrarse en conjunta con un antagonista del receptor beta adrenérgico (también denominado en el presente documento como antagonista beta o bloqueador beta). Ejemplos de beta-antagonistas incluyen, sin limitación, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucynodolol y cervedilol.

35

40

los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas a pacientes que necesitan modulación *in vivo* de los niveles de nitroxilo. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida se pueden administrar a un paciente por vía intravenosa. Tal como se describe en los Ejemplos 26 y 27, Se pueden utilizar modelos de insuficiencia cardíaca para evaluar los perfiles hemodinámicos de los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida.

45

50

#### 3.7.1.2 Lesión por isquemia/reperfusión

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

55

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

60

65

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a un paciente que está en

riesgo de padecer un evento isquémico. En un aspecto particular, una composición farmacéutica de la divulgación se administra a un paciente que está en riesgo de padecer un evento isquémico en el futuro, pero que no manifiesta indicios de isquemia. La determinación de si un paciente se encuentra en riesgo de padecer un evento isquémico puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como mediante la examinación del paciente o el historial médico del paciente. En un aspecto particular, el paciente había tenido un evento isquémico previo. Así, el paciente puede estar en riesgo de padecer un primer o posterior evento isquémico. Ejemplos de pacientes en riesgo de un evento isquémico incluyen pacientes 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, sin limitación, infarto de miocardio (IM) e isquemia neurovascular, tal como un accidente cerebrovascular (CVA).

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

La lesión por isquemia/reperfusión puede dañar tejidos distintos a los del miocardio y la materia objeto descrita abarca un compuesto o composición farmacéutica de la invención para uso en métodos de tratamiento o prevención de dicho daño. En diversos aspectos, la lesión por isquemia/reperfusión no es miocárdica. En aspectos particulares, el método reduce la lesión de isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, intestino, riñón, intestino grueso o cualquier parte del cuerpo distinta al miocardio. En otro aspecto, el paciente está en riesgo de padecer tal 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. Así, los pacientes que tienen programada una cirugía podrían estar considerados en estar en riesgo de padecer un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para un ictus (o un subconjunto de estos factores de riesgo) podrían demostrar el riesgo de un paciente de padecer isquemia del tejido del cerebro: 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. 107(6):34-50 (2000). Además, las complicaciones de diarrea infecciosa no tratada en personas mayores pueden incluir isquemia miocárdica, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie y col., Gastroenterol. Clin. N. Amer. 30(3):625-635 (2001). Como alternativa, los pacientes podrían seleccionarse basándose en los factores de riesgo de intestino isquémico, enfermedad renal y/o hepática. Por ejemplo, el tratamiento podría iniciarse en pacientes mayores que estén en riesgo de padecer episodios hipotensivos (tales como pérdida de sangre en la cirugía). Así, los pacientes que presentan tal indicación podrían estar considerados en estar en riesgo de padecer un evento isquémico. En otro aspecto, el paciente tiene una cualquiera o más de las afecciones enumeradas en el presente documento, tal como diabetes mellitus e hipertensión. Otras afecciones que pueden resultar en isquemia, tal como una malformación arteriovenosa cerebral, podría demostrar el riesgo de un paciente en padecer un evento isquémico.

### 3.7.2 Hipertensión pulmonar

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

En otra realización, la materia objeto desvelada proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para reducir la presión arterial pulmonar media (MPAP), que comprende

administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica que se desvela en el presente documento a un paciente que lo necesita. En otro aspecto, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 50 %. En otro aspecto, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 25 %. En otra realización, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 20 %. En otro aspecto, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 15 %. En otro aspecto, la MPAP se reduce en hasta un 10 %. En otro aspecto, la MPAP se reduce en hasta aproximadamente un 5 %. En otro aspecto, la MPAP se reduce de aproximadamente 0,016 bar (12 mm de Hg) a aproximadamente 0,021 bar (16 mm de Hg). En otro aspecto, la MPAP se reduce a aproximadamente 0,020 bar (15 mm de Hg).

### 3.8 Modos de administración, Regímenes y niveles de dosificación

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

Cuando una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación se administra, las dosificaciones se expresan basándose en la cantidad de ingrediente farmacéutico activo, es decir, la cantidad de compuesto(s) donador(es) de nitroxilo de la divulgación presente(s) en la composición farmacéutica.

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

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

En determinadas realizaciones, el compuesto donador de nitroxilo *N*-hidroximetanosulfonamida o composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de no más de aproximadamente 100 mg/kg/d, no más de aproximadamente 90 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 75 mg/kg/d, no más de aproximadamente 70 mg/kg/d, no más de aproximadamente 60 mg/kg/d, no más de aproximadamente 50 mg/kg/d, no más de aproximadamente 45 mg/kg/d, no más de aproximadamente 40 mg/kg/d, no más de aproximadamente 35 mg/kg/d, no más de aproximadamente 30 mg/kg/d.

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

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

En realizaciones particulares, el compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg, administrado de una vez al día (QD) a tres veces al día (TID).

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran de acuerdo con un régimen de dosificación plano (es decir, no basado en el peso), bien como una única dosis diaria (QD) o en múltiples dosis divididas administradas, por ejemplo, dos al día (BID), tres veces al día (TID) o cuatro

veces al día (QID).

