

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 882 279**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2014 E 18190818 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3427728**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden donadores de nitroxilo**

(30) Prioridad:

18.01.2013 US 201361754237 P
14.03.2013 US 201361782781 P

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

01.12.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 882 279 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden donadores de nitroxilo

5 1. Antecedentes

El nitroxilo (HNO) ha mostrado tener efectos cardiovasculares positivos en modelos *in vitro* e *in vivo* de corazones que fallan. Sin embargo, en pH fisiológico, el HNO dimeriza al ácido hiponitroso, el cual posteriormente deshidrata al óxido nitroso; debido a esta metaestabilidad, el HNO para uso terapéutico debe generarse *in situ* para los compuestos del donador. Varios compuestos capaces de donar nitroxilo ha sido descrita y propuesta para uso al tratar enfermedades conocidas o que se sospecha que responden a nitroxilo. Ver, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos n.º 6.936.639; 7.696.373; 8.030.356; 8.268.890; 8.227.639; y 8.318.705 y publicaciones previas a la concesión de Estados Unidos n.º 2009/0281067; 2009/0298795; 2011/0136827; y 2011/0144067. Aunque todos de estos compuestos son capaces de donar nitroxilo, difieren en varias propiedades fisicoquímicas, y permanece una necesidad para identificar donadores de nitroxilo que tienen propiedades fisicoquímicas más adecuadas para tratar afecciones clínicas específicas por medio de rutas específicas de administración.

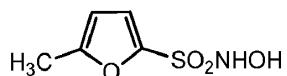
La Patente de Estados Unidos n.º 8.030.356 describe la síntesis de derivados de compuestos tipo ácido Piloty que son capaces de donar nitroxilo bajo condiciones fisiológicas y son útiles al tratar insuficiencia cardiaca y lesión por isquemia/reperfusión. El donador de nitroxilo CXL-1020 (*N*-hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida) ha sido evaluado en el estudio de seguridad Fase I en voluntarios saludables y en un estudio de escala de dosis, doble ciego, controlado por placebo Fase IIa conducido en múltiples hospitales. Sabbah *et al.*, "Nitroxyl (HNO) a novel approach for the acute treatment of heart failure", *Circ Heart Fail.*, publicada en línea el 0 de Octubre de 2013 (ISSN en línea: 1941-3297, ISSN impreso: 1941-3289). Los estudios demuestran que en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, CXL-1020, cuando se administra intravenosamente como una solución acuosa en pH = 4, reduce tanto las presiones de llenado cardíacas derecha e izquierda como la resistencia vascular sistémica, mientras que incrementa el índice de volumen de apoplejía y cardíaco. Por lo tanto, los estudios demuestran que CXL-1020 aumenta la función miocárdica en pacientes humanos que padecen de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en dosis de umbral de CXL-1020 necesarias para producir efectos hemodinámicos, el compuesto se encontró para inducir efectos colaterales, incluyendo niveles inaceptables de irritación inflamatoria en y distal al sitio de inserción intravenoso, y los autores reportan que debido a tales efectos colaterales, este compuesto no deberá ser un candidato viable para un terapéutico humano.

En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar nuevos compuestos que donen nitroxilo (referidos en la presente como donadores de nitroxilo) y composiciones que son útiles para el tratamiento de insuficiencia cardiaca y que tienen un perfil toxicológico adecuado. El desarrollo de tales compuestos requiere un entendimiento del perfil farmacocinético asociado a la donación de nitroxilo y los factores que influyen el perfil toxicológico. La falta de entendimiento de estos factores ha dificultado el desarrollo de donadores de nitroxilo para uso clínico.

Por otra parte, formular donadores de nitroxilo ha demostrado ser un reto considerable. Muchos de los donadores de nitroxilo actuales son insolubles en soluciones acuosas y/o son insuficientemente estables. Los problemas de solubilidad y estabilidad a menudo excluyen el uso de tales compuestos en composiciones farmacéuticas para administración parenteral y/u oral. En consecuencia, existe una necesidad para desarrollar composiciones que contienen donadores de nitroxilo en concentración suficiente para administración parenteral y/u oral que son suficientemente estables y tienen perfiles toxicológicos y farmacológicos favorables.

2. Sumario de la Invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1)

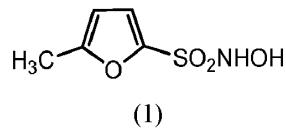


(1)

y un tampón acuoso, en donde:

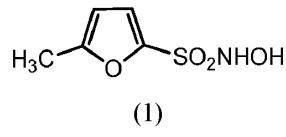
la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6, y la composición farmacéutica se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1)

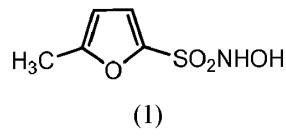


y un tampón acuoso, en donde:

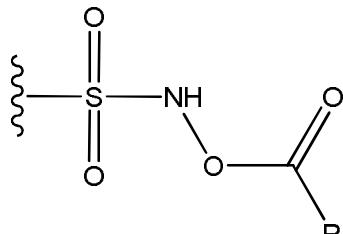
- 5 la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 6, y la composición farmacéutica se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.
- 10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula (1)



- 15 y (ii) una ciclodextrina, en donde:
la composición farmacéutica se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.
- 20 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula (1)



- 25 y (ii) una ciclodextrina, en donde:
la composición farmacéutica se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.
- 30 La presente descripción se refiere al descubrimiento de composiciones que donan nitroxilo que son altamente efectivas al tratar enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardiaca), tienen un perfil toxicológico adecuado, y son suficientemente estables para administración intravenosa u oral.
- 35 Se ha descubierto que el perfil toxicológico de donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tienen vidas medias suficientemente largas bajo condiciones fisiológicas es significativamente mejor que el perfil toxicológico de donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con vidas medias más cortas (por ejemplo, CXL-1020). En particular, se ha descubierto que donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con vidas medias cortas (es decir, 10 minutos o menos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS, por sus siglas en inglés) a un pH de 7,4 o en plasma (por ejemplo, plasma humano) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (en Sección 5,2) tiene toxicidad indeseable cuando se administra parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente). Se entenderá que el término "donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida" incluye ambos compuestos con un grupo sulfonamida hidroxilo libre (por ejemplo, los compuestos representados en las Tablas 1 y 2 de la Sección 4,2) y compuestos en los cuales el grupo N-hidroxi de la sulfonamida se esterifica, como se representa a continuación:
- 40



45

(99)

{}

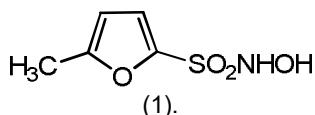
donde R^1 representa la porción aromática, heteroaromática o policíclica del compuesto (ver Sección 4,2 para definiciones de R).

5 De acuerdo con la presente descripción, los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tienen vidas medias de mayor de 10 minutos cuando se mide en PBS o plasma humano muestran mejoras importantes en el perfil toxicológico con relación a donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida, tal como CXL-1020, que tienen vidas medias de menos de 10 minutos, aunque mantienen un nivel alto de eficacia en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardiaca).

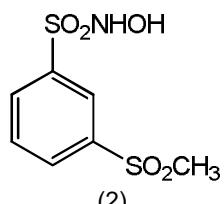
10 En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica (es decir, en una composición que dona nitroxilo) de la descripción tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 150 minutos cuando se mide en una solución PBS aireada a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. En modalidades específicas, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 15 minutos hasta alrededor de 70 minutos cuando se mide en una solución PBS aireada a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. Los ejemplos específicos de tales compuestos de la descripción se enlistan en las Tablas 1 y 2 (ver Sección 4,2).

15 En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano en pH 7,4 en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio), bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media de mayor de 10 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. En algunas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2. Los ejemplos específicos de tales compuestos de la descripción se enlistan en las Tablas 1 y 2.

20 30 35 40 45 50 55 En la invención reivindicada, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción es un compuesto de la fórmula (1):



También se desvela en el presente documento un donante de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la divulgación, que es un compuesto de fórmula (2)



Se ha descubierto además que una composición que comprende un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida formulada a un pH de alrededor de 5 o mayor tiene un perfil toxicológico significativamente mejorado con relación a composiciones que comprenden el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida formulado en niveles de pH más ácidos, tal como las composiciones CXL-1020 evaluadas en las pruebas clínicas Fase I y Fase IIa. De esta manera, en varias modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida puede formularse para inyección parenteral a un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6 (por ejemplo, un pH de alrededor de 5, alrededor de 5,5 o alrededor de 6). La formulación dentro de este rango de pH mitiga los efectos colaterales indeseables potenciales (por ejemplo, irritación venosa reducida) con relación a composiciones más ácidas. De manera sorprendente, formular un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida en un pH dentro del rango de un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6 puede lograrse sin un efecto perjudicial sobre la estabilidad de los donadores de nitroxilo.

Adicionalmente, se ha descubierto que pueden usarse excipientes particulares para estabilizar y/o solubilizar donadores de nitroxilo útiles en las composiciones de la descripción. En varias modalidades, al menos uno de tal excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina. En tal modalidad, el excipiente es una β -ciclodextrina. Una β -ciclodextrina preferida es CAPTISOL[®].

- 5 En modalidades donde una ciclodextrina (por ejemplo, CAPTISOL[®]) sirve como un excipiente en las composiciones farmacéuticas descritas, la cantidad de la ciclodextrina en la composición dependerá de la solubilidad y/o estabilidad del donador de nitroxilo. Por ejemplo, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1. En modalidades 10 particulares, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,1:1 hasta alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1.

15 Los compuestos y/o composiciones de la descripción pueden usarse para tratar varias afecciones que son responsables de la terapia con nitroxilo. Por ejemplo, los compuestos y/o composiciones de la descripción pueden usarse para tratar o prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares. En ciertas modalidades, una composición que dona el nitroxilo de la descripción puede usarse para tratar enfermedad cardiovascular, lesión por 20 isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar u otra afección responsable de la terapia con nitroxilo. En modalidades particulares, una composición que dona el nitroxilo de la descripción puede usarse para tratar insuficiencia cardiaca. En una modalidad particular, un compuesto y/o composición de la descripción puede usarse para tratar insuficiencia 25 cardiaca descompensada (por ejemplo, insuficiencia cardiaca descompensada aguda). En ciertas modalidades, los compuestos y/o composiciones de la descripción pueden usarse para tratar insuficiencia cardiaca sistólica. En modalidades particulares, los compuestos y/o composiciones de la descripción pueden usarse para tratar insuficiencia cardiaca diastólica.

30 En un aspecto, el compuesto y/o composición de la descripción puede administrarse por medio de administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Cuando se administra parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente) a un sujeto humano, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en, por ejemplo, una composición farmacéutica de la descripción, puede dosificarse a una tasa desde alrededor de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede dosificarse a un sujeto humano 35 a una tasa desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede dosificarse a un sujeto humano a una tasa desde alrededor de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede dosificarse a un sujeto humano 40 a una tasa desde alrededor de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede dosificarse a un sujeto humano a una tasa desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

45 En otra modalidad, los compuestos y/o composiciones de la descripción pueden formularse para administración oral. Los compuestos para administración oral pueden formularse como formas de dosificación sólido o líquida. En modalidades particulares donde un donador de nitroxilo se formula como una forma de dosificación líquida oral, polietilen glicol 300 (PEG300) puede servir como un excipiente a modo de ejemplo.

3. Breve Descripción de las Figuras

50 La FIG. 1 muestra el perfil hemodinámico de CXL-1020 y cinco compuestos útiles en las composiciones farmacéuticas de la descripción (los compuestos de las fórmulas (1), (2), (83), (84) y (85)) usando un modelo de estimulación-taquicardia canina de insuficiencia cardiaca (ver Ejemplo 3). Cada compuesto se administró intravenosamente a una tasa de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Se obtuvieron parámetros hemodinámicos 180 minutos después 55 de la administración del compuesto respectivo.

La FIG. 2 muestra la evaluación del perfil toxicológico de CXL-1020 y los compuestos útiles en las composiciones farmacéuticas de la descripción (compuestos de las fórmulas (1), (2), (83), (84), (85) y (86)) después de 24 horas 60 de infusión en múltiples dosis usando un modelo de toxicidad de la vena periférica canina (ver Ejemplo 5). Los marcadores inflamatorios clave medidos incluyen glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés), fibrinógeno, y proteína reactiva C (CRP).

65 La FIG. 3 muestra las mediciones de la inflamación observada usando un modelo de 72 horas de catéter central implantado canino usando diferentes dosis de CXL-1020 y cuatro compuestos útiles en composiciones farmacéuticas de la descripción (compuestos de las fórmulas (1), (2), (83) y (84)) (ver Ejemplo 5). Los registros mostrados en la tabla están basados en hallazgos de patología microscópica de edema, hemorragia, inflamación

vascular e inflamación observada perivasculares en y alrededor de la punta del catéter y próximo a la punta del catéter.

5 La FIG. 4 muestra la evaluación del perfil toxicológico de CXL-1020 y dos compuestos de la descripción (compuestos de las fórmulas (2) y (86)), formulada a un pH de 4 o 6, después de 24 horas de infusión a una tasa de 3 µg/kg/min (ver Ejemplos 4 y 6).

Descripción Detallada de la Invención

10 La divulgación se refiere a lo siguiente:

(1.) Un método para tratar la insuficiencia cardiaca, que comprende administrar a un paciente humano una composición donadora de nitroxilo, la composición que comprende un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y una ciclodextrina.

(2.) El método del anterior (1.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

(3.) El método del anterior (1.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

25 (4.) El método del anterior (1.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media de menos de 95 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

30 (5.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(4.), en donde la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-n-butilo de β-ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-n-butilo por molécula de ciclodextrina.

(6.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(4.), en donde la ciclodextrina es CAPTISOL®.

(7.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(6.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1.

40 (8.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(6.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1.

(9.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(6.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1.

45 (10.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(9.), en donde la composición es adecuada para administración parenteral.

(11.) El método del anterior (10.), en donde la composición es adecuada para administración intravenosa.

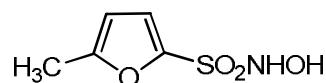
50 (12.) El método del anterior (10.) o el anterior (11.), en donde la composición se formula a un pH desde alrededor de 4 hasta alrededor de 6.

(13.) El método del anterior (10.) o el anterior (11.), en donde la composición se formula a un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6.

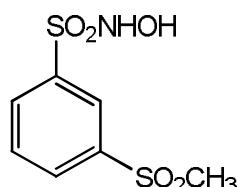
(14.) El método del anterior (10.) o el anterior (11.), en donde la composición se formula a un pH desde alrededor de 5,5 hasta alrededor de 6.

60 (15.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(14.), en donde la insuficiencia cardiaca es insuficiencia cardiaca descompensada aguda.

(16.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(15.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (1):



- 5 (17.) El método de cualquiera de los anteriores (1.)-(15.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (2):



- 10 (2)

15 (18.) Un método para tratar la insuficiencia cardiaca, que comprende administrar a un paciente humano una composición donadora de nitroxilo que comprende un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, en donde la composición se administra parenteralmente a un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6,5.

(19.) El método del anterior (18.), en donde la composición se administra intravenosamente.

20 (20.) El método del anterior (18.) o el anterior (19.), en donde la composición se administra a un pH desde alrededor de 5,5 hasta alrededor de 6.

(21.) El método del anterior (18.) o el anterior (19.), en donde la composición se administra a un pH de alrededor de 6.

25 (22.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(21.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

30 (23.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(21.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

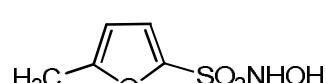
35 (24.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(21.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media de menos de 95 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

(25.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(24.), en donde la composición comprende además un agente estabilizante.

40 (26.) El método del anterior (25.), en donde el agente estabilizante es una ciclodextrina.

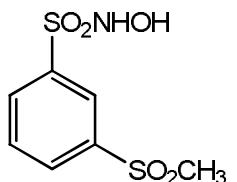
(27.) El método del anterior (26.), en donde la ciclodextrina es una β -ciclodextrina.

45 (28.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(27.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (1):



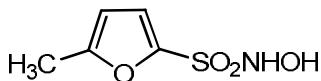
- 50 (1)

(29.) El método de cualquiera de los anteriores (18.)-(27.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (2):



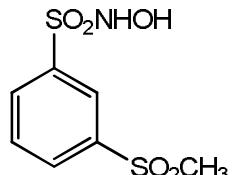
(2)

- 5 (30.) una composición farmacéutica que comprende un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y una solución amortiguadora acuosa, en donde la composición tiene un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6.
- 10 (31.) La composición farmacéutica del anterior (30.), en donde la solución amortiguadora proporciona un pH para la composición desde alrededor de 5,5 hasta alrededor de 6,2.
- (32.) La composición farmacéutica del anterior (30.), en donde la solución amortiguadora proporciona un pH para la composición desde alrededor de 6.
- 15 (33.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(32.), en donde la solución amortiguadora es una solución amortiguadora de acetato o fosfato.
- 20 (34.) La composición farmacéutica del anterior (33.), en donde la solución amortiguadora es una solución amortiguadora de fosfato de potasio.
- (35.) La composición farmacéutica del anterior (33.), en donde la solución amortiguadora es una solución amortiguadora de acetato de potasio.
- 25 (36.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(35.), que comprende además un agente estabilizante.
- (37.) La composición farmacéutica del anterior (36.), en donde el agente estabilizante es una ciclodextrina.
- 30 (38.) La composición farmacéutica del anterior (37.), en donde la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-n-butilo de β -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-n-butilo por molécula de ciclodextrina.
- (39.) La composición farmacéutica del anterior (37.) o el anterior (38.), en donde la ciclodextrina es CAPTISOL®.
- 35 (40.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (37.)-(39.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1.
- 40 (41.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (37.)-(39.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1.
- (42.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (37.)-(39.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1.
- 45 (43.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(42.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.
- 50 (44.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(42.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.
- 55 (45.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(42.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media de menos de 95 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.
- 60 (46.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(42.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (1)



5

(47.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(42.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (2):



10

(2)

(48.) una composición farmacéutica que comprende (i) un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y (ii) una ciclodextrina.