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

10 En diversas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica de la divulgación se administra en una dosis de no más de aproximadamente 5 g/d, no más de aproximadamente 4,5 g/d, no más de aproximadamente 4 g/d, no más de aproximadamente 3,5 g/d, no más de aproximadamente 3 g/d, no más de aproximadamente 2,5 g/d o no más de aproximadamente 2 g/d.

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

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

30 Para administración intravenosa, la dosis puede expresarse positivamente por unidad de tiempo, bien como una cantidad fija por tiempo de unidad o como una cantidad basada en peso por unidad de tiempo.

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

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

65 En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 2,5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min,

aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 80 µg/kg/min, de aproximadamente 10,0 µg/kg/min a aproximadamente 70 µg/kg/min, de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 60 µg/kg/min, de aproximadamente 15 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 5 µg/kg/min, de aproximadamente 70 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, o de aproximadamente 80 µg/kg/min a aproximadamente 90 µg/kg/min.

10 En realizaciones particulares, el compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min, aproximadamente 25 µg/kg/min a aproximadamente 35 µg/kg/min, o aproximadamente 30 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min. En realizaciones particulares, un compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 30 µg/kg/min.

Un compuesto o composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento puede administrarse antes de, 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 coadministración con el agente terapéutico adicional. En tal caso, el compuesto o 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, composición o agente terapéutico de manera secuencial; y la coadministración de cada compuesto, composición farmacéutica o 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 o agente terapéutico.

Los expertos en la materia apreciarán que la "cantidad eficaz" o "dosis" ("nivel de dosificación") dependerá de varios factores, tales como el modo de administración particular, el régimen de administración, compuesto y composición farmacéutica seleccionada, así como la afección particular del paciente que se esté tratando. Por ejemplo, el nivel de dosificación adecuado puede variar dependiendo de la actividad, velocidad de excreción y la posible toxicidad del compuesto específico o la composición farmacéutica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente que se esté tratando; la frecuencia de administración; el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administre(n) simultáneamente; y del tipo y la gravedad de la afección.

### 3.9 Kits que comprenden los compuestos o composiciones farmacéuticas

La divulgación proporciona kits que comprenden un compuesto o composición farmacéutica que se desvela en el presente documento. En una realización particular, el kit comprende un compuesto o composición farmacéutica que se desvela en el presente documento, cada uno en forma seca y un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones particulares, o bien un compuesto en forma seca o bien una composición farmacéutica en forma seca contiene aproximadamente el 2,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 1,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 1,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,3 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,2 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,1 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,05 % o menos de agua en peso, aproximadamente el 0,03 % o menos de agua en peso o aproximadamente el 0,01 % o menos de agua en peso.

Diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen aunque sin limitación agua estéril, soluciones salinas, dextrosa acuosa, glicerol, soluciones de glicerol y similares. Otros ejemplos de diluyentes líquidos adecuados se desvelan por Naim, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," págs. 721-752 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

En una realización, 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 otra realización, las instrucciones pueden ser instrucciones escritas. En otra realización, las instrucciones están contenidas en un medio de almacenamiento electrónico (por ejemplo, un disquete magnético o un disco óptico). En otra realización, 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 otra realización, las instrucciones se refieren a un método de uso que se desvela en el presente documento (por ejemplo, el tratamiento, prevención y/o retraso de la aparición y/o desarrollo de una afección seleccionada de enfermedades cardiovasculares, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y otras afecciones sensibles a la terapia con nitroxilo).

En otra realización, 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 pacientemente en recipientes separados o combinarse en un recipiente cuando la reactividad cruzada y vida útil lo permitan.

- 5 En caso de duda sobre el acuerdo de una estructura química representada y un nombre químico, la estructura química representada gobierna.

#### 4. Ejemplos

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

#### 4.1 Síntesis de Compuestos

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

#### Ejemplo 1: Preparación de *N*-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida (1)

- 25 A una solución de hidroxilamina acuosa (0,7 ml de una solución al 50 %, 10,61 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1 ml) enfriada a -5 °C, se le añadió lentamente cloruro de (2-nitrofenil)metanosulfonilo (1,0 g, 4,2 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo mediante CL-EM (aproximadamente 5 min.), tiempo  
30 después del cual la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la porción orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino, se requirió un lavado adicional con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) para retirar impurezas de ácido sulfínico. La trituration se llevó a cabo usando heptanos:DCM (9:1 v:v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino  
35 (0,31 g, rendimiento del 31,9 %). CL-EM  $t_R = 1,38$  min,  $[M-H]^- = 231$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,77 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,77 (td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 7,66 (td,  $J = 8,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

#### Ejemplos 2-21, 23 y 25-29: Preparación de los compuestos 2 a 21, 23 y 25 a 29

- 40 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el método general detallado a continuación.

- 45 A una solución de hidroxilamina acuosa (2,5 equivalentes de una solución al 50 %) en tetrahidrofurano (6 vol) y agua (1 ml de vol) enfriada a -5 °C, se le añadió lentamente el cloruro de sulfonilo bencílico representativo (1 equivalente), manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo mediante CL-EM (aproximadamente 5 min.), tiempo  
50 después del cual la reacción se diluyó con diclorometano (30 vol) y la porción orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 5 vol) y cloruro de amonio (10 vol), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida en forma de un sólido de color blanco. La trituration se llevó a cabo usando heptano para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 2: 1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida (2)

- 55 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-clorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,735 g, rendimiento del 75 %). CL-EM  $t_R = 1,66$  min,  $[M-H]^- = 220$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,46 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 13,99 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 12,25 - 12,13 (m, 4H), 9,20 (s, 2H).

#### Ejemplo 3: 1-(3-Clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida (3)

- 60 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3-clorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,76 g, rendimiento del 69 %). CL-EM  $t_R = 1,55$  min,  $[M-H]^- = 220$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 4H), 4,46 (s, 2H).

#### Ejemplo 4: 1-(2-Clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida (4)

- 65 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general.

(1,14 g, rendimiento del 67 %). CL-EM  $t_R = 1,48$  min,  $[M-H]^- = 220$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 4H), 4,59 (s, 2H).

**Ejemplo 5: N-Hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida (5)**

5 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3-metilfenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,53 g, rendimiento del 58 %). CL-EM  $t_R = 1,04$  min,  $[M-H]^- = 200$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,66 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 9,18 (d,  $J= 3,3$  Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

10 **Ejemplo 6: 1-(4-Fluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (6)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-fluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,17 g, rendimiento del 35 %). CL-EM  $t_R = 0,94$  min,  $[M-H]^- = 204$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  7,43 (t, 2H), 7,12 (t,  $J= 8,6$  Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,46 (s, 2H).

15 Se obtuvo un segundo lote de material concentrando el filtrado, después se volvió a disolver en diclorometano y se filtró para dar un segundo cultivo de 1-(4-fluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (0,15 g, rendimiento del 31,8 %). RMN  $^1H$  (250 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,44 (dd,  $J=8,7, 5,2$  Hz, 2H), 7,12 (t,  $J= 8,6$  Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,46 (s, 2H).

20 **Ejemplo 7: N-Hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida (7)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de [2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,59 g, rendimiento del 62 %). CL-EM  $t_R = 1,1$  min,  $[M-H]^- = 254$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  9,82 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 9,45 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,83 - 7,55 (m, 4H), 4,60 (s, 2H).

25 **Ejemplo 8: 1-(2,4-Difluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (8)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2,4-difluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,57 g, rendimiento del 59 %). CL-EM  $t_R = 0,95$  min,  $[M-H]^- = 222$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,71 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 9,35 (d,  $J= 3,3$  Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (td,  $J= 9,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,14 (td,  $J= 8,6, 1,8$  Hz, 1H), 4,44 (s, 2H).

30 **Ejemplo 9: 1-(2,5-Difluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (9)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2,5-difluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,44 g, rendimiento del 48 %). CL-EM  $t_R = 0,93$  min,  $[M-H]^- = 222$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 4,47 (s, 2H).

35 **Ejemplo 10: 1-(2,5-Diclorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (10)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2,5-diclorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,34 g, rendimiento del 35 %). CL-EM  $t_R = 1,16$  min,  $[M-H]^- = 254/256$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,80 (d,  $J= 3,2$  Hz, 1H), 9,47 (d,  $J= 3,2$  Hz, 1H), 7,66 - 7,40 (m, 3H), 4,60 (s, 2H).

40 **Ejemplo 11: 1-(2,4-Diclorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (11)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2,4-diclorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,48 g, rendimiento del 50 %). CL-EM  $t_R = 1,19$  min,  $[M-H]^- = 254$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,62 (t,  $J= 1,9$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J= 1,9$  Hz, 2H), 4,51 (s, 2H).

45 **Ejemplo 12: 1-(3,4-Diclorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (12)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3,4-diclorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,61 g, rendimiento del 61 %). CL-EM  $t_R = 1,18$  min,  $[M-H]^- = 254$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 9,28 (d,  $J= 3,2$  Hz, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J= 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 4,49 (s, 2H).

50 **Ejemplo 13: 1-(3-Fluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (13)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3-fluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,71 g, rendimiento del 68 %). CL-EM  $t_R = 0,93$  min,  $[M-H]^- = 204$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,76 (s, 1H), 9,27 (d,  $J= 3,1$  Hz, 1H), 7,42 (c,  $J=8,0, 7,2$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J= 12,9, 8,6$  Hz, 3H), 4,45 (s, 2H).

55 **Ejemplo 14: 1-(2-Fluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (14)**

60 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2-fluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,61 g, rendimiento del 59 %). CL-EM  $t_R = 0,91$  min,  $[M-H]^- = 204$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (d,

$J=3,1$  Hz, 1H), 9,38 (d,  $J=3,1$  Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 4,46 (s, 2H).

**Ejemplo 15: 1-(3-Bromofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (15)**

5 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3-bromofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,64 g, rendimiento del 66 %). CL-EM  $t_R = 1,09$  min,  $[M-H]^- = 264$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,73 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 4,45 (s, 2H).

**Ejemplo 16: 1-(4-Bromofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (16)**

10 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-bromofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,66 g, rendimiento del 69 %). CL-EM  $t_R = 1,11$  min,  $[M+H]^+ = 267$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 4,42 (s, 2H).

**Ejemplo 17: N-Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida (17)**

15 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,69 g, rendimiento del 70 %). CL-EM  $t_R = 1,14$  min,  $[M-H]^- = 254$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,78 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 4,59 (s, 2H).

**Ejemplo 18: N-Hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida (18)**

20 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de [4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,48 g, rendimiento del 46 %). CL-EM  $t_R = 1,18$  min,  $[M-H]^- = 254$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,78 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,77 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 4,56 (s, 2H).