(49.) La composición farmacéutica del anterior (48.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

20

(50.) La composición farmacéutica del anterior (48.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

(51.) La composición farmacéutica del anterior (48.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida tiene una vida media de menos de 95 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 bajo condiciones específicas en el Ejemplo 2.

(52.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(51.), en donde la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-n-butilo de β -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-n-butilo por molécula de ciclodextrina.

(53.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(51.), en donde la ciclodextrina es CAPTISOL[®].

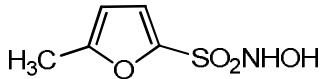
35

(54.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(53.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1.

(55.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(53.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1.

(56.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(53.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1.

(57.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(53.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (1):



50

(1)

(58.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (48.)-(53.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (2):



(2)

5 (59.) Una mezcla que comprende un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tiene una vida media de mayor de 10 minutos cuando se mide en plasma humano a un pH de 7,4 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y una ciclodextrina, en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1.

10 (60.) La mezcla del anterior (59.), la cual se forma por liofilización.

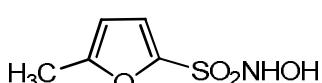
(61.) La mezcla del anterior (59.) o el anterior (60.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1.

15 (62.) La mezcla del anterior (61.), en donde la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la ciclodextrina presente en la composición es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1.

20 (63.) La mezcla de cualquiera de uno de los anteriores (59.)-(62.), que comprende además un agente amortiguador.

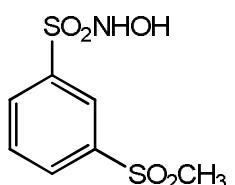
(64.) La mezcla del anterior (63.), en donde el agente amortiguador es acetato de potasio.

25 (65.) La mezcla de cualquiera de uno de los anteriores (59.)-(64.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (1):



(1)

30 (66.) La mezcla de cualquiera de uno de los anteriores (59.)-(64.), en donde el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida es un compuesto de la fórmula (2):



(2)

(67.) El uso una composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para la fabricación de un medicamento útil para tratar una enfermedad cardiovascular.

40 (68.) El uso una composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para la fabricación de un medicamento útil para tratar insuficiencia cardiaca.

(69.) El uso una composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para la fabricación de un medicamento útil para tratar insuficiencia cardiaca descompensada aguda.

45 (70.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

50 (71.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

(72.) La composición farmacéutica de cualquiera de uno de los anteriores (30.)-(58.) para uso en el tratamiento de

insuficiencia cardiaca descompensada aguda.

4.1 Definiciones

- 5 A menos que se indique claramente de otra manera, los siguientes términos como se usan en la presente tienen los significados indicados a continuación.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de cualquier agente terapéutico descrito en la presente, cuya sal puede incluir cualquiera de varios contraíones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica y cuya sal es farmacéuticamente aceptable. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad ácida, varias modalidades a modo de ejemplo de los contraíones son sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y los similares. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad básica, una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir como un contraión, a manera de ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y los similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, y p-toluenosulfonato. En consecuencia, una sal puede prepararse de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tal como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tal como mono, di, o trialquilaminas sustituidas con hidroxi o no sustituidas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi-aminas de alquilo inferior), tal como mono, bis, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)methylamina, N,N-di-alquilo inferior-N-(hidroxietil)amina, tal como N,N-dimetyl-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tal como arginina, lisina, y los similares. Una sal también puede prepararse de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico 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.

35 “Excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sustancia, no es por sí mismo un agente terapéutico, usado como un portador, diluyente, adyuvante, aglutinante, y/o vehículo para suministro de un agente terapéutico a un paciente, o agregado a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de almacenamiento o manejo o para permitir o facilitar la formación de un compuesto o composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria para administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen en las artes farmacéuticas y se describen, por ejemplo, en Gennaro, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Asociación Farmacéutica Americana, Washington, D.C., (por ejemplo, 1^a, 2^a y 3^a Eds., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como se conocerá para aquellos experimentados en la técnica, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar varias funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes amortiguadores, agentes de suspensión, agentes de lubricación, emulsificadores, desintegrantes, absorbentes, conservadores, tensoactivos, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen sin limitación: (1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, celulosa de etilo, acetato de celulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tal como manteca de cacao y ceras en suppositorio; (9) aceites, tal como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de maíz y aceite de fríjol de soya; (10) glicoles, tal como propilen glicol; (11) polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polieliten glicol; (12) ésteres, tal como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

“Forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como una dosificación unitaria para un 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 no limitado a, un humano. Por lo tanto, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En modalidades particulares, el paciente es un mamífero. En ciertas modalidades, el paciente es un humano.

"Cantidad efectiva" se refiere a tal cantidad de un agente terapéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual en combinación con sus parámetros de eficacia y potencial para toxicidad, así como con base en el conocimiento del especialista practicante, deberá ser efectivo en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede administrarse en una o más dosis.

5 "Tratamiento", "tratar" y los similares es un enfoque para obtener un resultado deseado o benéfico, incluyendo resultados clínicos. Para propósitos de esta descripción, los resultados deseados o benéficos incluyen pero no se limitan a inhibir y/o suspender el comienzo y/o desarrollo de una afección o reducir la severidad de tal afección, tal como reducir el número y/o severidad de los síntomas asociados a la afección, incrementando la calidad de vida de 10 aquellos que sufren de la afección, disminuyendo la dosis de otros medicamentos requeridos para tratar la afección, aumentando el efecto de otra medicación a un paciente se toma para la afección, y/o prolongando la sobrevivencia de pacientes que tienen la afección.

15 "Prevenir", "previniendo" y los similares se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una afección en un paciente que no tiene, pero está en riesgo de desarrollar una afección. Un paciente "en riesgo" puede o no puede tener una afección detectable, y puede o no puede exhibir una afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente. "En riesgo" denota que un paciente tiene uno o más factores de riesgo así nombrados, que son 20 parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una afección y se conocen en la técnica. Un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una probabilidad superior de desarrollar la afección que un paciente sin tales factores de riesgo.

25 "Inótropo positivo" se refiere a un agente que provoca un incremento en la función contrátil miocardiaca. Los inótrópos positivos a modo de ejemplo son un agonista del receptor *beta*-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de fosfodiesterasa, y sensibilizadores de calcio. Los agonistas del receptor *beta*-adrenérgico incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina, e isoproterenol. Los análogos y derivados de tales compuestos también se pretenden. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 4.663.351 describe un profármaco de dobutamina que puede administrarse oralmente.

30 Una afección que "responde a terapia de nitroxilo" incluye cualquier afección en la cual la administración de un compuesto que dona una cantidad efectiva de nitroxilo bajo condiciones fisiológicas trata y/o previene la afección, como aquellos términos que se definen en la presente. Una afección cuyos síntomas se suprimen o disminuyen durante la administración del donador de nitroxilo es una afección que responde a la terapia de nitroxilo.

35 "Hipertensión pulmonar" o "PH" se refiere a una afección en la cual la presión arterial pulmonar se eleva. La definición hemodinámica actual de PH es una presión arterial pulmonar media (MPAP) en reposo de mayor que o igual a 25 mmHg. Badesch *et al.*, *J. Amer. Coll. Cardiol.* 54(Suppl.):S55-S66 (2009).

"N/A" significa no evaluado.

40 "Alquilo (C₁-C₆)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineales y ramificadas saturadas que tienen 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen tal número de carbonos se pretenden para abarcarse; de esta manera, 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 (C₁-C₆) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo, y los similares.

45 "Alquilo (C₁-C₄)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineales y ramificadas saturadas que tienen 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁-C₄) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo y *terc*-butilo.

50 "Alquilo (C₃-C₅)" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineales y ramificadas saturadas que tienen 3, 4, o 5 átomos de carbono. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbono se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen tal número de carbonos se pretenden para abarcarse; de esta manera, 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 (C₃-C₅) incluyen *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, y los similares.

55 "Alquenilo (C₂-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada insaturado que tiene 2, 3, o 4 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 1-metiletenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, y los similares.

60 "Alquinilo (C₂-C₃)" se refiere a un hidrocarburo no cíclico de cadena recta que tiene 2 o 3 átomos de carbono e incluyendo al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilos (C₂-C₃) incluyen vinilo, alilo, y 1-prop-1-enilo.

65 "Heterocicloalquilo (C₅-C₇)" se refiere a un heterociclo mono o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros, saturado o no saturado, pionteado que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos en el anillo cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C₅-C₇) incluyen pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, tetrahidro-oxazinilo, tetrahidrofurano, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotifeno, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepan, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, y los similares.

- 5 "Heteroarilo (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 en el anillo, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos en el anillo, cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de -heteroarilos de (5 o 6 miembros) incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 10 isoazolilo, 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.

"Halo" se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

- 15 "Derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de β -ciclodextrina" se refiere a β -ciclodextrina que tiene al menos un grupo -OH que se deriva al reemplazar el átomo de hidrógeno del mismo con -(CH₂)₄-S(O)₂-OH o -(CH₂)₄-S(O)₂-O⁻Z⁺ para proporcionar un grupo -O-(CH₂)₄-S(O)₂-OH u -O-(CH₂)₄-S(O)₂-O⁻Z⁺, respectivamente, donde Z⁺ es un catión tal como sodio, potasio, amonio, tetrametilamonio, y los similares. En una modalidad, cada Z es sodio.

20 **4.2 Donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida**

Se ha descubierto que los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tienen vidas medias suficientemente largas bajo condiciones fisiológicas tienen perfiles toxicológicos significativamente mejores como se compara con donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que tienen vidas medias más cortas (por ejemplo, CXL-1020). Estos donadores de nitroxilo con vidas medias más largas proporcionan niveles de eficacia similares a CXL-1020 cuando se administran intravenosamente pero muestran efectos colaterales significativamente reducidos (por ejemplo, irritación e/o inflamación) (*ver Ejemplos 4-6*). Por otra parte, estos donadores de nitroxilo proporcionan un comienzo de efectos hemodinámicos en 1 hora o menos, que es clínicamente deseable.

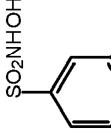
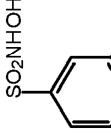
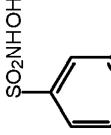
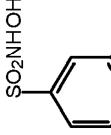
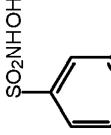
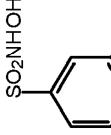
- 30 Sin enlazarse por la teoría, los experimentos reportados en los ejemplos de esta descripción sugieren que los donadores de nitroxilo con vidas medias sustancialmente más cortas que 10 minutos cuando se mide en PBS o plasma humano (*ver Ejemplo 2*), tal como CXL-1020, produce concentraciones locales altas de nitroxilo durante la administración, y que la concentración local alta de nitroxilo es una causa de los efectos colaterales observados. El nitroxilo en concentración alta se dimeriza, resultando en la formación de ácido hiponitroso, que es capaz de producir 35 radicales hidroxilo. Alternativamente, o además, el peróxido emanado de los glóbulos blancos puede reaccionar con nitroxilo para formar radicales hidroxilo. Los radicales hidroxilo pueden ser tóxicos a células endoteliales, resultando en inflamación o intolerancia. Aunque los compuestos de nitroxilo con vidas medias más largas podrían, en teoría, producir radicales hidroxilo a través de mecanismos similares, la formación de tales radicales deberá esperarse para 40 reducirse en virtud de las concentraciones bajas de nitroxilo, de esta manera reduciendo la capacidad de nitroxilo para dimerizar o reaccionar con peróxido. Los compuestos con vidas medias muy largas (por ejemplo, mayores que 95 minutos cuando se mide en plasma humano de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2) deberá por lo tanto esperarse que tenga un perfil toxicológico favorable; sin embargo, debido a que estos compuestos deberán esperarse que estén desaparecidos de la circulación y/o diluidos antes de la formación de nitroxilo sustancial, tales compuestos 45 se esperan para tener eficacia baja.

- 45 En consecuencia, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con vidas medias mayores que alrededor de 10 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. 50 En modalidades particulares, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con vidas medias mayores que alrededor de 17 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2.

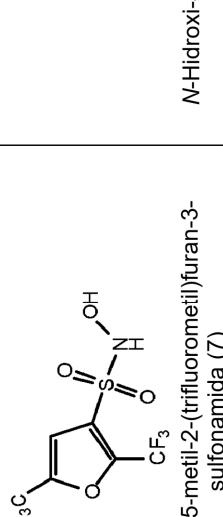
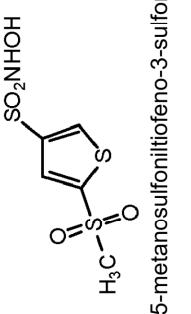
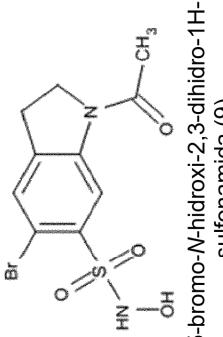
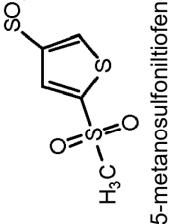
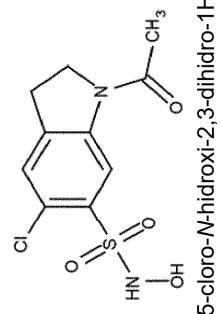
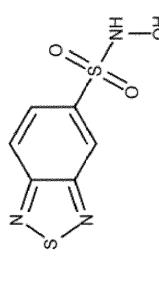
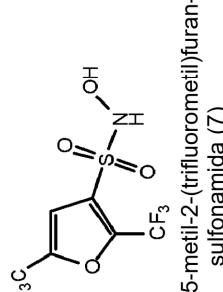
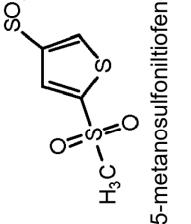
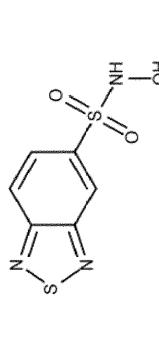
- 55 Los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con vidas medias dentro del rango desde alrededor de 12 minutos hasta alrededor de 85 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2, se han encontrado para tener eficacia favorable y un perfil 60 toxicológico mejorado con relación a los compuestos con vidas medias más cortas. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 15 minutos hasta alrededor de 80 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2. En 65 modalidades particulares, un donador de nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 75 minutos cuando se mide en una solución salina

- amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 25 minutos hasta alrededor de 60 minutos cuando se mide en una solución salina
- 5 amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 35 minutos hasta alrededor de 60 minutos cuando se mide en una solución salina
- 10 amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 35 minutos hasta alrededor de 50 minutos cuando se mide en una solución salina
- 15 amortiguada con fosfato aireada (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción tiene una vida media desde alrededor de 40 minutos hasta alrededor de 50 minutos de una solución salina amortiguadora de fosfato aireado (PBS) en pH 7,4, o en plasma humano en presencia de un anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato de sodio) en pH 7,4, cada uno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 2.
- 20 Los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en composiciones farmacéuticas de la descripción son capaces de donar nitroxilo en pH fisiológico (*es decir*, un pH de alrededor de 7,4) y temperatura fisiológica (*es decir*, una temperatura de alrededor de 37 °C) (junto, "condiciones fisiológicas"). El nivel de la capacidad para donar nitroxilo puede expresarse como un porcentaje de un máximo estequiométrico teórico del donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida. Un compuesto que dona un "nivel importante de nitroxilo" significa, en varias modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción que dona alrededor de 40 % o más, alrededor de 50 % o más, alrededor de 60 % o más, alrededor de 70 % o más, alrededor de 80 % o más, alrededor de 90 % o más, o alrededor de 95 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica dona desde alrededor de 70 % hasta alrededor de 90 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción dona desde alrededor de 85 % hasta alrededor de 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica dona desde alrededor de 90 % hasta alrededor de 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. Los compuestos que donan menos de alrededor de 40 %, o menos de alrededor de 50 %, de su cantidad máxima teórica de nitroxilo son todavía donadores de nitroxilo y pueden usarse en los métodos descritos. Un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que dona menos de alrededor de 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en los métodos descritos, pero puede requerir niveles de dosificación superiores como se compara con un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que dona un nivel superior de nitroxilo.
- 25
- 30
- 35
- 40 Se entenderá que un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción también puede donar una cantidad limitada de óxido nítrico, a fin de que la cantidad de donación de nitroxilo excede la cantidad de donación de óxido nítrico. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar alrededor de 25 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar alrededor de 20 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar alrededor de 15 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción que dona el compuesto puede donar alrededor de 10 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar alrededor de 5 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar alrededor de 2 % mol o menos de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas. En una modalidad particular, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede donar una cantidad insignificante (por ejemplo, alrededor de 1 % mol o menos) de óxido nítrico bajo condiciones fisiológicas.
- 45
- 50
- 55
- 60 Las modalidades particulares de donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útiles en composiciones farmacéuticas de la descripción se proporcionan en la Tabla 1 y Tabla 2. Los compuestos enlistados en la Tabla 1 han sido desarrollados para optimizar la vida media y perfil toxicológico del donador de nitroxilo, de acuerdo con uno de los objetivos de la presente descripción. Los compuestos enlistados en la Tabla 2 han sido descritos previamente (ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos n.º 8.030.356). Los compuestos enlistados en la Tabla 1 y Tabla 2 generalmente tienen vidas medias de mayor de 10 minutos cuando se mide en una solución salina amortiguada con fosfato aireada (PBS) y/o en plasma (ver Tabla 4 en Sección 5.2).