**Ejemplo 19: 1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (19)**

30 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2-cloro-6-fluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,65 g, rendimiento del 67 %). CL-EM  $t_R = 1,59$  min,  $[M-H]^- = 238$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,79 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 9,50 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 7,47 (td,  $J=8,2, 6,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 2H).

**Ejemplo 20: 1-(3,5-Difluorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (20)**

35 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3,5-difluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,42 g, rendimiento del 44 %). CL-EM  $t_R = 1,50$  min,  $[M-H]^- = 222$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 9,30 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,26 (tt,  $J=9,5, 2,3$  Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,51 (s, 2H).

**Ejemplo 21: 1-(2,6-Diclorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (21)**

40 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (2,6-diclorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,78 g, rendimiento del 74 %). CL-EM  $t_R = 1,08$  min,  $[M-H]^- = 255$ ; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (dd,  $J=9,0, 7,0$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H).

**Ejemplo 22 (Reference Ejemplo): Preparación de 1-1,2-Benzoxazol-3-il-N-hidroximetanosulfonamida (22)**

45 A una solución de hidroxilamina acuosa (0,71 ml de una solución al 50 %, 10,79 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1 ml) enfriada a  $-5$  °C, se le añadió lentamente cloruro de 1,2-benzoxazol-3-ilmetanosulfonilo (1 g, 4,32 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de  $10$  °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó el consumo completo del cloruro de sulfonilo mediante CL-EM (aproximadamente 5 min.), tiempo después del cual la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la porción orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la N-hidroxisulfonamida en forma de un sólido de color naranja. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (0,05 g, rendimiento del 5 %). CL-EM  $t_R = 0,98$  min,  $[M-H]^- = 227$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,88 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 9,55 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H).

**Ejemplo 23: Preparación de N-hidroxi-1-(4-metanosulfonilfenil)metanosulfonamida (31)**

60 (4-metanosulfonilfenil)metanosulfonato sódico

65 A 1-(bromometil)-4-metanosulfonilbenceno (10 g, 40,14 mmol) en agua (0,74 M) se le añadió sulfito disódico (5,06 g, 40,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado resultante se concentró al vacío para producir el sulfonato en forma de un sólido de color blanco. El sólido se lavó con heptanos (100 ml), se filtró y se secó para dar el compuesto

del título en forma de un sólido de color blanco (14,4 g, rendimiento del 91 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, óxido de deuterio) δ 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

Cloruro de (4-metanosulfonilfenil)metanosulfonilo

5 A una suspensión en agitación de (4-metanosulfonilfenil)metanosulfonato sódico (12,5 g, 32,6 mmol) en DCE (40 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (4,65 ml, 48,89 mmol) y DMF (1,7 ml) durante 10 minutos. La temperatura se midió internamente para asegurar la velocidad de adición de DMF no dio lugar al aumento en temperatura por encima de 5 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 20 horas, tiempo después del cual, el precipitado resultante de olor blanquecino se aisló por filtración y se lavó con DCM (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,85 g, rendimiento del 90 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,18 (s, 3H).

N-Hidroxi-1-(4-metanosulfonilfenil)metano-sulfonamida

15 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-metanosulfonilfenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (8,79 g, rendimiento del 44 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 0,56 min, [M+H]<sup>+</sup> = 265,90; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,22 (s, 3H).

#### 20 **Ejemplo 24: 1-(3,5-Diclorofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (35)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3,5-diclorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (1,48 g, rendimiento del 50 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 1,16 min, [M-H]<sup>-</sup> = 253,85/255,85, RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 4,58 (s, 2H).

#### 25 **Ejemplo 25: N-Hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida (36)**

30 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de 2-feniletano-1-sulfonilo de acuerdo con el método general. (0,54 g, rendimiento del 57 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 1,05 min, [M-H]<sup>-</sup> = 199,85, RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 5H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H).

#### **Ejemplo 26: N-Hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida (37)**

35 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-metilfenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,52 g, rendimiento del 52 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 1,00 min, [M-H]<sup>-</sup> = 199,85, RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,22 (c, J = 8,1 Hz, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

#### 40 **Ejemplo 27: 1-(3-Cianofenil)-N-hidroximetanosulfonamida (38)**

La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (3-cianofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,53 g, rendimiento del 54 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 0,82 min, [M-H]<sup>-</sup> = 210,85, RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,22 (c, J = 8,1 Hz, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

#### 45 **Ejemplo 28: 1-(4-terc-Butilfenil)-N-hidroximetanosulfonamida (39)**

50 La síntesis se llevó a cabo a partir de cloruro de (4-terc-butilfenil)metanosulfonilo de acuerdo con el método general. (0,59 g, rendimiento del 60 %), CL-EM t<sub>R</sub> = 1,24 min, [M-H]<sup>-</sup> = 241,90, RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

#### **4.2 Ejemplo 29: Producción de nitroxilo según determinado a través de cuantificación de N<sub>2</sub>O**

55 El óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) se produce a través de dimerización y deshidratación de HNO y es el marcador más común para la producción de nitroxilo (Fukuto y col., Chem. Res. Toxicol. 18:790-801 (2005)). El nitroxilo, sin embargo, también puede ser parcialmente inactivado por oxígeno para proporcionar un producto que no produzca N<sub>2</sub>O (véase Mincione y col., J. Enzyme Inhibition 13:267-284 (1998); y Scozzafava y col., J. Med. Chem. 43:3677-3687 (2000)). Usando o gas de óxido nitroso o sal de Angeli (SA) como estándar, las cantidades relativas de N<sub>2</sub>O liberado de los compuestos donadores de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida se examinaron mediante el espacio de cabecera de la cromatografía de gases (CG).

60 Un procedimiento para determinar las cantidades relativas de N<sub>2</sub>O liberado de los compuestos donadores de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida es el siguiente. Se realizó una CG sobre un cromatógrafo de gas de Agilent equipado con un inyector fraccionado (fraccionamiento 10:1), un detector de captura de microelectrones y una columna capilar de tamiz molecular HP-MOLSIV 30 m x 0,32 mm x 25 μm. Se usó helio como el transportador (4 ml/min) y se usó gas y nitrógeno como el formador de gas (20 ml/min). El horno inyector y el horno detector se mantuvieron a 200 °C y 325 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizaron con el horno de

columna mantenido a una temperatura constante de 200 °C.

5 Todos los inyectores de casa se realizaron usando un analizador de espacio de cabecera automático. La presurización vial fue de 15 psi. El horno de muestra del analizador, la válvula de muestra y la línea de transferencia se mantuvieron a 40 °C, 45 °C y 50 °C, respectivamente. La estabilización del horno, presurización vial, carga de bucle, equilibrio de bucle y tiempos de inyección de muestra fueron 1,00 min., 0,20 min, 0,20 min, 0,05 min. y 1,00 min., respectivamente.

10 Todas las determinaciones usaron un lote de viales de espacio de cabecera nominal de 20 ml con volúmenes medidos previamente para la uniformidad de la muestra (volumen vial real variado por  $\leq 2,0\%$  en relación con la desviación estándar relativa ( $n=6$ )). El volumen promedio del vial para el lote se determinó a partir de seis viales seleccionados aleatoriamente calculando la diferencia de peso entre el vial vacío tapado y sellado (es decir, vial lleno de aire) y el vial lleno de agua desionizada tapado y sellado, utilizando la densidad conocida de agua desionizada, y promediando después. Los blancos se prepararon sellando y tapando dos viales y luego purgando cada uno durante 20 segundos con un flujo suave de argón. Los patrones de nitroxilo se prepararon sellando y tapando cuatro viales y luego purgando cada uno durante 1 minuto con un flujo suave, de un cilindro de gas, de un patrón de nitroxilo de 3000 ppm.

20 Los "patrones" de CXL-1020 (*N*-hidroxi-2-metanosulfonilbenceno-1-sulfonamida) se prepararon, por duplicado, pesando de forma precisa  $10 \pm 0,5$  mg de CXL-1020 y añadiéndolo a cada vial de 4 ml. Usando una auto pipeta, se añadió 1 ml de DMF anhidro purgado con argón (Sigma-Aldrich) a cada vial de 4 ml para formar una solución madre de CXL-1020 para cada muestra y los viales se protegieron y agitaron y/o se sometieron a ultrasonidos para asegurar la completa disolución al observarlos visualmente. Usando una auto pipeta, se cargaron viales de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 min. con argón antes de su uso), se purgaron con argón durante al menos 20 seg y se sellaron con un tapón de goma. Usando una jeringa de 50  $\mu$ l, se inyectaron 50  $\mu$ l de la solución madre de CXL-1020 a cada vial de 20 ml que contenía la PBS.

30 Las muestras se prepararon tal como sigue. Por duplicado, se pesó de forma precisa  $18 \pm 1$  mg de cada muestra en cada vial de 4 ml. Usando una auto pipeta, se añadió 1 ml de DMF de anhidro purgado con argón a cada vial de 4 ml para formar una solución madre de muestra para cada muestra y los viales se protegieron y agitaron y/o se sometieron a ultrasonidos para asegurar la completa disolución al observarlos visualmente. Usando una auto pipeta, se cargaron viales de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 min. con argón antes de su uso), se purgaron con argón durante al menos 20 seg y se sellaron con un tapón de goma. Los viales se equilibraron durante al menos 10 min. a 37 °C en un calentador en bloque seco. Posteriormente, usando una jeringa de 50  $\mu$ l, se inyectaron 50  $\mu$ l de una solución madre de muestra a cada vial de 20 ml que contenía PBS. Los viales se mantuvieron a continuación a 37 °C en el calentador en bloque seco durante un período de tiempo tal que la suma del tiempo gastado en el calentador en bloque seco más el tiempo gastado en el horno analizador del espacio de cabecera automático antes de la inyección de la muestra igualó el tiempo de incubación deseado.

40 La secuencia para la auto-inyección fue como sigue: Réplica de blanco 1, Réplica de blanco 2, Réplica estándar de N<sub>2</sub>O 1, Réplica estándar de N<sub>2</sub>O 2, Réplica estándar de CXL-1020 1, Réplica estándar de CXL-1020 2, Réplica 1 de muestra 1, Réplica 2 de muestra 1, Réplica 1 de muestra 2, Réplica 2 de muestra 2, etc., concluyendo con réplica estándar de N<sub>2</sub>O 3 y réplica estándar de N<sub>2</sub>O 4. Se usa una hoja de cálculo ESCEL para introducir los datos determinados de este modo y calculando, para cada muestra, el rendimiento de N<sub>2</sub>O relativo en porcentaje para cada tiempo de incubación. Los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Resultados de análisis de espacio de cabecera de N<sub>2</sub>O**

Compuesto n.º	Nombre	Rendimiento relativo de N <sub>2</sub> O (incubación de 90 minutos)
1	<i>N</i> -Hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida	37
2	1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	24

50 Otro procedimiento para determinar las cantidades relativas de N<sub>2</sub>O liberado de los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida es el siguiente. La CG se realiza sobre un instrumento CP-3800 de Varian equipado con un inyector manual 1041, un detector de captura de electrodos y una columna capilar de tamiz molecular de 25 m 5Å. Se usa nitrógeno de grado 5,0 tanto como el transportador (8 ml/min) y el gas formador (22 ml/min). El horno inyector y el horno detector se mantienen a 200 °C y 300 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizan con el horno de columna mantenido a una temperatura constante de 150 °C.