Tabla 1. Nuevos compuestos representativos de N-hidroxisulfonamida de la divulgación

 <p><i>N</i>-Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-3-metanosulfonilbenceno-1-sulfonamida (2)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (3)</p>
 <p><i>N</i>-Hidroxi-1-benzofuran-7-sulfonamida (4)</p>	 <p>4-(Hidroxisulfamoil)-<i>N</i>-(propan-2-yl)tiófeno-2-carboxamida (5)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-1-benzoífurano-3-sulfonamida (6)</p>

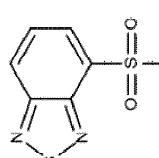
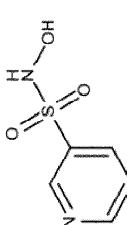
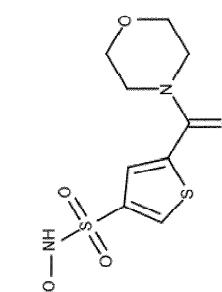
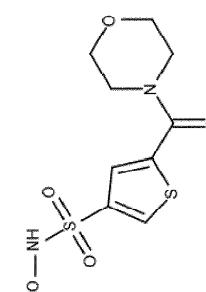
(continuación)

 <p><i>N</i>-Hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (7)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofeno-3-sulfonamida (8)</p>	 <p>1-Acetyl-5-bromo-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (9)</p>
 <p>2-Cloro-N-hidroxi-5-(hidroximetil)benceno-1-sulfonamida (10)</p>	 <p>1-Acetyl-5-chloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (11)</p>	 <p>4,5-Dicloro-N-hidroxitioxofeno-2-sulfonamida (12)</p>
 <p><i>N</i>-Hidroxi-6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonamida (13)</p>	 <p>2-Fluoro-N-hidroxi-4-metilbenceno-1-sulfonamida (14)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida (15)</p>

(continuación)

<p><i>N</i>-Hidroxi-4-metanosulfonilthiopheno-2-sulfonamida (16)</p>	<p>5-Bromo-N-hidroxi-2-metoxibenceno-1-sulfonamida (17)</p>	<p>4-Cloro-N-hidroxi-2,5-dimetilbenceno-1-sulfonamida (18)</p>
<p><i>N,N</i>-Dietil-5-(hidroxissulfamoil)tiifeno-2-carboxamida (19)</p>	<p>5-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbenceno-1-sulfonamida (20)</p>	<p><i>N</i>-Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tiifeno-2-sulfonamida (21)</p>
<p>5-(Hidroxissulfamoil)-N-(propan-2-yl)tiifeno-2-carboxamida (22)</p>	<p><i>N</i>-Hidroxi-5-metanosulfoniltiifeno-2-sulfonamida (23)</p>	

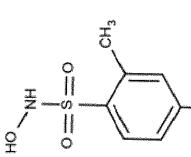
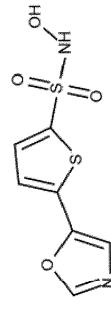
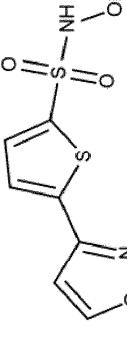
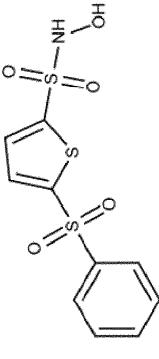
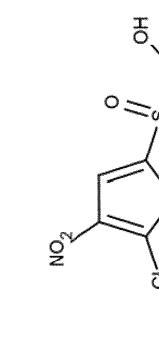
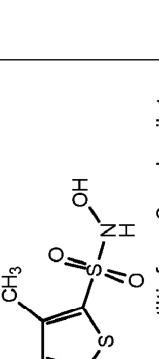
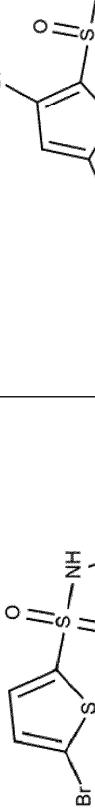
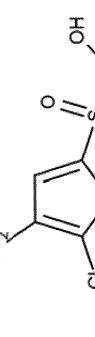
(continuación)

 <p><i>N</i>-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida (24)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxipiridin-3-sulfonamida (26)</p>
 <p>1-<i>N</i>-Hidroxi-2-<i>N</i>-(propan-2-il)benceno-1,2-disulfonamida (29)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonamida (28)</p>

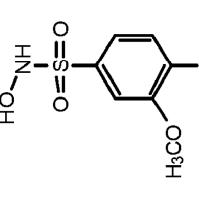
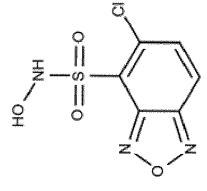
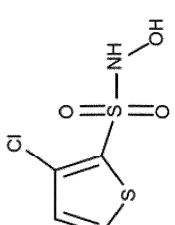
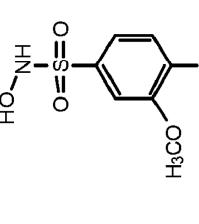
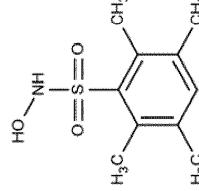
(continuación)

<p>5-Chloro-N-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (30)</p>	<p>N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (31)</p>	<p>N-Hidroxipiridin-2-sulfonamida (32)</p>
<p>3-Bromo-N-hidroxipiridin-2-sulfonamida (33)</p>	<p>4-N-Hidroxitifeno-2,4-disulfonamida (34)</p>	<p>N-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiifeno-2-sulfonamida (35)</p>
<p>N-Hidroxi-5-[5-(trifluorometi)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida (36)</p>	<p>6-Cloro-N-hidroxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida (37)</p>	<p>N-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiifeno-2-sulfonamida (38)</p>

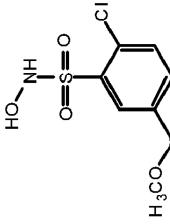
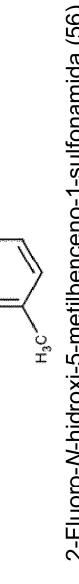
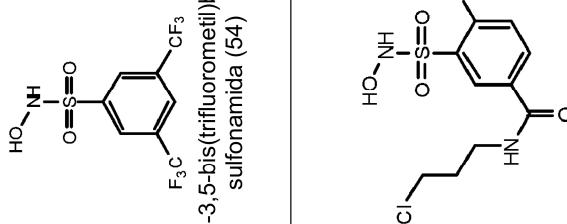
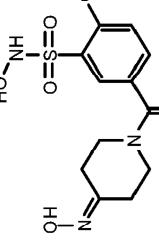
(continuación)

 <p>4-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbenceno-1-sulfonamida (39)</p>	 <p>N-Hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida (40)</p>	 <p>N-Hidroxi-2,5-dimetiltiофено-3-sulfonamida (41)</p>
 <p>5-(Bencenosulfonil)-N-hidroxi tiofeno-2-sulfonamida (43)</p>	 <p>N-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonamida (44)</p>	
 <p>5-(Hidroxisulfamoil)-4-metiltiофено-2-carboxilato de metilo (42)</p>	 <p>3,5-Dibromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (46)</p>	 <p>5-Bromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (45)</p>
		 <p>5-Chloro-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (47)</p>

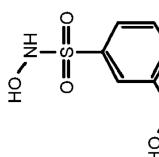
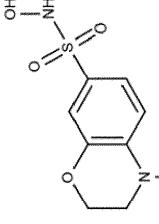
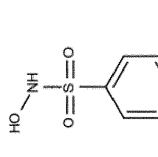
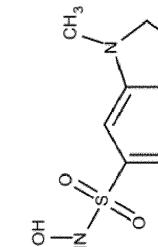
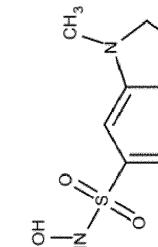
(continuación)

 <p>3-Chloro-<i>N</i>-hydroxitiofeno-2-sulfonamida (48)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-2,5-dimetilbenceno-1-sulfonamida (49)</p>	 <p>5-Cloro-<i>N</i>-hidroxi-2,1,3-benzoaxadiazol-4-sulfonamida (50)</p>
 <p>4-(Bencenosulfonil)-<i>N</i>-hidroxi tiofeno-2-sulfonamida (51)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenceno-1-sulfonamida (52)</p>	 <p><i>N</i>-Hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbenceno-1-sulfonamida (53)</p>

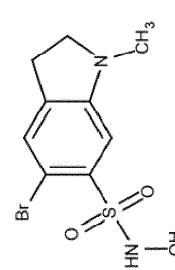
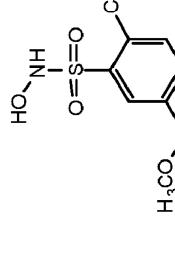
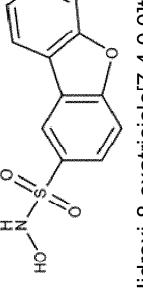
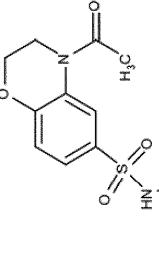
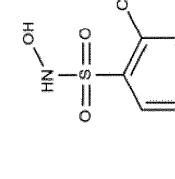
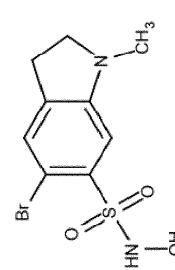
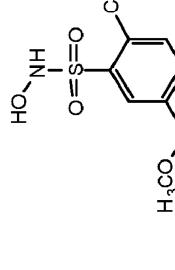
(continuación)

 <p><i>N</i>-Hidroxi-3,5-bis(trifluorometil)benceno-1-sulfonamida (54)</p>	 <p>4-Chloro-3-(hidroxisulfamoi)benzoato de metilo (55)</p>	 <p>2-Fluoro-<i>N</i>-hidroxi-5-metilbenceno-1-sulfonamida (56)</p>
 <p>4-Chloro-<i>N</i>-(3-cloropropil)-3-(hidroxisulfamoi)benzamida (57)</p>	 <p>2-Chloro-<i>N</i>-hidroxi-5-[4-(hidroxilimino)piperidin-1-carbonil]benceno-1-sulfonamida (58)</p>	

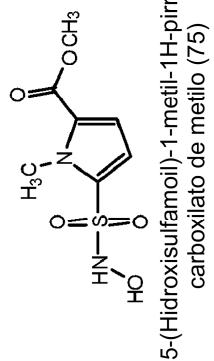
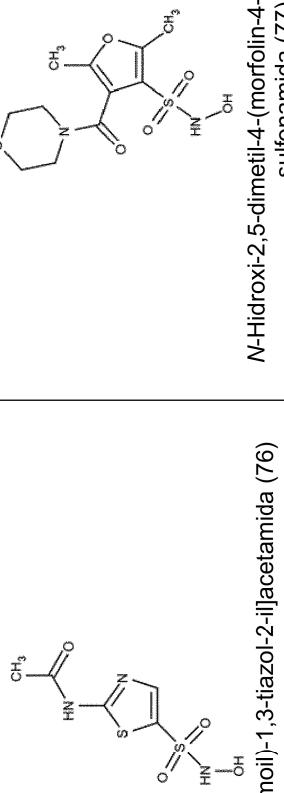
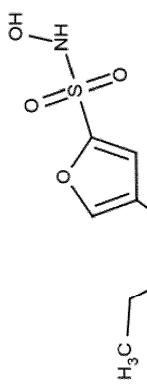
(continuación)

 <p>Ácido 2-hidroxi-5-(hidroxisulfamilo)benzoico (60)</p>	 <p>N-Hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida (61)</p>	 <p>3,5-Dicloro-N,N-dihidroxibenzeno-1-sulfonamida (63)</p>	 <p>2-Cloro-N,4-dihidroxibenzeno-1-sulfonamida (62)</p>
			 <p>5-Cloro-N-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (65)</p>

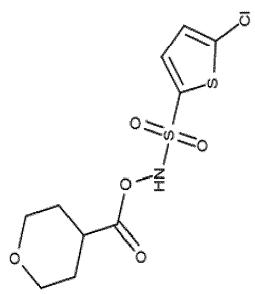
(continuación)

 <p>2-Chloro-N-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (67)</p>	 <p>2-Cloro-N-hidroxi-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonamida (68)</p>	 <p>N-Hidroxi-8-oxatriciclo[7.4.0.0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaein-4-sulfonamida (71)</p>	 <p>4-Acetil-N-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida (74)</p>
 <p>5-(Hidroxisulfamoil)furan-2-carboxilato de metilo (69)</p>	 <p>N-Hidroxi-2-(propano-2-sulfoni)benceno-1-sulfonamida (73)</p>	 <p>2-(Etanosulfonil)-N-hidroxibenceno-1-sulfonamida (72)</p>	

(continuación)

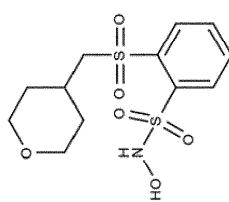
*N*-[5-(Hidroxisulfamoi)-1,3-tiazol-2-ii]acetamida (76)*N*-Hidroxi-2,5-dimetil-4-(morpholin-4-carbonil)furan-3-sulfonamida (77)

5-(Hidroxisulfamoi)furan-3-carboxilato de etilo (78)

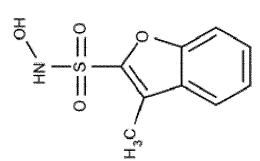


5-Clorotifeno 5-Chlorotifeno-2-sulfonamidooxano-4-carboxilato (79)

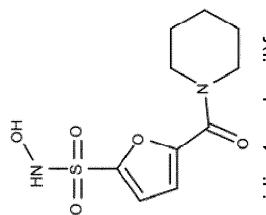
(continuación)



N-Hidroxi-2-(oxan-4-ilmetanosulfoni)benceno-1-sulfonamida (80)

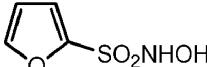
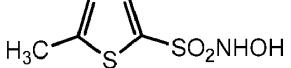
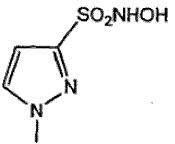
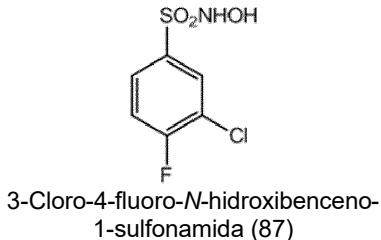
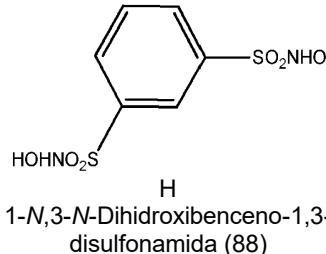
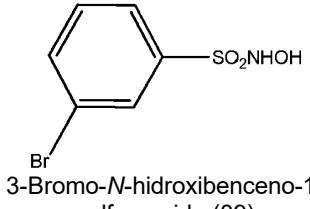
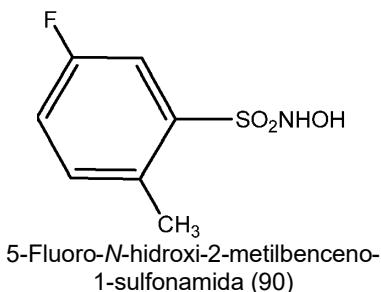
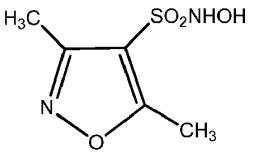
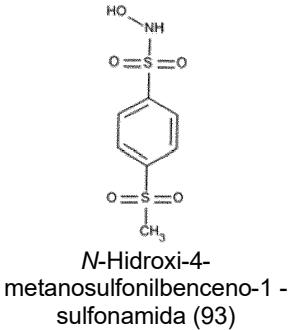
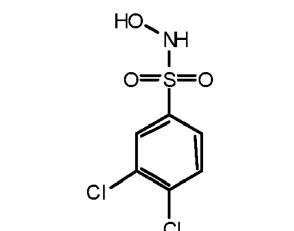


N-Hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida (81)



N-Hidroxi-5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonamida (82)

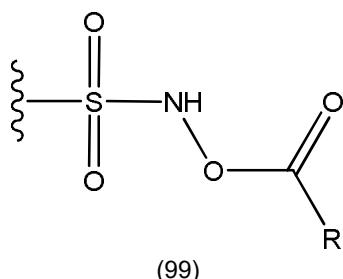
Tabla 2. Donadores de *N*-Hidroxisulfonamida adicionales con vidas medias deseadas

 <i>N</i> -Hidroxifuran-2-sulfonamida (83)	 <i>N</i> -Hidroxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (84)	 <i>N</i> -Hidroxi-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-sulfonamida (85)
 5-Cloro- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida (86)	 3-Cloro-4-fluoro- <i>N</i> -hidroxibenceno-1-sulfonamida (87)	 1- <i>N,N</i> -Dihidroxibenceno-1,3-disulfonamida (88)
 3-Bromo- <i>N</i> -hidroxibenceno-1-sulfonamida (89)	 5-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-2-metilbenceno-1-sulfonamida (90)	 <i>N</i> -Hidroxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (91)
 <i>N</i> -Hidroxi-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida (92)	 <i>N</i> -Hidroxi-4-metanosulfonilbenceno-1-sulfonamida (93)	
 3,4-Dicloro- <i>N</i> -hidroxibenceno-1-sulfonamida (95)		

En ciertas modalidades, los donadores de nitroxilo enlistados en la Tabla 1 y Tabla 2 pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan, a sales de oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, nitrato, bisulfato, fosfato, ácido de fosfato, isonicotinato, lactato, glutamato, salicilato, ácido de citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinate, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formiato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato.

En algunas modalidades, el grupo N-hidroxilo de los compuestos enlistados en las Tablas 1 y 2 pueden esterificarse para producir los compuestos de la fórmula general (99), indicada a continuación:

10



15 donde $\{\}$ representa la porción aromática, heteroaromática o policíclica de los compuestos representados en las Tablas 1 y 2 – incluyendo los sustituyentes representados en las Tablas 1 y 2, si hubiera – y donde R es hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₄), fenilo, bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -heterocicloalquilo (C₅-C₇), benciloxi, -O-alquilo (C₁-C₆), -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, en donde el -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₄), fenilo, bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -heterocicloalquilo (C₅-C₇), benciloxi, -O-alquilo (C₁-C₆), -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂ pueden sustituirse o no sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₄), -alquinilo (C₂-C₃), -heteroarilo (5 o 6 miembros), -O-alquilo (C₁-C₆), -S-alquilo (C₁-C₆), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, -C(=O)alquilo (C₁-C₄), -C(=O)Oalquilo (C₁-C₄), -OC(=O)alquilo (C₁-C₄), -OC(=O)NH₂, -S(=O)alquilo (C₁-C₄), o -S(=O)₂alquilo (C₁-C₄). En modalidades particulares, R es metilo, etilo, bencilo, o fenilo. En modalidades particulares, R es metilo o etilo. En modalidades particulares, R es metilo. En modalidades particulares, R es etilo. En modalidades particulares, R es bencilo o fenilo. En modalidades particulares, R es bencilo. En modalidades particulares, R es fenilo.

4.3 Medición de la Capacidad para Donar Nitroxilo

30 Los compuestos se prueban fácilmente para la donación de nitroxilo por experimentos de rutina. Debido a que es normalmente impráctico medir directamente si el nitroxilo es donado, diversos enfoques analíticos se aceptan como representantes adecuados para determinar si un compuesto dona nitroxilo. Por ejemplo, el compuesto de interés puede colocarse en la solución, por ejemplo en solución amortiguadora de fosfato (PBS) o en una solución amortiguadora de fosfato a un pH de alrededor de 7,4, en un recipiente sellado. Después de que haya transcurrido el tiempo suficiente para la disociación, tal como desde varios minutos hasta varias horas, el gas del espacio de cabeza 35 se retira y analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gas y/o espectrometría de masa. Si el gas N₂O se forma (el cual ocurre por dimerización HNO), la prueba es positiva para donación de nitroxilo y el compuesto se considera para ser un donador de nitroxilo.

40 Para los compuestos en los cuales el grupo N-hidroxilo de un donador de nitroxilo tipo N-hydroxysulfonamida se esterifica, la esterasa del hígado porcino (PLE) puede agregarse a la solución de reserva usada para realizar el análisis del espacio de cabeza.

45 Si se desea, la donación de nitroxilo también puede detectarse al exponer el compuesto prueba para metmioglobina (Mb³⁺). Ver Bazylinski *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 107(26):7982-7986 (1985). El nitroxilo reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo Mb²⁺-NO, el cual puede detectarse por cambios en el espectro ultravioleta/visible o por resonancia paramagnética de electrón (EPR). El complejo Mb²⁺-NO tiene una señal EPR centrada alrededor de un valor g de alrededor de 2. El óxido nítrico, por otro lado, reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo Mb³⁺-NO que tiene una señal despreciable, si hubiera, EPR. En consecuencia, si un compuesto reacciona con Mb³⁺ para formar un complejo detectable por métodos comunes, tal como ultravioleta/visible o EPR, entonces la prueba es positiva para donación de nitroxilo.

4.4 Composiciones farmacéuticas

55 La descripción abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un donador de nitroxilo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos descritos arriba, tal como portadores, agentes activos a la superficie, agentes espesantes o emulsificantes, aglutinantes sólidos,

auxiliares de dispersión o suspensión, solubilizadores, colorantes, agentes saborizantes, recubrimientos, agentes desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, conservadores, agentes isotónicos, y cualquier combinación de los mismos. La selección y el uso excipientes farmacéuticamente aceptables se enseña, por ejemplo, en Troy, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para los siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, como poción (por ejemplo, suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, aquellos dirigidos para absorción bucal, sublingual y sistémica), cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina suave, rocíos para la boca, trociscos, pastillas, peletizados, jarabes, suspensiones, elíxires, líquidos, emulsiones y microemulsiones; o (2) administración parenteral por, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una suspensión o solución estéril. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para liberación inmediata, sostenida o controlada.
- 10 15 Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede prepararse como cualquier forma de dosificación unitaria apropiada, tal como cápsulas, bolsitas, comprimidos, polvo, gránulos, solución, suspensión en un líquido acuoso, suspensión en un líquido no acuoso, emulsión líquida aceite en agua, emulsión líquida agua en aceite, liposomas o bolo.
- 20 **4.4.1 Composiciones para Administración parenteral**
- 25 La descripción proporciona composiciones que donan nitroxilo para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa). En una modalidad, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa por infusión continua.
- 30 35 Varias modalidades de las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, sin limitación, cualquiera de las soluciones de inyección estéril no acuosa o soluciones de inyección estériles acuosas, cada una contiene, por ejemplo, anti-oxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles no acuosas y suspensiones estériles acuosas, cada una contiene, por ejemplo, agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis múltiple o dosis unitaria, por ejemplo, viales o ampolletas selladas, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición de un portador líquido estéril, tal como agua, inmediatamente antes del uso. Alternativamente, la formulación puede estar en la forma de un líquido.
- 40 45 Las composiciones farmacéuticas administradas parenteralmente pueden administrarse en una solución ácida, neutral o básica. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas que comprenden un donador de nitroxilo pueden formularse en una solución ácida que tiene un pH desde alrededor de 4 hasta alrededor de 5, por ejemplo, un pH de alrededor de 4, alrededor de 4,5, alrededor de 4,8, o alrededor de 5, incluyendo valores entre ellos. Aunque un pH de alrededor de 4 ha sido considerado generalmente óptimo para formular donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida con objeto de lograr la estabilidad adecuada del donador, se ha descubierto que la formulación bajo tales condiciones ácidas pueden provocar potencialmente o exacerbar la irritación venosa después de la administración parenteral. La cantidad de irritación puede atenuarse al formular los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida en un medio menos ácido (ver *Ejemplo 6* y **FIG. 4**).
- 50 55 En consecuencia, en ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se formula para inyección parenteral a un pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6,5 en algunas modalidades, desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,5 hasta alrededor de 6 en algunas modalidades, desde alrededor de 5 hasta alrededor de 5,5 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,2 hasta alrededor de 6,2 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,8 hasta alrededor de 6,2 en algunas modalidades, y a un pH de alrededor de 6 en modalidades particulares. En otra modalidad, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se formula para inyección parenteral a un pH de alrededor de 5.
- 60 65 Para lograr el pH deseado de la composición farmacéutica, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida puede formularse en una solución amortiguadora acuosa. Por ejemplo, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida puede formularse en una solución amortiguadora de fosfato o acetato. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida se formula en una solución amortiguadora de fosfato de potasio o fosfato de sodio. En otras modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida se formula en una solución amortiguadora de fosfato de potasio o solución amortiguadora de fosfato de sodio. En otras modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida se formula en una solución amortiguadora de citrato de potasio o solución amortiguadora de citrato de sodio. La solución amortiguadora también puede incluir un azúcar apropiado con objeto de mantener una osmolalidad apropiada. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir una cantidad apropiada de dextrosa. Las

composiciones farmacéuticas exemplificadas en los Ejemplos de la descripción se prepararon generalmente al diluir un concentrado que comprende un donador de nitroxilo tipo *N*-hidroxisulfonamida, opcionalmente una ciclodextrina (ver Sección 4.4.3) y una solución amortiguadora apropiada en una solución acuosa que comprende dextrosa al 5 % (D5W) o dextrosa al 2,5 % (D2,5W).

5

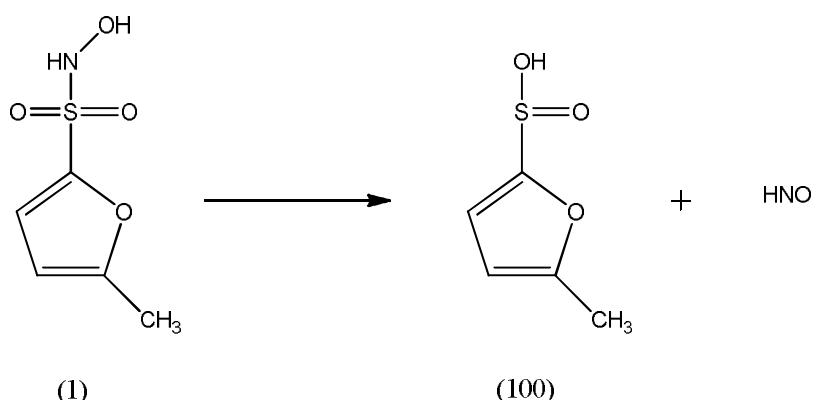
4.4.2 Composiciones para administración oral

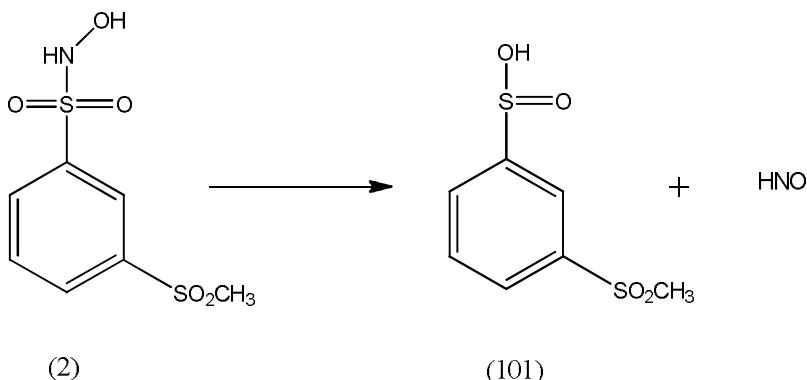
Las composiciones farmacéuticas que comprenden donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida pueden formularse para administración oral. Los compuestos para administración oral pueden formularse como formas de dosificación sólido o líquida. En modalidades particulares donde los donadores de nitroxilo se formulan como formas de dosificación líquidas orales, polietilen glicol 300 (PEG300) pueden servir útilmente como un excipiente.

Los comprimidos para administración oral pueden hacerse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes de accesoario. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el agente terapéutico o agentes en una forma que fluye libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de dispersión o activo a la superficie. Las tabletas moldeadas pueden hacerse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o almacenarse y pueden formularse a fin de proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo del mismo. Los métodos para formular tales 15 composiciones de liberación controlada o lenta de ingredientes farmacéuticamente activos, tal como los agentes terapéuticos aquí y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en el arte y describen en las Patentes de Estados Unidos presentadas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, Patentes de Estados Unidos n.º 4.369.174, 4.842.866, y las referencias citadas en las mismas. Los recubrimientos pueden usarse para suministro de 20 los compuestos al intestino (ver, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos n.º 6.638.534, 5.217.720, 6.569.457, y las referencias citadas en las mismas). Un técnico reconocerá que además de los comprimidos, otras formas de 25 dosificación pueden formularse para proporcionar liberación controlada o lenta del ingrediente activo. Tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, granulaciones y tubos de gel.

4.4.3 Agentes que Aumentan la Solubilidad y Estabilización

30 Se ha descubierto que los donadores de nitroxilo tipo *N*-hidroxisulfonamida pueden sufrir de problemas de estabilidad cuando se formulan para administración parenteral y oral. En particular, los donadores de nitroxilo tipo *N*-hidroxisulfonamida gradualmente liberan nitroxilo y al menos un subproducto en la composición farmacéutica, que puede comprometer la eficacia y seguridad de la composición. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (1) y fórmula
35 (2) liberan subproductos de ácido sulfínico y nitroxilo (respectivamente, los compuestos de la fórmula (100) y fórmula (101)) de acuerdo con los siguientes esquemas.





Por otra parte, los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida también pueden tener problemas de solubilidad que limitan o excluyen su uso en una forma de dosificación oral o parenteral. En consecuencia, incrementar la estabilidad y solubilidad de los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida puede ser importante antes de que los donadores puedan usarse en aplicaciones terapéuticas.

De acuerdo con un aspecto de la descripción, se ha encontrado que las ciclodextrinas pueden usarse para aumentar dramáticamente la estabilidad y/o solubilidad de los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida. Específicamente, las ciclodextrinas pueden mitigar o eliminar la formación de subproductos de nitroxilo y ácido sulfínico (por ejemplo, los compuestos de la fórmula (100) y (101)) en una composición farmacéutica durante el almacenamiento antes de la administración a un paciente. La presencia de la ciclodextrina también permite que algunos de los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida se stabilicen a un pH superior (por ejemplo pH de entre 5 y 6), que, por razones discutidas en la Sección 4.4.2, resultan en la producción de una composición con un perfil toxicológico mejorado.

15 En varias modalidades, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina. En una modalidad particular, la ciclodextrina es una estructura cíclica que tiene unidades de glucosa ligadas por las ligaduras $\alpha(1-4)$. En otra modalidad, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina, *es decir*, una estructura cíclica que tiene siete unidades de glucosa ligadas por ligaduras $\alpha(1-4)$. En otra modalidad, la ciclodextrina se modifica químicamente al derivar cualquier combinación de los tres grupos hidroxilo disponibles en cada unidad de glucopiranosa de los mismos.

20

En algunas modalidades donde 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 β -ciclodextrina. En ciertas de estas modalidades, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) de β -ciclodextrina que tiene desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) por molécula de ciclodextrina. En varias modalidades, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) de β -ciclodextrina que tiene un promedio desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) por molécula de ciclodextrina. en otra modalidad, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) de β -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfoalquilo (C_1-C_6) por molécula de ciclodextrina.

En una serie particular de las modalidades 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 β -ciclodextrina. En tal modalidad, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) de β -ciclodextrina que tiene desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) por molécula de ciclodextrina. En varias de tales modalidades, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) de β -ciclodextrina que tiene un promedio desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) por molécula de ciclodextrina. En otra de tal modalidad, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) de β -ciclodextrina que tiene seis o siete grupo de éter de sulfoalquilo (C_3-C_5) por molécula de ciclodextrina.

40 En modalidades particulares donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina. En ciertas de estas modalidades, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina que tiene desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina. En otra de tal modalidad, la ciclodextrina 45 es un derivado de éter sulfobutilo de β -ciclodextrina que tiene un promedio desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina. En otras de tal modalidad, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfobutilo de β -ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina.

50 En ciertas modalidades donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de ciclodextrina, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de β -ciclodextrina. En tal modalidad, la ciclodextrina es un derivado de éter de sulfo-*n*-butilo de β -ciclodextrina que tiene desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éter de sulfo-*n*-butilo por molécula de ciclodextrina. En otra de tal modalidad, la

cyclodextrina es un derivado de éster de sulfo-n-butilo de β -cyclodextrina que tiene un promedio desde alrededor de seis hasta alrededor de siete grupos de éster de sulfo-n-butilo por molécula de cyclodextrina. En otra de tal modalidad, la cyclodextrina es un derivado de éster de sulfo-n-butilo de β -cyclodextrina que tiene seis o siete grupos de éster de sulfo-n-butilo por molécula de cyclodextrina.

- 5 En varias modalidades particulares donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos una especie de cyclodextrina, la cyclodextrina comprende una pluralidad de cargas en valores de pH fisiológicamente compatibles, por ejemplo, a un pH desde alrededor de 5,0 hasta alrededor de 6,8 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,5 hasta alrededor de 6,5 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,7 hasta alrededor de 6,3 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,8 hasta alrededor de 6,2 en algunas modalidades, desde alrededor de 5,9 hasta alrededor de 6,1 en algunas modalidades, y alrededor de 6,0 en modalidades particulares. En tal modalidad, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende CAPTISOL[®] cyclodextrina (Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA).
- 10 15 La relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,02:1 hasta alrededor de 2:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,05:1 hasta alrededor de 1,5:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,1:1 hasta alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede estar en desde alrededor de 0,7:1 hasta alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,1:1 hasta alrededor de 0,8:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,1:1 hasta alrededor de 0,6:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,2:1 hasta alrededor de 1:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,2:1 hasta alrededor de 0,8:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,4:1 hasta alrededor de 0,8:1. En ciertas modalidades, la relación molar entre el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida y la cyclodextrina presente en la composición puede ser desde alrededor de 0,4:1 hasta alrededor de 0,6:1. En modalidades particulares, la cyclodextrina es CAPTISOL[®]. Para los propósitos de calcular las cantidades molares, se asumirá que CAPTISOL[®] tiene un peso molecular promedio (MW) de 2163 g/mol.

- 40 En modalidades donde un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida se administra parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente) como una composición acuosa, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 0,001 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 10 % de cyclodextrina (p/v). En algunas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 0,005 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 8 % de cyclodextrina (p/v). En ciertas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 0,010 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 6 % de cyclodextrina (p/v). En ciertas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 0,5 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 8 % de cyclodextrina (p/v). En ciertas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 1 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 8 % de cyclodextrina (p/v). En ciertas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 2 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 8 % de cyclodextrina (p/v). En ciertas modalidades, la cyclodextrina puede presentarse en la composición dentro del rango desde alrededor de 2 % de cyclodextrina (p/v) hasta alrededor de 6 % de cyclodextrina (p/v). En modalidades particulares, la cyclodextrina es CAPTISOL[®].

- 45 50 Como se describe en el Ejemplo 7, las composiciones que comprenden un donador de nitroxilo y una cyclodextrina puede prepararse como un concentrado en un pH particular. Tal concentrado puede prepararse al agregar el donador de nitroxilo a una solución acuosa de la cyclodextrina en un pH particular (por ejemplo, pH de 4). El concentrado luego puede diluirse en una solución acuosa apropiada (por ejemplo, solución amortiguadora) y administrarse a un paciente. Alternativamente, el concentrado que comprende el donador de nitroxilo y la cyclodextrina puede liofilizarse para formar un polvo. El polvo liofilizado puede reconstituirse en el vehículo acuoso apropiado antes de la administración.

60 4.5 Métodos para Usar Compuestos y Composiciones Farmacéuticas de la Descripción

- 65 En un aspecto, la descripción proporciona un método para incrementar los niveles de nitroxilo *in vivo*, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica como se describe en la presente. En varias modalidades, el paciente tiene, sospecha que tiene, o está en riesgo de tener o desarrollar una afección que responde a la terapia de nitroxilo.

En modalidades particulares, la descripción proporciona un método para tratar, prevenir o retardar el comienzo y/o desarrollo de una afección, que comprende administrar a un paciente (incluyendo un paciente identificado como que necesita de tal tratamiento, prevención o retardo) una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica como se describe en la presente. Identificar un paciente que necesita del mismo puede estar en el juicio de un médico, personal clínico, personal de respuesta de emergencia u otro profesional para el cuidado de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un método de diagnóstico o prueba).