55 Todos los inyectores de gas se realizan usando una jeringa de estanca al gas de 100  $\mu$ l con un bloqueo de muestra. Las muestras se preparan en viales de espacio de cabecera ámbar de 15 ml con volúmenes medidos previamente para la uniformidad de las muestras (el volumen del vial real varía de 15,19 a 15,20 ml). Los viales se cargan con 5 ml de PBS que contiene dietilentriamina penta ácido anhídrido (DTPA), purgado con argón y sellado con un tabique de goma. Los viales se equilibran durante al menos 10 minutos a 37 °C en un calentador en bloque seco.

60 Una solución madre de 10 mM de AS se prepara en hidróxido de sodio de 10 mM y las soluciones de donadores de

nitroxilo se preparan en bien acetonitrilo o bien metano y se usan inmediatamente después de la preparación. A partir de estas soluciones madre, se introducen 50 µl dentro viales de espacio de cabecera térmicamente equilibrados individuales usando una jeringa estanca al gas de 100 µl con un bloqueo de muestra para proporcionar concentraciones de sustrato finales de 0,1 mM. Los sustratos se incuban a continuación durante 90 minutos o 360 minutos. El espacio de cabecera (60 µl) se muestrea e inyecta cinco veces sucesivas en el aparato de CG usando una jeringa estanca al gas con un bloqueo de muestra. Este procedimiento se repite para dos o más viales por donador.

#### 4.3 Ejemplo 30: Estabilidad *in vitro* de donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida en plasma

Ciertos compuestos de la Tabla 1 se probaron para determinar su estabilidad en plasma. El sistema de ensayo comprendía (i) PBS o plasma de rata, perro o humano (al menos 3 donadores, macho, agrupados) a un pH 7,4 y (ii) para ensayos realizados en plasma, un anticoagulante (heparina de sodio o citrato de sodio). Cada compuesto de ensayo (5 µM) se incubó en PBS o plasma a 37 °C sobre una THERMOMIXER® con agitación. Las tres muestras (n=3) se tomaron a cada uno de los siete puntos de tiempo de muestreo: 0, 10, 30, 60, 90, 180 y 360 minutos. Las muestras se combinaron inmediatamente con 3 volúmenes. (es decir, 3 veces el volumen de PBS o plasma) de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 1% y un patrón interno para finalizar la reacción. El análisis AB SCIEX API 3000 CL-EM/EM de los compuestos de ensayo se realizó sin una curva estándar. Las semividas ( $T_{1/2}$ ) de los compuestos de ensayo se determinaron a partir de gráficos del porcentaje de valores restantes utilizando la relación de respuesta de área de pico. Los resultados determinados se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Semividas ( $T_{1/2}$ )**

Compuesto n.º	Compuesto	$T_{1/2}$ (minutos) Rata	$T_{1/2}$ (minutos) Perro	$T_{1/2}$ (minutos) Ser humano
1	N-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida	N/E	26	N/E
2	1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	114	62	102
3	1-(3-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	40	70	52
4	1-(2-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	38	36	28
5	N-Hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida	61	55	81
6	1-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	34	N/E
7	<i>N</i> -Hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	N/E	25	N/E
8	1-(2,4-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	36	46	31
9	1-(2,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	30	N/E
10	1-(2,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	12	27	12
11	1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	45	N/E
12	1-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	54	60	34
13	1-(3-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	42	N/E
14	1-(2-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	31	N/E
15	1-(3-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	45	N/E
16	1-(4-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	42	N/E
17	<i>N</i> -Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	N/E	29	N/E
18	<i>N</i> -Hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	42	74	33
20	1-(3,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	N/E	33	N/E

(continuación)

Compuesto n.º	Compuesto	T <sub>1/2</sub> (minutos) Rata	T <sub>1/2</sub> (minutos) Perro	T <sub>1/2</sub> (minutos) Ser humano
22*	1-1,2-Benzoxazol-3-il- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	18	21	25
23	<i>N</i> -Hidroxi-1-(4-metanosulfonilfenil)metanosulfonamida	63	46	82
25	1-(3,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	38	27	16
28	1-(3-Cianofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	48	26	37
29	1-(4- <i>terc</i> -Butilfenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	139	93	109
* Ejemplo de referencia				

#### 4.4 Ejemplo 31: Solubilidad de donantes de donantes de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida

5 Las solubilidades de los compuestos donadores de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida se miden mediante evaluación visual a 100 µg/ml y 1000 µg/ml en un tampón a pH 4. El tampón se preparó mezclando 660 ml de la Solución A (10,5023 g de ácido cítrico disuelto en 1 l de agua) y 450 ml de la Solución B (14,7010 g de dihidrato tribásico de citrato de sodio disuelto en 1 l de agua). El pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 4 como se midió por el medidor de pH.