Las condiciones particulares abarcadas por los métodos descritos en la presente incluyen, sin limitación, enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión, e hipertensión pulmonar (PH).

4.5.1 Enfermedades cardiovasculares

En una modalidad, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica como se describe en la presente a un paciente que necesita del mismo.

Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares y síntomas que pueden tratarse útilmente con los compuestos y composiciones descrito en la presente incluyen enfermedades cardiovasculares que son responsables de la terapia con nitroxilo, obstrucciones coronarias, enfermedad de la arteria coronaria enfermedad de la arteria coronaria (CAD), angina, ataque cardiaco, infarto miocárdico, presión sanguínea alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, enfermedad del corazón valvular, enfermedad pericardial, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitos, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de la válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, e hipertrofia cardíaca.

4.5.1.1 Insuficiencia cardíaca

Las composiciones que donan nitroxilo de la descripción pueden usarse para tratar pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede ser de cualquier tipo o forma, incluyendo cualquiera de las insuficiencias cardíacas descritas en la presente. Los ejemplos no limitantes de insuficiencia cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca en etapa temprana, insuficiencia cardíaca Clase I, II, III y IV, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) e insuficiencia cardíaca congestiva aguda. En una modalidad, los compuestos y composiciones de la descripción pueden usarse para tratar la insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

En modalidades donde las composiciones que donan nitroxilo de la descripción se usan para tratar pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca, otro agente activo que trata insuficiencia cardíaca también puede administrarse. En tal modalidad, el donador de nitroxilo puede administrarse en conjunto con un inóptero positivo tal como un agonista *beta*. Los ejemplos de agonistas *beta* incluyen, sin limitación, dopamina, dobutamina, isoproterenol, análogos de tales compuestos y derivados de tales compuestos. En otra modalidad, el donador de nitroxilo puede administrarse en conjunto con un antagonista del receptor adrenérgico *beta* (también referidos en la presente como antagonista *beta* o bloqueador *beta*). Los ejemplos de antagonistas *beta* incluyen, sin limitación, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol, y carvedilol.

Como se describe en el Ejemplo 3, un modelo de insuficiencia cardíaca se usó para evaluar los perfiles hemodinámicos de las composiciones que comprenden varios de los donadores de nitroxilo de vida media más larga. Como se muestra en la FIG. 1, los cuales se discuten en el Ejemplo 3, las composiciones de la descripción producen una mejora importante de inotropía y lusitropía, y reducciones modestas en la presión sanguínea sin taquicardia. Por otra parte, el comienzo de efectos hemodinámicos importantes fue rápido (por ejemplo, dentro de 1 hora) y para todas las composiciones el efecto casi máximo se logró dentro de 2 horas.

Aunque la actividad hemodinámica de las composiciones de la descripción son similares a las composiciones que comprenden el donador de nitroxilo CXL-1020 cuando se administran intravenosamente, el perfil toxicológico de los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida, el cual tiene vidas medias más largas que CXL-1020, se mejora significativamente como se compara con las composiciones que comprenden CXL-1020 (ver Ejemplos 5 y 6 y FIGS. 2-4). Por ejemplo, los "Niveles de Efecto Adverso No Observados" (NOAEL) de donadores de nitroxilo útiles en composiciones de la descripción fueron sustancialmente superiores que el NOAEL para CXL-1020 (ver Ejemplo 5 para descripción de la determinación NOAEL). En particular, el compuesto de la fórmula (1) tiene el perfil toxicológico más favorable de todos los donadores de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida probados de esta manera lejos y no muestra efectos adversos en los marcadores clínicos de inflamación cuando se administran intravenosamente en concentraciones al menos tan altas como 30 µg/kg/min (FIG. 2). En contraste, CXL-1020 inicia para mostrar efectos colaterales indeseables en concentraciones tan bajas como 0,3 µg/kg/min.

4.5.1.2 Lesión por isquemia/reperfusión

En otra modalidad, la materia objeto descrita proporciona un método para tratar, prevenir o retardar el comienzo y/o

desarrollo de lesión por isquemia/reperfusión, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica como se describe en la presente a un sujeto que necesita del mismo.

5 En una modalidad particular, el método es para prevenir lesión por isquemia/reperfusión. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción se administra antes del comienzo de la isquemia. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción se administra antes de los procedimientos en los cuales puede ocurrir la isquemia miocárdica, por ejemplo una angioplastía o cirugía, tal como una cirugía de injerto de bypass de la arteria coronaria. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción se administra después de la isquemia pero antes de la reperfusión. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción se administra después de isquemia y la reperfusión.

10 En otra modalidad, una composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a un paciente que está en riesgo para un evento isquémico. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción se administra a un paciente en riesgo de un evento isquémico futuro, pero que no tiene evidencia presente de isquemia. 15 La determinación de si un paciente está en riesgo de un evento isquémico puede realizarse por cualquier método conocido en la técnica, tal como al examinar al paciente o la historia médica del paciente. En una modalidad particular, el paciente ha tenido un evento isquémico previo. De esta manera, el paciente puede estar en riesgo de un primer evento isquémico o posterior. Los ejemplos de pacientes en riesgo para un evento isquémico incluyen pacientes con hipercolesterolemia conocida, cambios de EKG asociados a isquemia (por ejemplo, elevaciones del segmento ST u ondas T invertidas o puntaagudas o depresión en un contexto clínico apropiado), EKG anormal asociado a isquemia activa, CKMB elevados, evidencia clínica de isquemia (por ejemplo, dolor de las extremidades o dolor de pecho subesternal opresivo, dificultad para respirar y/o diaforesis), historia previa de infarto miocárdico, colesterol en el suero elevado, estilo de vida sedentario, evidencia angiográfica de obstrucción de la arteria coronaria parcial, evidencia ecocardiográfica de daño miocárdico, o cualquier otra evidencia de un riesgo para un evento isquémico futuro. 20 Los ejemplos de eventos isquémicos incluyen, sin limitación, infarto miocárdico (MI) e isquemia neurovascular, tal como un accidente cerebrovascular (CVA).

25 En otra modalidad, el sujeto de tratamiento es un órgano que es para trasplantarse. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción puede administrarse antes de la reperfusión del órgano en un receptor del trasplante. En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción puede administrarse antes de la eliminación del órgano del donador, por ejemplo a través de las cánulas de perfusión usadas en el proceso de eliminación del órgano. Si el donador de órgano es un donador vivo, por ejemplo un donador de riñón, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción puede administrarse al donador del órgano. En una modalidad particular, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se administran al almacenar el órgano en 30 una solución que comprende el compuesto o composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica de la descripción puede incluirse en la solución de conservación del órgano, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin "UW", la cual es una solución que comprende almidón de hidroxietilo sustancialmente libre de etilen glicol, etilen clorohidrina y acetona (ver Patente de Estados Unidos n.º 4.798.824). En una modalidad particular, una composición farmacéutica de la descripción que se administra es tal que la lesión por isquemia/reperfusión a los tejidos del órgano se reduce durante la reperfusión en el receptor del órgano transplantado. 35 En una modalidad particular, el método reduce necrosis del tejido (el tamaño de infarto) en tejido que están en riesgo.

40 La lesión por isquemia/reperfusión puede dañar tejidos diferentes de aquellos del miocardio y la materia objeto descrita abarca métodos para tratar o prevenir tal daño. En varias modalidades, la lesión por isquemia/reperfusión no es miocárdica. En modalidades particulares, el método reduce lesión de isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, riñón, intestino, o cualquier parte del cuerpo diferente del miocardio. En otra modalidad, el paciente está en riesgo de tal lesión. Seleccionar una persona que está en riesgo de isquemia no miocárdica podría incluir una determinación de los indicadores usados para evaluar el riesgo para isquemia miocárdica. Sin embargo, otros factores pueden indicar un riesgo para isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes con cirugía a menudo experimentan isquemia relacionados a cirugía. De esta manera, los pacientes programados para cirugía podrán considerarse en riesgo para un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para apoplejía (o un subconjunto de estos factores de riesgo) podrían demostrar un riesgo para el paciente para isquemia de tejido cerebral: hipertensión, fumar cigarrillos, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquémico transitorio, fibrilación atrial, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto miocárdico 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 los ancianos puede incluir isquemia miocárdica, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie et al., *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30(3):625-635 (2001). Alternativamente, los pacientes podrían seleccionarse con base en los factores de riesgo para intestino isquémico, riñón y/o enfermedad del hígado. Por ejemplo, el tratamiento deberá iniciarse en pacientes ancianos en riesgo de episodio hipotensivos (tal como pérdida sanguínea quirúrgica). De esta manera, los pacientes que se presentan con tal indicación deberán considerarse en riesgo para un evento isquémico. En otra modalidad, el paciente tiene cualquiera de una o más de las afecciones enlistadas en la presente, tal como diabetes mellitus e hipertensión. Otras afecciones que pueden resultar en isquemia, tal como malformación arteriovenosa cerebral, podrían demostrar un riesgo para el paciente para un evento isquémico.

4.5.2 Hipertensión pulmonar

En otra modalidad, una composición farmacéutica de la descripción puede usarse para prevenir o retardar el comienzo y/o desarrollo de la hipertensión pulmonar. En tal modalidad, una composición farmacéutica de la descripción pueden usarse para prevenir o retardar el comienzo y/o desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (PAH).

- 5 En otra modalidad, la descripción proporciona un método para reducir la presión arterial pulmonar media (MPAP), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente a un paciente que necesita del mismo. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta alrededor de 50 %. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta alrededor de 25 %. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta alrededor de 20 %. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta alrededor de 15 %. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta 10 %. En otra modalidad, el MPAP se reduce por hasta alrededor de 5 %. En otra modalidad, el MPAP es reduce para ser desde alrededor de 12 mmHg hasta alrededor de 16 mmHg. En otra modalidad, el MPAP se reduce para ser alrededor de 15 mmHg.

15 4.6 Modos de Administración, Regímenes y Niveles de Dosis

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción pueden administrarse por medio de administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). En ciertas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra por infusión intravenosa. En otras modalidades, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la descripción pueden administrarse por administración oral.

Cuando una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción se administra, las dosificaciones se expresan con base en la cantidad de ingrediente farmacéutico activo, *es decir*, la cantidad de los compuestos donadores de nitroxilo de la descripción presentes en la composición farmacéutica.

Para administración intravenosa, la dosis puede únicamente expresarse por tiempo unitario, ya sea como una cantidad fija por tiempo unitario o como una cantidad con base en peso por tiempo unitario.

- 30 En varias modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra intravenosamente en una cantidad de al menos alrededor de 0,1 µg/kg/min, al menos alrededor de 0,2 µg/kg/min, al menos alrededor de 0,3 µg/kg/min, al menos alrededor de 0,4 µg/kg/min, al menos alrededor de 0,5 µg/kg/min, al menos alrededor de 1 µg/kg/min, al menos alrededor de 2,5 µg/kg/min, al menos alrededor de 5 µg/kg/min, al menos alrededor de 7,5 µg/kg/min, al menos alrededor de 10 µg/kg/min, al menos alrededor de 11 µg/kg/min, al menos alrededor de 12 µg/kg/min, al menos alrededor de 13 µg/kg/min, al menos alrededor de 14 µg/kg/min, al menos alrededor de 15 µg/kg/min, al menos alrededor de 16 µg/kg/min, al menos alrededor de 17 µg/kg/min, al menos alrededor de 18 µg/kg/min, al menos alrededor de 19 µg/kg/min, al menos alrededor de 20 µg/kg/min, al menos alrededor de 21 µg/kg/min, al menos alrededor de 22 µg/kg/min, al menos alrededor de 23 µg/kg/min, al menos alrededor de 24 µg/kg/min, al menos alrededor de 25 µg/kg/min, al menos alrededor de 26 µg/kg/min, al menos alrededor de 27 µg/kg/min, al menos alrededor de 28 µg/kg/min, al menos alrededor de 29 µg/kg/min, al menos alrededor de 30 µg/kg/min, al menos alrededor de 31 µg/kg/min, al menos alrededor de 32 µg/kg/min, al menos alrededor de 33 µg/kg/min, al menos alrededor de 34 µg/kg/min, al menos alrededor de 35 µg/kg/min, al menos alrededor de 36 µg/kg/min, al menos alrededor de 37 µg/kg/min, al menos alrededor de 38 µg/kg/min, al menos alrededor de 39 µg/kg/min, o al menos alrededor de 40 µg/kg/min.

- 45 En varias modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra intravenosamente en una cantidad de no mayor que alrededor de 100 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 90 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 80 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 70 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 60 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 50 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 49 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 48 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 47 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 46 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 45 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 44 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 43 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 42 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 41 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 40 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 39 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 38 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 37 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 36 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 35 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 34 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 33 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 32 µg/kg/min, no mayor que alrededor de 31 µg/kg/min, o no mayor que alrededor de 30 µg/kg/min

- 60 En algunas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra intravenosamente en una cantidad en el rango desde alrededor de 0,1 µg/kg/min hasta alrededor de 100 µg/kg/min, alrededor de 1 µg/kg/min hasta alrededor de 100 µg/kg/min, alrededor de 2,5 µg/kg/min hasta alrededor de 100 µg/kg/min, alrededor de 5 µg/kg/min hasta alrededor de 100 µg/kg/min, alrededor de 10 µg/kg/min hasta alrededor de 100 µg/kg/min, alrededor de 1,0 µg/kg/min hasta alrededor de 80 µg/kg/min, desde alrededor de 10,0 µg/kg/min hasta alrededor de 70 µg/kg/min, desde alrededor de 20 µg/kg/min hasta alrededor de 60 µg/kg/min, desde alrededor de 15 µg/kg/min hasta alrededor de 50 µg/kg/min, desde alrededor de 0,01 µg/kg/min hasta alrededor de 1,0 µg/kg/min, desde alrededor de 0,01 µg/kg/min hasta alrededor de 10 µg/kg/min, desde alrededor de 0,1 µg/kg/min hasta alrededor de 1,0 µg/kg/min, desde alrededor de 0,1 µg/kg/min hasta alrededor de 10

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, desde alrededor de 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, desde alrededor de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, o desde alrededor de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

- 5 En modalidades particulares, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra intravenosamente en una cantidad en el rango desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, alrededor de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, alrededor de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, o alrededor de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En modalidades particulares, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra intravenosamente en una cantidad desde alrededor de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta alrededor de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- 10 10 En varias modalidades, incluyendo varias modalidades de administración oral, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se administran de acuerdo con un régimen de dosificación diaria con base en el peso, ya sea como una dosis diaria sencilla (QD) o en dosis divididos múltiples administradas, por ejemplo, dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), o cuatro veces al día (QID).
- 15 15 En ciertas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que dona nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en una dosis de al menos alrededor de 0,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 0,75 mg/kg/d, al menos alrededor de 1,0 mg/kg/d, al menos alrededor de 1,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 2 mg/kg/d, al menos alrededor de 2,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 3 mg/kg/d, al menos alrededor de 4 mg/kg/d, al menos alrededor de 5 mg/kg/d, al menos alrededor de 7,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 10 mg/kg/d, al menos alrededor de 12,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 15 mg/kg/d, al menos alrededor de 17,5 mg/kg/d, al menos alrededor de 20 mg/kg/d, al menos alrededor de 25 mg/kg/d, al menos alrededor de 30 mg/kg/d, al menos alrededor de 35 mg/kg/d, al menos alrededor de 40 mg/kg/d, al menos alrededor de 45 mg/kg/d, al menos alrededor de 50 mg/kg/d, al menos alrededor de 60 mg/kg/d, al menos alrededor de 70 mg/kg/d, al menos alrededor de 80 mg/kg/d, al menos alrededor de 90 mg/kg/d, o al menos alrededor de 100 mg/kg/d.
- 20 20 En ciertas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida que dona nitroxilo útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en una dosis de no mayor que alrededor de 100 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 100 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 90 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 80 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 80 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 75 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 70 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 60 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 50 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 45 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 40 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 35 mg/kg/d, no mayor que alrededor de 30 mg/kg/d.
- 25 25 En ciertas modalidades, la dosis es desde alrededor de 0,001 mg/kg/d hasta alrededor de 10,000 mg/kg/d. En ciertas modalidades, la dosis es desde alrededor de 0,01 mg/kg/d hasta alrededor de 1,000 mg/kg/d. En ciertas modalidades, la dosis es desde alrededor de 0,01 mg/kg/d hasta alrededor de 100 mg/kg/d. En ciertas modalidades, la dosis es desde alrededor de 0,01 mg/kg/d hasta alrededor de 10 mg/kg/d. En ciertas modalidades, la dosis es desde alrededor de 0,1 mg/kg/d hasta alrededor de 1 mg/kg/d. En ciertas modalidades, la dosis es menor que alrededor de 1 g/kg/d.
- 30 30 En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en un rango de dosis en el cual el extremo inferior del rango es cualquier cantidad desde alrededor de 0,1 mg/kg/día hasta alrededor de 90 mg/kg/día y el extremo superior del rango es cualquier cantidad desde alrededor de 1 mg/kg/día hasta alrededor de 100 mg/kg/día (por ejemplo, desde alrededor de 0,5 mg/kg/día hasta alrededor de 2 mg/kg/día en una serie de modalidades y desde alrededor de 5 mg/kg/día hasta alrededor de 20 mg/kg/día en otra serie de modalidad).
- 35 35 En modalidades particulares, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en un rango de dosis de alrededor de 3 hasta alrededor de 30 mg/kg, administrado desde una al día (QD) hasta tres veces al día (TID).
- 40 40 En ciertas modalidades, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se administran de acuerdo con un régimen de dosificación plano (*es decir*, no con base en el peso), ya sea como una dosis diaria sencilla (QD) o en dosis divididas múltiples administradas, por ejemplo, dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), o cuatro veces al día (QID).
- 45 45 En varias modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en una dosis de al menos alrededor de 0,01 gramos/día (g/d), al menos alrededor de 0,05 g/d, al menos alrededor de 0,1 g/d, al menos alrededor de 0,5 g/d, al menos alrededor de 1 g/d, al menos alrededor de 1,5 g/d, al menos alrededor de 2,0 g/d, al menos alrededor de 2,5 g/d, al menos alrededor de 3,0 g/d, o al menos alrededor de 3,5 g/d.
- 50 50 En varias modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra a una dosis de no mayor que alrededor de 5 g/d, no mayor que alrededor de 4,5 g/d, no mayor que alrededor de 4 g/d, no mayor que alrededor de 3,5 g/d, no mayor que alrededor de 3 g/d, no mayor que alrededor de 2,5 g/d, o no mayor que alrededor de 2 g/d.
- 55 55
- 60 60
- 65 65

En ciertas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en una dosis de alrededor de 0,01 gramos por día hasta alrededor de 4,0 gramos por día. En ciertas modalidades, un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a una dosis en la cual el extremo inferior del rango es cualquier cantidad desde 5 alrededor de 0,1 mg/día hasta alrededor de 400 mg/día y el extremo alto del rango es cualquier cantidad desde alrededor de 1 mg/día hasta alrededor de 4000 mg/día. En ciertas modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra en una dosis de alrededor de 5 mg/día hasta alrededor de 100 mg/día. En varias modalidades, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción se administra a una dosis desde alrededor de 150 mg/día hasta 10 alrededor de 500 mg/día.

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

15 Un donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente puede administrarse antes de, en sustancialmente el mismo tiempo con, o después de la administración de un agente terapéutico adicional. El régimen de administración puede incluir pretratamiento y/o coadministración con el agente terapéutico adicional. In En tal caso, el donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida útil en una composición farmacéutica de la descripción y el agente terapéutico adicional puede administrarse simultáneamente, separadamente, o secuencialmente.

20 Los ejemplos de regímenes de administración incluyen sin limitación: administración de cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico en una manera secuencial; y coadministración de cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico en una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, como en una forma de dosificación unitaria sencilla) o en formas de dosificación unitarias, separadas, múltiples para cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico.

25 30 Se apreciará por aquellos en la técnica que la "cantidad efectiva" o "dosis" ("nivel de dosis") dependerá de varios factores tal como el modo de administración particular, régimen de administración, compuesto, y composición farmacéutica seleccionada, así como la afección particular y paciente que está siendo tratado. Por ejemplo, el nivel de dosis apropiado puede variar dependiendo de la actividad, tasa de excreción y potencial para toxicidad del donador de nitroxilo tipo N-hidroxisulfonamida específico útil en una composición farmacéutica de la descripción empleada; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del paciente que está siendo tratado; la frecuencia de administración; los otros agentes terapéuticos siendo coadministrados; y el tipo y severidad de la afección.

4.7 Kits que Comprende los Compuestos o Composiciones Farmacéuticas

40 La descripción proporciona kits que comprenden un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente. En una modalidad particular, el kit comprende un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente, cada una en forma seca, y un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable.

45 Ya sea un compuesto en forma seca o una composición farmacéutica en forma seca contiene alrededor de 2,0 % o menos de agua en peso, alrededor de 1,5 % o menos de agua en peso, alrededor de 1,0 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,5 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,3 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,2 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,1 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,05 % o menos de agua en peso, alrededor de 0,03 % o menos de agua en peso, o alrededor de 0,01 % o menos de agua en peso.

50 55 Los diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables se conocen en el arte e incluyen pero no se limitan a agua estéril, soluciones salinas, dextrosa acuosa, glicerol, soluciones de glicerol, y los similares. Otros ejemplos de diluyentes líquidos adecuados se describen por Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," pp. 721-752 en Gennaro, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

60 65 En una modalidad, el kit comprende además instrucciones para usar el compuesto o composición farmacéutica. Las instrucciones pueden estar en cualquier forma apropiada, tal como forma electrónica o escrita. En otra modalidad, las instrucciones pueden ser instrucciones escritas. En otra modalidad, las instrucciones están contenidas en un medio de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico). En otra modalidad, las instrucciones incluyen información como para el compuesto o composición farmacéutica y la manera de administrar el compuesto o composición farmacéutica a un paciente. En otra modalidad, las instrucciones se refieren a un método de uso descrito en la presente (por ejemplo, tratar, prevenir y/o retardar el comienzo y/o desarrollo de una afección seleccionada de enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y otras afecciones que responden a terapia de nitroxilo).

65 En otra modalidad, el kit comprende además empaquetado adecuado. Donde el kit comprende más de un compuesto o composición farmacéutica, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden empacarse pacientemente en

recipientes separados, o combinados en un recipiente cuando se permite la reactividad cruzada y la vida de anaquel.

5. Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos se presentan para propósitos ilustrativos y no deberán servir para limitar el alcance de la materia objeto descrita. Todos los Ejemplos que caen fuera del alcance de las reivindicaciones se han proporcionado como Ejemplos de referencia.

5.1 Ejemplo 1: Producción de HNO como se Determina por medio de Cuantificación N₂O

- 10 El óxido nitroso (N₂O) se produce por medio de la dimerización y deshidratación de HNO, y es el marcador más común para producción de nitroxilo (Fukuto *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.* 18:790-801 (2005)). Nitroxilo, sin embargo, también puede apagarse parcialmente por oxígeno para proporcionar un producto que no produce N₂O (ver Mincione *et al.*, *J. Enzyme Inhibition* 13:267-284 (1998); y Scozzafava *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3677-3687 (2000)). Usando ya sea gas de óxido nitroso o sal de Angeli (AS) como un estándar, las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos de la descripción se examinó por medio de análisis de espacio de cabeza por cromatografía de gas (GC).

15 Un procedimiento para determinar las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos de la descripción es como sigue. GC se realizó en un cromatógrafo de gas Agilent equipado con un inyector de división (10:1 división), detector de captura de microelectrón, y una columna capilar de tamiz molecular HP-MOLSIV 30 m x 0,32 mm x 25 µm. Se usó helio como el gas portador (4 ml/min) y nitrógeno se usó como el gas de fabricación (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.

- 20 25 Todas las inyecciones de gas se hicieron usando un analizador de espacio de cabeza automatizado. La presurización vial fue 1,0545 kg/cm² (15 psi). El horno de muestra del analizador, valor de muestreo, y línea de transferencia se mantuvieron a 40 °C, 45 °C, y 50 °C, respectivamente. La estabilización del horno, presurización vial, relleno del rizo, equilibrio del rizo, y veces de inyección de muestra fueron 1,00 min., 0,20 min., 0,20 min., 0,05 min., y 1,00 min., respectivamente.

30 35 Todas las determinaciones usan un lote de viales de espacio de cabeza de 20 ml nominales con volúmenes premedidos para uniformidad de muestra (volumen vial actual variado por ≤ 2,0 % desviación estándar relativa (n=6)). El volumen del vial promedio para el lote se determinó de seis viales seleccionados aleatoriamente al calcular la diferencia en peso entre el vial vacío sellado y cubierto (*es decir*, llenado con aire) y el vial llenado con agua desionizada sellado y cubierto usando la densidad conocida de agua desionizada, luego se promedian. Los blancos se prepararon al sellar y cubrir dos viales luego de purgar cada uno durante 20 segundos con una corriente de argón suave. Los estándares de nitroxilo se prepararon al sellar y cubrir cuatro viales luego se purgar cada uno durante 1 minuto con una corriente suave, de un cilindro de gas, de un estándar de nitroxilo 3000 ppm.

- 40 45 50 Los "estándares" CXL-1020 (*N*-hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida) se prepararon al, en duplicado, pesar exactamente 10±0,5 mg de CXL-1020 y agregarlo a cada vial de 4 ml. Usando una autopipeta, 1 ml de DMF anhídrico purgado con argón (Sigma-Aldrich) se agregó a cada vial de 4 ml para formar una solución de reserva CXL-1020 para cada muestra y los viales se taparon y agitaron y/o sonicaron para asegurar la varioscisión completa durante la observación visual. Usando una autopipeta, 20 ml viales se cargaron con 5 ml de PBS (purgada durante al menos 30 min. con argón antes del uso), purgada con argón durante al menos 20 sec., y sellada con un septo de hule. Usando una jeringa de 50 µl, 50 µl de la solución de reserva CXL-1020 se inyectó en cada vial de 20 ml que contiene la PBS.

55 Las muestras se prepararon como sigue. En duplicado, 18±1 mg de cada muestra se pesó exactamente en cada vial de 4 ml. Usando una autopipeta, 1 ml DMF anhídrico purgado con argón se agregó cada vial de 4 ml para formar una solución de reserva de muestra para cada muestra y los viales se taparon y agitaron y/o sonicaron para asegurar la disolución de muestra completa durante la observación visual. Usando una autopipeta, viales de 20 ml se cargaron con 5 ml de PBS (purgada durante al menos 30 min. con argón antes del uso), purgada con argón durante al menos 20 sec., y sellada con un septo de hule. Los viales se equilibraron durante al menos 10 min. a 37 °C en un calentador de bloque seco. Después de eso, usando una jeringa de 50 µl, 50 µl de una solución de reserva de muestra se inyectó en cada vial de 20 ml que contiene la PBS. Los viales luego se mantuvieron a 37 °C en el calentador de bloque seco durante un periodo de tiempo de manera que la suma del tiempo pasado en el calentador de bloque seco más el tiempo pasado en el horno analizador de espacio de cabeza automatizado antes de la inyección de la muestra iguala el tiempo de incubación deseado.

- 60 65 La secuencia para la autoinyección fue como sigue: replicado en blanco 1, replicado en blanco 2, replicado estándar de N₂O 1, replicado estándar de N₂O 2, replicado estándar de CXL-1020 1, replicado estándar de CXL-1020 2, muestra 1 replicado 1, muestra 1 replicado 2, muestra 2 replicado 1, muestra 2 replicado 2, etc., concluyendo con replicado estándar de N₂O 3, y replicado estándar de N₂O 4. Una hoja amplia de EXCEL se usa para ingresar datos de esta manera determinados y calculados, para cada muestra, el rendimiento N₂O relativo está en porcentaje para cada tiempo de incubación. Los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 3. “-” indica que los resultados no se determinaron.

Tabla 3. Resultados del Análisis del Espacio de Cabeza de N₂O

n.º de Compuesto	Compuesto	Rendimiento de N ₂ O Relativo (90 minutos de incubación)	Rendimiento N ₂ O Relativo (360 minutos de incubación)
1	<i>N</i> -Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida	52 %	-
2	<i>N</i> -Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida	82 %	94 %
3	<i>N</i> -Hidroxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	45 %	56 %
4	<i>N</i> -Hidroxi-1-benzofuran-7 sulfonamida	64 %	-
5	4-(Hidroxisulfamoil)- <i>N</i> -(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida	48 %	72 %
6	<i>N</i> -Hidroxi-1-benzofuran-3-sulfonamida	85 %	-
7	<i>N</i> -Hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida	51 %	-
8	<i>N</i> -Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonamida	77 %	-
9	1-Acetyl-5-bromo- <i>N</i> -hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	53 %	71 %
10	2-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonamida	91 %	-
11	1-Acetyl-5-cloro- <i>N</i> -hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	55 %	81 %
12	4,5-Dicloro- <i>N</i> -hidroxitiofen-2-sulfonamida	29 %	-
13	<i>N</i> -Hidroxi-6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonamida	86 %	-
14	2-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-4-metilbencen-1-sulfonamida	48 %	70 %
15	<i>N</i> -Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida	59 %	71 %
16	<i>N</i> -Hidroxi-4-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida	86 %	-
17	5-Bromo- <i>N</i> -hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida	53 %	77 %
18	4-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida	56 %	73 %
19	<i>N,N</i> -Dietil-5-(hidroxisulfamoil)tiofen-2-carboxamida	77 %	-
20	5-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	90 %	-
21	<i>N</i> -Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida	73,5 %	-
22	5-(Hidroxisulfamoil)- <i>N</i> -(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida	85 %	-
24	<i>N</i> -Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida	60 %	69 %
25	<i>N</i> -Hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida	7 %	28 %
26	<i>N</i> -Hidroxipiridina-3-sulfonamida	73,5 %	-
27	<i>N</i> -Hidroxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	35,5 %	66 %
28	<i>N</i> -Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tiofen-3-sulfonamida	74 %	-
30	5-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	27 %	-
32	<i>N</i> -Hidroxipiridina-2-sulfonamida	71 %	-
33	3-Bromo- <i>N</i> -hidroxipiridina-2-sulfonamida	85,5 %	-
34	4- <i>N</i> -Hidroxitiofen-2,4-disulfonamida	100 %	-
35	<i>N</i> -Hidroxi-4-(morpholin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida	100 %	-
36	<i>N</i> -Hidroxi-5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-sulfonamida	51 %	-
37	6-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida	51 %	-

(continuación)

n.º de Compuesto	Compuesto	Rendimiento de N ₂ O Relativo (90 minutos de incubación)	Rendimiento N ₂ O Relativo (360 minutos de incubación)
38	<i>N</i> -Hidroxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tolueno-2-sulfonamida	25 %	-
39	4-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	60 %	75 %
40	<i>N</i> -Hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tolueno-2-sulfonamida	50 %	-
41	<i>N</i> -Hidroxi-2,5-dimetiltolueno-3-sulfonamida	13 %	-
42	5-(hidroxisulfamoyl)-4-metiltolueno-2-carboxilato de metilo	91 %	-
43	5-(Bencenosulfonil)- <i>N</i> -hidroxitolueno-2-sulfonamida	82 %	-
44	<i>N</i> -Hidroxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tolueno-2-sulfonamida	81 %	-
45	5-Bromo- <i>N</i> -hidroxitolueno-2-sulfonamida	76 %	-
46	3,5-Dibromo- <i>N</i> -hidroxitolueno-2-sulfonamida	95 %	-
47	5-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-4-nitrotolueno-2-sulfonamida	58 %	70 %
48	3-Cloro- <i>N</i> -hidroxitolueno-2-sulfonamida	82 %	-
49	<i>N</i> -Hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida	42 %	68 %
50	5-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida	31 %	-
51	4-(Bencenosulfonil)- <i>N</i> -hidroxitolueno-2-sulfonamida	96 %	-
52	<i>N</i> -Hidroxi-3,4-dimetoxibencen-1-sulfonamida	11 %	-
53	<i>N</i> -Hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbencen-1-sulfonamida	70 %	-
54	<i>N</i> -Hidroxi-3,5-bis(trifluorometil) bencen-1-sulfonamida	2 %	-
55	4-cloro-3-(hidroxisulfamoyl) benzoato de metilo	87 %	-
56	2-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-5-metilbencen-1-sulfonamida	72 %	78 %
58	2-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-carbonil]bencen-1-sulfonamida	92 %	-
59	4-Cloro-3-(hidroxisulfamoyl)- <i>N</i> -(2-metoxietil)- <i>N</i> -metilbenzamida	82 %	-
60	Ácido 2-Hidroxi-5-(hidroxisulfamoyl) benzoico	9 %	-
61	<i>N</i> -Hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida	11 %	-
62	2-Cloro- <i>N</i> ,4-dihydroxibencen-1-sulfonamida	28 %	-
64	4-Cloro-2-hidroxi-5-(hidroxisulfamoyl)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	36 %	-
65	5-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	71 %	-
66	2-Cloro- <i>N</i> ,5-dihydroxibencen-1-sulfonamida	80 %	-
67	5-Bromo- <i>N</i> -hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	59 %	-
68	2-Cloro- <i>N</i> -hidroxi-5-(metoximetil) bencen-1-sulfonamida	86 %	-
69	5-(hidroxisulfamoyl) furan-2-carboxilato de metilo	100 %	-

(continuación)

n.º de Compuesto	Compuesto	Rendimiento de N ₂ O Relativo (90 minutos de incubación)	Rendimiento N ₂ O Relativo (360 minutos de incubación)
70	<i>N</i> -Hidroxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida	6 %	-
72	2-(Etanosulfonil)- <i>N</i> -hidroxibencen-1-sulfonamida	97 %	-
73	<i>N</i> -Hidroxi-2-(propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonamida	97 %	-
74	4-Acetyl- <i>N</i> -hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida	17 %	-
75	5-(hidroxisulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	4 %	-
76	<i>N</i> -[5-(Hidroxisulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida	76 %	-
77	<i>N</i> -Hidroxi-2,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)furan-3-sulfonamida	14 %	-
78	Etil 5-(hidroxisulfamoil) furan-3-carboxilato de	86 %	-
83	<i>N</i> -Hidroxifuran-2-sulfonamida	42 %	86 %
84	<i>N</i> -Hidroxi-5-metiltiofen-2-sulfonamida	52 %	67 %
85	<i>N</i> -Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	33,5 %	-
87	3-Cloro-4-fluoro- <i>N</i> -hidroxibencen-1-sulfonamida	53 %	79 %
88	1- <i>N,N</i> -Dihidroxibencen-1,3-disulfonamida	53 %	100 %
90	5-Fluoro- <i>N</i> -hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	90 %	-
92	<i>N</i> -Hidroxi-3-(trifluorometoxi) bencen-1-sulfonamida	59 %	-
93	<i>N</i> -Hidroxi-4-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida	86 %	-

Para los compuestos de la fórmula (99), las determinaciones son como se describen arriba excepto las muestras activadas por enzima también se preparan como sigue: (i) pesar exactamente 50 mg de esterasa de hígado porcino (PLE, E3019-20KU, en bruto, Sigma-Aldrich) en un vial de espacio de cabeza de 20 ml; (ii) usando una autropipeta, 5 ml de PBS anhídrido purgado con argón se agrega para formar una solución de reserva PLE; (iii) el vial se tapa y agita para asegurar la disolución completa durante la observación visual; (iv) las muestras de donadores de nitroxilo se preparan como se describen arriba excepto que 4,75 ml de PBS se agrega en lugar de 5 ml; y (v) usando una autropipeta, los viales de 20 ml luego se cargan con 250 µml de solución de reserva PLE antes de la adición de la muestra. La secuencia para autoinyección es como sigue: replicado en blanco 1, replicado en blanco 2, replicado

estándar de N₂O 1, replicado estándar de N₂O 2, replicado estándar de CXL-1020 1, replicado estándar de CXL-1020 2, muestra 1 (sin PLE) replicado 1, muestra 1 (sin PLE) replicado 2, muestra 1 (con PLE) replicado 1, muestra 1 (con PLE) replicado 2, muestra 2 (sin PLE) replicado 1, muestra 2 (sin PLE) replicado 2, muestra 2 (con PLE) replicado 1, muestra 2 (con PLE) replicado 2, etc., concluyendo con replicado estándar de N₂O 3, y replicado estándar de N₂O₄.