10 Cada compuesto se agita durante aproximadamente 5 minutos en la solución tampón a pH 4 preparada anteriormente en dos puntos de concentración (100 µg/ml y 1000 µg/ml) y la solubilidad se observa visualmente.

15 De manera adicional, una muestra de un compuesto de la divulgación se prepara en agua para determinar la solubilidad aproximada del compuesto en ausencia de excipientes (por ejemplo, CAPTISOL®).

#### 4.5 Ejemplo 32: Puntos de fusión de donantes de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida

20 Los puntos de fusión de ciertos compuestos de la Tabla 1 se determinaron en un instrumento METTLER TOLEDO 50 con una temperatura de inicio de 80 °C a una velocidad de 5 °C/min. Hasta una temperatura final de 300 °C. Los resultados que se obtuvieron se proporcionan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Puntos de fusión de donantes de nitroxilo**

Compuesto n.º	Nombre	Punto de fusión (°C)
1	<i>N</i> -hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida	163
2	1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	144
3	1-(3-Clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	150
4	1-(2-clorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	124
5	<i>N</i> -Hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida	98
6	1-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	158
7	<i>N</i> -Hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	123
8	1-(2,4-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	166
9	1-(2,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	125
10	1-(2,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	158
11	1-(2,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	158
12	1-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	175
13	1-(3-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	109
14	1-(2-Fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	118
15	1-(3-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	161

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre	Punto de fusión (°C)
16	1-(4-Bromofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	160
17	<i>N</i> -Hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	132
18	<i>N</i> -Hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida	156
19	1-(2-Cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	127
20	1-(3,5-Difluorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	136
21	1-(2,6-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	140
22*	1-1,2-Benzoxazol-3-il- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	143
23	<i>N</i> -Hidroxi-1-(4-metanosulfonilfenil)metanosulfonamida	170
25	1-(3,5-Diclorofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	167
26	<i>N</i> -Hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida	117
27	<i>N</i> -Hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida	129
28	1-(3-Cianofenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	156
29	1-(4- <i>terc</i> -Butilfenil)- <i>N</i> -hidroximetanosulfonamida	138

\* Ejemplo de referencia

#### 4.6 Ejemplo 33: Estabilidad en estado sólido de donantes de nitroxilo de *N*-hidroximetanosulfonamida

- 5 Se cerraron herméticamente muestras sólidas en polvo del compuesto 2 (1-(4-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida) en bolsas dobles de polietileno y se almacenaron a 40 °C, 70 % de humedad relativa (HR) durante hasta 3 meses. Después de 2 semanas, 1 mes, 2 meses y 3 meses de almacenaje, las muestras se analizaron en busca de apariencia visual y/o pureza, según lo determinado por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Las condiciones de medición de HPLC fueron las siguientes:

10

Columna:	PrimeSep AB, 150 x 4,6 mm, 5 µm
Volumen de inyección:	10 µl
Detección de la longitud de onda:	220 nm
Fase móvil A:	ácido trifluoroacético al 0,3 % (TFA) en agua desionizada (DI-H <sub>2</sub> O)
Fase móvil B:	TFA al 0,2 % en acetonitrilo
Diluyente:	Acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% A	% B
0	95	5
5	95	5
20	50	50
25	50	50
25,1	95	5
30	95	5

Caudal: 1,0 ml/min  
 Temperatura de la Columna: 30 °C

- 15 Los resultados que se obtuvieron se proporcionan en la Tabla 5.

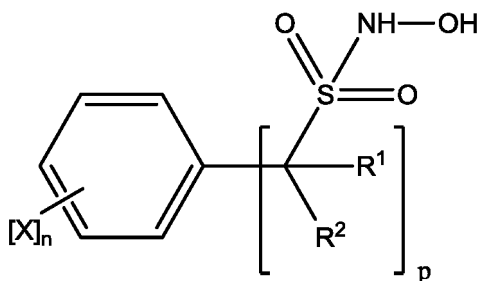


**Tabla 5: Estabilidad en estado sólido de donantes de nitroxilo de N-hidroximetanosulfonamida**

Ensayo	Tiempo				
	0 semanas	2 semanas	1 mes	2 meses	3 meses
Aspecto	Sólido de color blanco	Sólido de color blanco	Sólido de color blanco	Sólido de color amarillo claro blanquecino	Sólido de color amarillo claro blanquecino
HPLC	Pureza: 98,912 % RRT <sup>1</sup> 0,88 0,368 %  RRT 1,23 0,087 %  RRT 1,35 0,633 %	N/E	Pureza: 95,579 % RRT 0,88 0,966 %  RRT 1,54 1,959 %  RRT 1,76 0,502 %	Pureza: 82,665 % RRT 0,88 3,600 %  RRT 1,53 6,432 %  RRT 1,77 3,234 %	Pureza: 76,661 % RRT 0,88 4,108 %  RRT 1,50 10,123 %  RRT 1,77 3,165 %
<sup>1</sup> RRT = tiempo de retención relativo					

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

en donde dichos arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

15 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

20 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);  
n es 0, 1 o 2;

p es 1, 2 o 3; y

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); con la condición de que:

(a) si n es 0 y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H;

(b) si n es 1, X es COOH y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H; y

30 (c) si n es 2, cada X es metilo y p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

35 (a) cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R''; en donde dichos arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

40 (b) cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub>, -C≡N y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente y R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

(c) cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;

45

n es 1 o 2;

R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

p es 1;

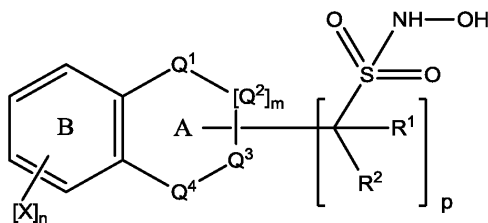
50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde p es 1 o 2.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

- (a) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H;
- (b) R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es metilo;
- (c) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo;
- (d) cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es halo;
- (e) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman ciclopropilo; o
- (f) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman oxetanilo.