Otro procedimiento para determinar las cantidades relativas de N₂O liberadas de los compuestos de la descripción es como sigue. GC se realiza sobre un instrumento Varian CP-3800 equipado con un inyector manual 1041, detector de captura de electrón, y una columna capilar de tamiz molecular 5Å de 25 m. Se usar nitrógeno grado 5,0 como tanto el gas portador (8 ml/min) y de fabricación (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. Todas las inyecciones de gas se hacen usando una jeringa hermética al gas 100 µl con una muestra segura. Las muestras se preparan en 15 ml de viales de espacio de cabeza ámbar con volúmenes pre-medidos para uniformidad de muestra (rangos de volumen del vial actual desde 15,19 hasta 15,20 ml). Los viales se cargan con 5 ml de PBS que contiene anhídrido pentaacético de dietilentriamina (DTPA), purgado con argón, y sellado con un septo de hule. Los viales se equilibran durante al menos 10 minutos a 37 °C en un calentador de bloque seco. Una solución de reserva 10 mM de AS se prepara en hidróxido de sodio 10 mM, y las soluciones de los donadores de nitroxilo se preparan en ya sea acetonitrilo o metanol y se usan inmediatamente después de la preparación. De estas soluciones de reserva, 50 µl se introduce en viales de espacio de cabeza equilibrados térmicamente individuales usando una jeringa hermética al gas 100 µl con una muestra segura para proporcionar concentraciones de sustrato finales de 0,1 mM. Los sustratos luego se incuban durante 90 minutos o 360 minutos. El espacio de cabeza (60 µl) luego se coloca en muestra e inyecta cinco veces sucesivas en el aparato GC usando la jeringa hermética al gas con una muestra segura. Este procedimiento se repite para dos o más viales por donador.

5.2 Ejemplo 2: Estabilidad *In Vitro* de Donadores de Nitroxilo en Plasma

Ciertos compuestos de las Tablas 1 y 2 y CXL-1020 se probaron por su estabilidad en solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) y plasma. El sistema del ensayo comprende (i) PBS, o plasma de rata, perro o humano (al menos 3 donadores, macho, agrupados) en pH 7,4, y (ii) para pruebas conducidas en plasma, un anticoagulante (heparina de sodio o citrato de sodio). Cada compuesto de prueba (5 μ M) se incubó en PBS o plasma a 37 °C en un THERMOMIXER® con agitación. Tres muestras ($n=3$) se tomaron en cada uno de los siete puntos de tiempo de muestra: 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 1 % y un estándar interno para terminar la reacción. El análisis AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS de los compuestos de prueba se realizó sin una curva estándar. Las vidas medias ($T_{1/2}$) de los compuestos de prueba se determinaron de las gráficas de los valores restantes en porcentaje usando la relación respuesta de área pico. Las vidas medias determinadas se proporcionan en la Tabla 4. Para los compuestos probados múltiples veces, el valor proporcionado en la Tabla representa un promedio de los ensayos replicados.

15

Tabla 4. Vidas medias ($T_{1/2}$) de donadores de nitroxilo

n.º de Compuesto	Compuesto	$T_{1/2}$ (minutos) PBS	$T_{1/2}$ (minutos) Rata	$T_{1/2}$ (minutos) Perro	$T_{1/2}$ (minutos) Humano
CXL-1020	N-Hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida	2			2
1	N-Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida	68	40	25	65
2	N-Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida	50	20	33	37
3	N-Hidroxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	98	37	38	71
4	N-Hidroxi-1-benzofuran-7 sulfonamida	149			
5	4-(Hidroxisulfamoil)-N-(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida	136	104	28	24
7	N-Hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida	224		56	
8	N-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonamida	42		27	
9	1-Acetyl-5-bromo-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	2	>360		
10	2-Cloro-N-hidroxi-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonamida	5			
11	1-Acetyl-5-cloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida	5	<5		
12	4,5-Dicloro-N-hidroxítiofen-2-sulfonamida	20			
13	N-Hidroxi-6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonamida	42			
14	2-Fluoro-N-hidroxi-4-metilbencen-1-sulfonamida	75	13		
15	N-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida	63			
16	N-Hidroxi-4-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida	20			
17	5-Bromo-N-hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida	59	>360		
18	4-Cloro-N-hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida	56	>360		
19	N,N-Dietil-5-(hidroxisulfamoil)tiofen-2-carboxamida	44			
20	5-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	25	7		
21	N-Hidroxi-5-(morfolin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida	39	36		
22	5-(Hidroxisulfamoil)-N-(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida	33	23		
23	N-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida	66			
24	N-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida	37	14		

(continuación)

n.º de Compuesto	Compuesto	T _½ (minutos) PBS	T _½ (minutos) Rata	T _½ (minutos) Perro	T _½ (minutos) Humano
25	N-Hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida	86			
26	N-Hidroxipiridina-3-sulfonamida	53	29		45
27	N-Hidroxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	225	75		99
28	N-Hidroxi-5-(morfolin-4-carbonil)tiofen-3-sulfonamida	136			
30	5-Cloro-N-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	385			
31	N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida	745			
32	N-Hidroxipiridin-2-sulfonamida	61	32		
35	N-Hidroxi-4-(morfolin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida	58	19		
39	4-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	30	29		
47	5-Cloro-N-hidroxi-4-nitrotiofen-2-sulfonamida	11	<5		
49	N-Hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida	87	13		
51	4-(Bencenosulfonil)-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida	15	7		
56	2-Fluoro-N-hidroxi-5-metilbencen-1-sulfonamida	34	8		
83	N-Hidroxifuran-2-sulfonamida	37	43	38	16
84	N-Hidroxi-5-metiltiofen-2-sulfonamida	125	65	55	60
85	N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	59		72	
86	5-Cloro-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida	38		12	18
87	3-Cloro-4-fluoro-N-hidroxibencen-1-sulfonamida	101	49	24	
88	1-N,3-N-Dihidroxibencen-1,3-disulfonamida	38		16	
89	3-Bromo-N-hidroxibencen-1-sulfonamida	76	38,4	34	
90	5-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida	25,1	6,8	21	
91	N-Hidroxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	211	176	54,4	
92	N-Hidroxi-3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonamida	58	35	19	40
92	N-Hidroxi-3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonamida	57,9	35,1	18,5	
93	N-Hidroxi-4-metanosulfonil bencen-1-sulfonamida	68	38		35
95	3,4-Dicloro-N-hidroxibencen-1-sulfonamida	>360	>360		
95	3,4-Dicloro-N-hidroxibencen-1-sulfonamida	>360	>360		

Para medir las vidas medias de un compuesto de la fórmula (99), una solución de reserva de esterasa de hígado de cerdo (PLE) se agrega a la PBS o plasma antes de la adición del compuesto.

5

5.3. Ejemplo 3: Eficacia hemodinámica de donadores de nitroxilo en Caninos Normales y con Insuficiencia Cardiaca (Modelo de Taquicardia-Estimulación)

5.3.1. Materiales y Métodos

10

Los efectos cardiovasculares de donadores de nitroxilo se examinaron por medio de análisis de la curva del volumen

de la presión (PV) (rizos) en perros beagle restringidos con cabestrillo, conscientes. A los animales se permitió libre acceso al agua para beber y una dieta canina comercial bajo condiciones de laboratorio estándares. La luz fluorescentes se proporcionó por medio de un temporizador automático durante aproximadamente 12 horas por día. En ocasiones, el ciclo oscuro se interrumpió intermitentemente debido a las actividades relacionadas con el estudio.

- 5 La temperatura y humedad se monitorearon y registraron diariamente y se mantuvieron a la extensión máxima posible entre 17,77 °C y 28,88 °C (64 °F y 84 °F) y 30 % hasta 70 %, respectivamente. Los perros se aclimataron durante un periodo de al menos 1 semana antes de la cirugía. Después de la cirugía y recuperación los animales se aclimataron para restricción con cabestrillo durante un periodo de hasta 4,5 horas. Los animales se alimentaron durante la noche antes de la cirugía.

10 *Procedimiento Quirúrgico*

Anestesia

- 15 Un catéter venoso permanente se colocó en la vena periférica (por ejemplo, cefálica) para administración de anestésico. La anestesia general se indujo intravenosamente (bolo) con buprenorfina (alrededor de 0,015 mg/kg) seguido por un bolo intravenoso de propofol (alrededor de 6 mg/kg). Adicionalmente, un antibiótico profiláctico (cefazolina 20 hasta 50 mg/kg por medio de *i.v.*) se dio durante la inducción. Un tubo traqueal esposado se colocó y usó para ventilar mecánicamente los pulmones con O₂ al 100 % por medio de un ventilador para animal en ciclo por volumen (alrededor de 12 respiraciones/minuto con un volumen respiratorio de alrededor de 12,5 ml/kg) con objeto de sostener valores PaCO₂ dentro del rango fisiológico. La anestesia se mantuvo con isoflurano inhalado (1 % hasta 3 %).

Instrumentación Cardiovascular

- 25 Una vez que un plano estable (quirúrgico) de anestesia ha sido establecido, una toracotomía izquierda se realizó (bajo condiciones asépticas estrictas) y cada animal fue instrumentado crónicamente con cristales de sono-micrometría proporcionando dimensiones/volumen del ventricular izquierdo (LV). Adicionalmente, un catéter llenado con fluido y un monómetro en estado sólido se colocaron en el ventrículo izquierdo para monitoreo de presión. Un catéter llenado con fluido se colocó en el ventrículo derecho (RV) y la aorta (Ao) para administración del artículo de prueba/monitoreo de presión. Un oclusor hidráulico (In-Vivo Metrics) se colocó/aseguró alrededor de la vena cava inferior (IVC), con objeto de permitir su constricción controlada para la generación de curvas de volumen-presión LV durante autoregulación heterométrica. Los catéteres/cables se excavaron asépticamente y externalizaron entre las escápulas. Durante el curso del estudio, los catéteres llenados con fluido fueron regularmente (al menos una vez por semana) mojados con una solución asegurada con objeto de prevenir tanto la coagulación como el crecimiento bacteriano (2-3 ml de solución de Tauolidina-Citrato, TCS-04; Access Technologies).

Implantación del Marcapasos

- 40 Después de la instrumentación cardiovascular, la vena yugular derecha se expuso cuidadosamente y canuló con un cable de estimulación/catéter bipolar (CAPSUREFIX® Novus; Medtronic). Bajo guía fluoroscópica, este cable de estimulación se adelantó normógrado en el ventrículo derecho y fijo activamente (atornillado) al endocardio apical. El extremo próximo del cable se aseguró al dispositivo de estimulación (Kappa 900; Medtronic). Posteriormente, el marcapasos se colocó/aseguró en una bolsa subcutánea en el cuello.

- 45 Considerando que el corazón se expuso por medio de una toracotomía, un cable de estimulación bipolar se aseguró en el miocardio medio ventricular derecho. Este cable de estimulación se excavó/externalizó entre las escápulas, y usó en conjunto con un generador/marcapasos de impulso externo. El marcapasos endocardial implantado se usó como un respaldo para el marcapasos externo/epicardiaco.

50 *Recuperación*

- 55 Antes del cierre del pecho de la toracotomía, un tubo en el pecho se colocó para drenaje de cualquier fluido y/o gas que se acumule del procedimiento quirúrgico. El tubo se aspiró dos veces diariamente hasta que la cantidad de fluido removido fue menor de 35 ml por aspiración en un periodo de aproximadamente 24 horas. El tubo en el pecho luego se removió.

- 60 Todos los animales se les administró un antibiótico profiláctico (cefazolina 20 hasta 50 mg/kg por medio de *i.v.*) y medicamento para el dolor (meloxicam en alrededor de 0,2 mg/kg por medio de *i.v.*). Si es necesario, un analgésico adicional también se administró el cual incluye un parche de fentanilo (25 hasta 50 mcg/hora). Todas las incisiones quirúrgicas se cerraron en capas; la musculatura subyacente se cerró con suturas absorbibles y la piel se cerró con grapas.

- 65 Después de la cirugía, los animales se permitieron recuperarse durante al menos 14 días. Se administró cefalexina (20 hasta 50 mg/kg) oralmente BID durante al menos 7 días y meloxicam (0,1 mg/kg) se administró SID oralmente o subcutáneamente durante al menos 2 días después de la cirugía. A lo largo de la fase de recuperación, los animales se observaron diariamente para signos de rutina de recuperación y los sitios de la herida se observaron para cualquiera

de los signos de infecciones potenciales. Los animales que experimentan dolor, sufrimiento y/o infecciones fueron puestos a la atención del veterinario que atiende y el director de estudio. Las grapas de incisión en la piel no se removieron durante al menos 7 días después de la cirugía.

5 Inducción de Insuficiencia Cardiaca

Después de una recuperación de la cirugía y/o periodo de lavado suficiente de dosificación con un donador de nitroxilo, los animales se sometieron a un protocolo de estimulación de sobrecarga de 3 semanas (210 ppm) dirigido para disparar la disfunción/remodelación ventricular izquierdo consistente con el síndrome de insuficiencia cardiaca. En 10 corto, por medio del cable ventricular derecho/marca pasos implantado, los ventrículos estuvieron de forma asíncrona y continuamente se estimulan en 210 latidos por minuto (bpm). La remodelación ventricular izquierda (e inducción de insuficiencia cardiaca) se confirmaron por tanto cambios ecocardiográficos (por ejemplo, fracción de expulsión EF disminuye desde alrededor de 60 % hasta un objetivo de alrededor de 35 %, dilatación LV ventricular izquierda) como 15 neuro-humoral (por ejemplo, elevación del péptido natriurético pro-cerebro de terminal N (NT proBNP) hasta mayor que 1800 pN/l de una línea base de alrededor de 300 pN/l) después de aproximadamente 3 semanas de estimulación. Las ecocardiográficas y muestras de sangre se recolectaron en ausencia de la estimulación (durante al menos 15 min).

5.3.2 Resultados

20 Evaluaciones de Eficacia Hemodinámica

Los animales (normales o con insuficiencia cardiaca) se estudiaron durante el tratamiento con tanto vehículo (control) como un donador de nitroxilo (ya sea CXL-1020 o un compuesto de la fórmula (1), (2) (83), (84) o (85)). En cada 25 periodo de dosificación, los animales restringidos por honda consistentes se monitorearon continuamente durante hasta dos hasta tres horas. Después de la estabilización hemodinámica, la infusión del vehículo se inició. Poco tiempo después de eso, la pre-carga ventricular izquierda se redujo agudamente por medio de oclusiones breves de la vena cava (*por medio* de inflamación transitoria del oclusor de recipiente) con objeto de generar una familia de curvas/rizos de volumen-presión; hasta tres oclusiones se realizaron, permitiendo recuperación hemodinámica entre las pruebas. 30 La infusión del vehículo se continuó y después de 30 min otro conjunto (línea base) de los datos hemodinámicos se recolectaron. Después de la recolección de los datos hemodinámicos de línea base, la infusión del compuesto del donador de nitroxilo que se prueba se inició y los parámetros hemodinámicos/funcionales de tipo se obtuvieron/realizaron en hasta cuatro (4) puntos de tiempo seleccionados de lo siguiente: en 30, 60, 90, 120, y 180 35 minutos después del comienzo de la infusión del compuesto de prueba/vehículo. Para el grupo de tratamiento de tiempo-control o placebo, cada animal se le administró una infusión de un placebo apropiado durante hasta 180 minutos. En todos los casos, el compuesto de prueba se suministró en una tasa de infusión intravenosa constante de 1 ml/kg/h y se comparó en un equivalente molar o aproximados dos tercios de una tasa de dosis equivalente.

40 Los datos de volumen y presión ventricular izquierda resultantes se analizaron con objeto de generar relaciones que representan el estado energético y contráctil del miocardio. La presión arterial sistólica (SAP), presión arterial diastólica (DAP), y presión arterial media (MAP) se recolectaron. Los índices geométricos y/o mecánicos ventriculares de la izquierda se obtuvieron de la presión (ESP, EDP, dP/dt max/min, tiempo constante de relajación-tau [con base en la descomposición mono-exponencial con asíntota no en cero]) y volumen (volumen sistólico final (ESV), volumen diastólico final (EDV), señal de volumen sistólico (SV)). Además, las siguientes mediciones fueron del tipo de los datos 45 de volumen-presión ventricular izquierda (rizos PV) generados durante períodos breves de reducción de precarga: área del volumen de presión (PVA) y trabajo sistólico (SW), relaciones del volumen de presión diastólicos finales (EDPVR) y sistólicos finales (ESPVR), y relación de volumen sistólico y presión sistólica final (elastancia arterial (Ea)). Los datos representativos obtenidos de estudios en perros normales y perros con insuficiencia cardiaca se muestran en la Tabla 5 y Tabla 6. Los datos representativos para perros con insuficiencia cardiaca también se muestran en la 50 FIG. 1. Una disminución de SVR (resistencia vascular sistémica) se correlaciona con la vasodilatación.