5. Un compuesto de fórmula (II):

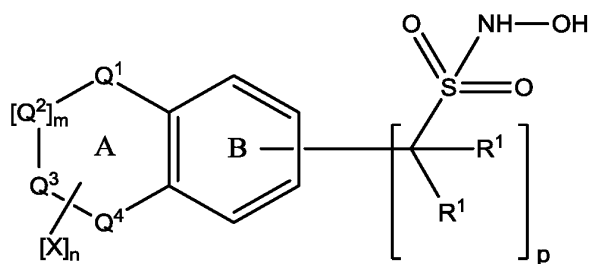


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 15 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';
- 20 en donde dichos arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;
- 25 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';
- 30 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);
- 35 m es 0 o 1;
- n es 0, 1 o 2;
- Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo;
- p es 1, 2 o 3;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y
- R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

6. Un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

5 en donde dichos arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

10 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

m es 0 o 1;

15 n es 0, 1 o 2;

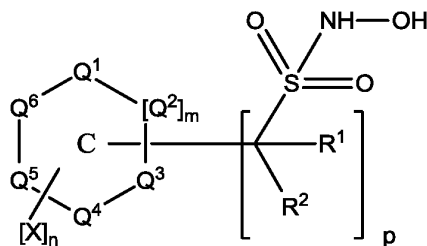
Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, y el anillo A y el anillo B juntos forman un anillo heteroaromático benzocondensado que contiene 1 heteroátomo o 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente;

20 p es 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25 7. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

8. Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), -SH, -SR', -S(O)R', -S(O)OH, -S(O)OR', -SO<sub>2</sub>NHOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', cicloalcoxi, -C(O)OH, -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR', -C(O)NR'R'';

35 en donde dichos arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, -C≡N, -NO<sub>2</sub>, -SH, =O, =S, =N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros), heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(S), -NH<sub>2</sub>, -SC≡N, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COR', -C(O)OR', C(O)NHR', -C(O)NR'R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)OR' y -OR';

40 en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (5 o 6 miembros) y heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>);

45 m es 0 o 1;

n es 0, 1 o 2;

Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático; p es 1, 2 o 3;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>); y

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 con la condición de que si n es 0, p es 1 y el anillo C es furanilo, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son H.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde cada X se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NO<sub>2</sub> y S(O)OR, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente;
- 5 m es 0 o 1;  
n es 0, 1 o 2;  
Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre -C-, -CH-, -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- y -S-, con la condición de que al menos uno de Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, Q<sup>5</sup> y Q<sup>6</sup> sea -N-, -NR<sup>3</sup>-, -O- o -S-, tal que el anillo C es un anillo heteroaromático;
- 10 R es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
p es 1; y  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el carbono al que cada uno está unido forman cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).
- 15 10. El compuesto de las reivindicaciones 8 o 9, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el anillo C es un anillo heteroaromático seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirimidina,
- 20 diazina, oxazina, tiazina y ditina.
12. El compuesto de las reivindicaciones 1, 5, 6 u 8, que se selecciona de entre:
- 25 *N*-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida,  
1-(4-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(3-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2-clorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(3-metilfenil)metanosulfonamida,  
1-(4-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
30 *N*-hidroxi-1-[2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
1-(2,4-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
35 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(3-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(3-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(4-bromofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
40 *N*-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida,  
1-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(3,5-difluorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(2,6-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
45 1-(benzofuran-3-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(benzofuran-2-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida  
1-(benzofuran-5-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(benzo[d]isoxazol-5-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxietanosulfonamida,  
50 2-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxipropano-2-sulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-sulfonamida,  
1-(4-Clorofenil)-1,1-difluoro-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-3-il)metanosulfonamida  
55 , *N*-Hidroxi-1-(piridin-2-il)metanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(piridin-4-il)metanosulfonamida,  
1-(3,5-diclorofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-2-feniletano-1-sulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-(4-metilfenil)metanosulfonamida,  
60 1-(3-cianofenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
1-(4-*tert*-butilfenil)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-2-fenilpropano-2-sulfonamida,  
1,1-difluoro-*N*-hidroxi-1-fenilmetanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-1-fenilciclopropano-1-sulfonamida,  
65 *N*-hidroxi-1-(2-metilpirimidin-5-il)metanosulfonamida,  
*N*-hidroxi-3-feniloxetano-3-sulfonamida,

*N*-Hidroxi-1-(5-metiltiofen-2-il)metanosulfonamida,  
1-(5-clorotiofen-2-il)-*N*-hidroximetanosulfonamida,  
*N*-Hidroxi-1-(5-metilfuran-2-il)metanosulfonamida

y

5 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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