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos para donadores de nitroxilo en Caninos Normales (% de cambio de la línea base)

	Compuesto					
	Control	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
Tasa de dosis (µmol/kg/min)	0	100	50	100	65	77
Número de animales	3	6	8	4	4	4
H	-2,21 ± 1,51	6,71 ± 4,72	-4 ± 2	-6,17 ± 5,58	2,89 ± 2,94	4,31 ± 2,98
ESP	-1,8 ± 0,58	-17,79 ± 3,09	-18 ± 2	-15,22 ± 2,39	-21,99 ± 3,32	-16,85 ± 2,33
EDV	2,62 ± 0,42	-20,51 ± 7,63	-6 ± 2	-17,41 ± 1,58	-16,88 ± 1,69	-10,99 ± 2,33
Tau	11,14 ± 1,15	-6,58 ± 4,53	-6 ± 1	-6,40 ± 7,11	-10,10 ± 1,56	-9,60 ± 6,06
SW	-2,80 ± 1,26	-13,96 ± 5,51	-11 ± 4	-17,56 ± 2,66	-19,18 ± 6,70	-13,98 ± 1,14
ESPVR	-3,20 ± 1,15	28,25 ± 8,69	19 ± 1	25,87 ± 5,04	29,33 ± 8,36	50,71 ± 8,14
PRSW	-0,78 ± 0,38	12,60 ± 2,96	12 ± 1	12,88 ± 1,12	19,79 ± 3,39	17,70 ± 2,35

(continuación)

	Control	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
Abreviaturas:						
H: Ritmo cardiaco. H incrementado, ya sea debido a la respuesta de reflejo para la presión sanguínea baja o debido a un efecto de fármaco primario sobre el corazón, que es malo.						
ESP: Presión sistólica final - similar a MAP bajo.						
EDP o LVEDP: Presión diastólica final (ventricular izquierda). Correlación con presiones pulmonares. Una disminución indica una reducción de congestión pulmonar (un objetivo clave de la terapia de insuficiencia cardiaca aguda).						
Tau: Un índice de lusitropía, o relajación del corazón durante el diástole. La disminución es positiva e indica realización diastólica mejorada.						
SW: Trabajo sistólico. Medición de lo mucho que el trabajo del corazón ejerce para crear una cantidad dada de flujo hacia adelante.						
ESPRV: Relación del volumen de presión sistólica final. Una medición de inotropia/contractilidad (un objetivo clave de terapia de insuficiencia cardiaca aguda). Los incrementos indican eficiencia y desempeño cardíaco mejorado.						
PRSW: Trabajo sistólico reclutable precargado - similar a ESPRV de arriba.						
SV: Volumen sistólico. La cantidad de sangre ejercida del ventrículo izquierdo con cada latido del corazón. Un inóptero deberá incrementar esto, dando condiciones de carga idénticas.						
MAP o MBP: Presión arterial media o presión sanguínea media. Gotas pequeñas son positivas y la evidencia de vasodilatación.						
EDV o LVEDV: Volumen diastólico final (ventricular izquierda). Índice del grado de llenado en diástole. Una disminución indica una reducción en sobrecarga de volumen						

Tabla 6. Parámetros Hemodinámicos para Donadores de Nitroxilo en Caninos con Insuficiencia Cardiaca (% de Cambio de la Línea Base)

Compuesto	Control	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
Tasa de dosis ($\mu\text{mol/kg/min}$)	0	100	75	100	65	77
Número de animales	3	6	6	4	4	4
ESP	$3,89 \pm 2,11$	$-14,78 \pm 3,24$	-17 ± 1	$-13,83 \pm 3,30$	$-18,52 \pm 2,59$	$-13,72 \pm 2,83$
H	$-5,08 \pm 5,83$	$-0,23 \pm 2,25$	-6 ± 2	$-1,36 \pm 2,06$	$0,05 \pm 1,25$	$3,72 \pm 2,45$
EDV	$0,86 \pm 0,86$	$-12,03 \pm 3,72$	-9 ± 2	$-3,26 \pm 1,05$	$-4,91 \pm 0,57$	$-13,43 \pm 4,63$
SW	$1,83 \pm 1,87$	$-12,01 \pm 4,24$	10 ± 5	$-9,41 \pm 2,84$	$-9,63 \pm 1,70$	$-5,96 \pm 1,58$
Tau	$4,05 \pm 4,72$	$-17,27 \pm 1,39$	-16 ± 4	$-12,51 \pm 2,72$	$-18,32 \pm 3,06$	$15,61 \pm 1,58$
ESPRV	$-3,14 \pm 0,87$	$45,42 \pm 16,48$	29 ± 1	$22,84 \pm 5,69$	$38,06 \pm 8,79$	$51,01 \pm 5,85$
PRSW	$-0,88 \pm 0,68$	$21,97 \pm 3,79$	22 ± 1	$17,91 \pm 1,47$	$14,90 \pm 2,27$	$25,03 \pm 2,52$
	Abreviaturas: H, ritmo cardiaco; ESP, presión sistólica final; EDV, volumen diastólico final; Tau, constante de tiempo para la relajación; SW, trabajo sistólico; ESPRV, relación del volumen de presión sistólica final; PRSW, trabajo sistólico reclutable precargado.					

5

Los resultados, por ejemplo, en la FIG. 1, demuestran que los compuestos de las fórmulas (1), (2), (83), (84) y (85) tienen actividad hemodinámica comparable con CXL-1020 en tanto modelos caninos normales como deficientes.

5.4 Estudios toxicológicos con donadores de nitroxilo

10

5.4.1 Ejemplo 4: Pruebas *In Vivo* con CXL-1020

15

Durante las pruebas *in vivo* del donador de nitroxilo CXL-1020 (*N*-hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida), se condujo un estudio de 14 días para evaluar la tolerancia en perros tratados con infusiones continuas de CXL-1020 en tasas de dosis de hasta 90 $\mu\text{g/kg/min}$. Este primer estudio encuentra que CXL-1020 se toleró cuando se administra a una tasa de dosis de 60 $\mu\text{g/kg/min}$. Inesperadamente, sin embargo,

20

los campos de patología clínica consistentes con un proceso de inflamación, como se refleja en cambios en los marcadores de patología clínica de inflamación, se observaron en la tasa de dosis 60 $\mu\text{g/kg/min}$. Para investigar además este efecto colateral indeseable, un inició un estudio de 14 días de seguimiento en perros. El estudio de seguimiento necesita ser terminado después de únicamente 4 días debido a la aparición de otros efectos colaterales

indeseables: la ocurrencia inesperada de hinchazón importante e inflamación en las extremidades posteriores de los perros donde los catéteres de infusión han sido implantados quirúrgicamente, los cuales ocasionalmente interfieren con la función de la extremidad normal; decoloración de la piel en la región inguinal; actividad disminuida; inapetencia; y en el grupo de dosificación más alta, piel fría al tocarla.

5 Para determinar la causa de la inflamación e hinchazón de las extremidades posteriores, una serie de estudios investigativos de infusión continua de 72 horas se condujeron durante los siguientes 6 meses. Los resultados de aquellos estudios muestran que CXL-1020, cuando se administra en una formulación de pH 4 de una relación molar 1:1 de CXL-1020:CAPTISOL®, diluido en una solución de dextrosa al 5 % en agua, provoca cambios en la patología clínica consistentes con un proceso inflamatorio en tasas de dosis mayores que o igual a 0,03 µg/kg/min en perros. La inflamación vascular se observó alrededor del sitio de la inserción del catéter en la vena femoral (15 cm en dirección ascendente de la punta del catéter), en la punta del catéter, y en dirección descendente de la punta del catéter. El primer sitio de inflamación, el sitio de inserción del catéter, provoca la hinchazón de las extremidades posteriores del perro y la inflamación observada en el estudio de seguimiento terminado temprano. El incremento del pH infundido desde 4 hasta 6 inflamación disminuida, mejora el perfil inflamatorio por aproximadamente 3 veces (ver FIG. 4). Sin embargo, los efectos colaterales indeseables importantes todavía se demostraron cuando CXL-1020 se administró en tasas de dosis mayores que o iguales a 3 µg/kg/min en los perros.

20 Para evitar los efectos colaterales asociados al sitio de inserción del catéter y para evaluar si la inflamación vascular fue debido al diseño del catéter implantado, se condujo un estudio de infusión continuo de 24 horas en perros usando un catéter percutáneo colocado en una vena periférica (cefálica). Después de 6 horas de infusión, se observó el edema importante en la extremidad anterior superior, en dirección descendente de la punta del catéter. Después de 24 horas de infusión, se detectaron cambios de patología clínica similares a aquellos observados en estudios previos usando un catéter central implantado. También detectada fue la patología microscópica que demuestra una tromboflebitis severa en la punta del catéter y progresando con un gradiente para disminuir la severidad en dirección descendente de la punta del catéter.

30 Para determinar si una flebitis local debería ocurrir en humanos en la dosificación de duración más larga, un estudio de duración más largo se condujo en voluntarios saludables. El estudio de duración más largo incluye un estudio de escala de dosis en el cual los cohortes de 10 voluntarios fueron para administrarse secuencialmente una infusión continua de 24 horas de CXL-1020 en tasa de dosis de 10, 20, y 30 µg/kg/min con una evaluación de seguridad entre cada cohorte. Cada cohorte consiste de tratamiento de 2 placebo y 8 activos con una par de centinela de 1 activo y 1 placebo seguido por el grupo principal de tratamientos de 1 placebo y 7 activo. La infusión fue por medio de un catéter percutáneo insertado en una vena del antebrazo. El catéter se intercambió para la extremidad contralateral después de 12 horas de infusión. La tasa de dosis de 10 µg/kg/min durante 24 horas se encontró para ser bien tolerado. En el segundo cohorte, administra una dosis de 20 µg/kg/min durante 24 horas, no hubo hallazgos adversos en 2 voluntarios tratados con placebo pero hubo hallazgos medios (ya sea señales clínicas y/o cambios en la patología clínica) en todos los 8 sujetos consistentes con flebitis del sitio de infusión. Con base en estos resultados, el estudio de seguridad de duración más largo se detuvo.

40 40 Los estudios exploratorios se continuaron para determinar la causa de los efectos colaterales indeseados de CXL-1020 en las dosis superiores, pero todavía clínicamente deseables. Los estudios conducidos con el subproducto de CXL-1020, la porción que permanece después de la donación de nitroxilo, fue negativa, indicando que los efectos del CXL-1020 fueron atribuibles para ya sea el compuesto precursor, CXL-1020, o para el HNO producido del mismo. Los estudios se condujeron con donadores de nitroxilo alternativos que estuvieron estructuralmente no relacionados con CXL-1020 pero tienen vidas medias similares para la donación de nitroxilo (vidas medias de alrededor de 2 minutos). En todos los casos, los efectos colaterales vasculares locales en la punta del catéter se observaron. Estos resultados sugieren que la inflamación se provocó por nitroxilo que se liberó rápidamente de los donadores de nitroxilo de vida media corta.

50 **5.4.2 Ejemplo 5: Donadores de Nitroxilo Tipo N-Hidroxisulfonamida de Vida Media más Larga Tienen un Perfil Toxicológico Mejorado con Relación a CXL-1020**

55 Los estudios se condujeron en perros beagle macho y hembra. A los animales se les permitió el libre acceso al agua para beber y una dieta canina comercial bajo condiciones de laboratorio estándares. Los animales se alimentaron antes de las recolecciones de muestra de sangre cuando se indica por el protocolo del estudio. Se proporcionó luz fluorescente por medio de un temporizador automático durante aproximadamente 12 horas por día. En ocasiones, el ciclo de oscuridad se interrumpió intermitentemente debido a las actividades relacionadas con el estudio. La temperatura y humedad se monitorearon y registraron diariamente y se mantuvieron a la extensión máxima posible entre 17,77 °C hasta 28,88 °C (64 °F hasta 84 °F) y 30 % hasta 70 %, respectivamente. Los perros se aclimataron durante un periodo de al menos 1 semana. Durante este periodo, los animales se pesaron semanalmente y observaron con respecto a la salud general y cualquiera de las señales de la enfermedad. Los animales se aclimataron al portar una chaqueta durante al menos tres días antes de la administración de dosis. Adicionalmente, los animales también se aclimataron para portar un collar Elizabethan (collar e) durante la aclimatación de la chaqueta.

Procedimiento Quirúrgico y Procedimiento de Dosificación

Los animales se les colocó el catéter el día antes de la administración de la dosis. Un catéter percutáneo se colocó (usando técnica aséptica y vendaje estéril) en la vena cefálica distal hasta el codo. Los animales se movieron libre en sus jaulas durante la administración de la dosis de infusión continua. Para facilitar la administración de dosis de infusión continua, el catéter periférico se unió a un conjunto de extensión enrutado debajo de una chaqueta canina y luego se unió a un sistema de infusión de sujeción. Para prevenir los animales de acceder/remover el catéter percutáneo colocado periféricamente, el sitio de cateterización se vendó usando Vet Wrap y un collar e se colocó en los animales durante la duración del tratamiento (*es decir*, el periodo cateterizado). Durante el periodo de pretratamiento, el catéter venoso se infundió continuamente a una tasa de aproximadamente 2-4 ml/h con cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, USP (solución salina) para mantener la permeabilidad del catéter. Antes de la dosificación, el sistema de infusión se prerrellenó (infusión por bolo lenta) con la solución de dosificación respectiva para asegurar que la dosificación comenzó tan pronto como se inició la bomba de infusión. La línea de infusión se conectó a un reservorio que contiene el compuesto de control o prueba y la infusión se inició. Las composiciones de prueba se infusionaron continuamente, a una tasa de infusión constante predeterminada (1 o 2 ml/kg/h), durante 24 horas y se compararon en tasas de dosis equivalentes molar.

Observaciones clínicas, Patología Clínica, y Patología Microscópica

Un examen clínico detallado de cada animal se realizó dos veces diario y las mediciones de temperatura corporal y muestras de sangre para patología clínica se recolectaron de todos los pre-dosis de los animales y 6 horas, 12 horas, 24 horas y 72 horas después de iniciar la infusión de la composición. Al término del estudio, todos los animales se les aplicó la eutanasia en su necropsia programada y las examinaciones de necropsia completos se realizaron. Los tejidos seleccionados se recolectaron, fijaron y almacenaron para examinación microscópica futura potencial. La vena cefálica que contiene el catéter de infusión se disecó intacto junto con la vena braquial y examinó a lo largo de su longitud completa. La ubicación de la punta del catéter se marcó como el espécimen no fijado. Después de la fijación, el espécimen se recortó y procesó para deslizarse para proporcionar secciones histológicas transversas que representan la punta del catéter y que rodea los tejidos tanto próximos como distales para la punta del catéter (*es decir*, 1 cm distal a la punta del catéter, en la punta del catéter, y 1, 5, 10, 15, y 20 cm próximos a la punta del catéter). Con relación a la punta del catéter, “próximo” se define como más cerca del corazón y “distal” se definió como además del corazón.

Evaluación de Seguridad

Los cambios de patología clínica consistentes con un síndrome inflamatorio se observaron en algunas tasas de dosis de los compuestos de las fórmulas (1), (2) (83), (84), (85), (86) y CXL-1020. Cada compuesto se formuló con CAPTISOL® (7 % p/v) en agua estéril a un pH de 4. Los biomarcadores más sensibles de la inflamación fueron: (1) conteo de glóbulos blancos (WBC, obtenidos como (número de glóbulos blancos)/μl al multiplicar los valores en la porción más a la derecha de la FIG. 2 por 103), (2) concentración de fibrinógeno (dado en mg/dl en la porción más a la derecha de la FIG. 2), y (3) concentración de proteína reactiva C (CRP) (dada en mg/l en la porción más a la derecha de la FIG. 2). La severidad de los cambios fue dependiente de la identidad del compuesto y la tasa de dosis en la cual el compuesto se administró (FIG. 2). En la FIG. 2, un registro en el rango desde 0 (severidad baja) hasta 2 (severidad alta) se asignó a cada uno de estos biomarcadores de inflamación de acuerdo con la porción más a la derecha de tal figura. Un registro acumulativo se calculó de la suma de estos registros del marcador. Los NOAELs, determinados con base en estos marcadores de patología clínica y expresados en tasas de dosis equivalentes molares (μg/kg/min) para CXL-1020, se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7. Niveles del Efecto Adverso No Observados (NOAEL) de Donadores de Nitroxilo

Compuesto	NOAEL (μg/kg/min) (actual)
N-Hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (CXL-1020)	< 0,03
N-Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)	> 20
N-Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (2)	3
N-Hidroxifuran-2-sulfonamida (83)	3
N-Hidroxi-5-metiltiofen-2-sulfonamida (84)	10
N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)	3
5-Cloro-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida (86)	3

Para CXL-1020, las elevaciones importantes en WBC, fibrinógeno y CRP se observaron, aún en concentraciones tan bajas como 0,03 μg/kg/min. Los compuestos de vida media más larga de las fórmulas (1), (2) (83), (84), (85) y (86) todos tienen un NOAEL en dosis significativamente superiores que aquellos de CXL-1020. El compuesto de la fórmula (1) tiene el perfil toxicológico más favorable, no mostrando efectos adversos en dosis al menos tan altas como 20 μg/kg/min. Esto representa una mejor mayor que 660 veces del compuesto de la fórmula (1) con relación a CXL-1020.

Colectivamente, estos hallazgos sugieren que la infusión CXL-1020 provoca un síndrome inflamatorio, el cual se reduce sustancialmente con los donadores de nitroxilo de vida media más largos de la descripción.

Los hallazgos sugieren que la toxicidad vascular asociada a CXL-1020 en la punta del catéter, en dirección

- descendente de la punta del catéter y en ciertas circunstancias, en dirección ascendente de la punta del catéter, fueron debido a inflamación local provocada por liberación de nitroxilo. Por otra parte, se postuló que la inflamación puede mitigarse significativamente en estos sitios usando donadores de nitroxilo de vida media más larga. La confirmación de esto se obtuvo a través de la evaluación de los donadores de nitroxilo a través de la histopatología detallada de la vasculatura en el sitio de inserción de la vena femoral (15 cm distal a la punta del catéter), a lo largo del rastro del catéter para la punta del catéter, y pasa la punta en dirección descendente 20 cm. Los hallazgos de patología microscópica de edema, hemorragia, inflamación vascular y periinflamación vascular se determinaron en tasas de dosis particulares de los donadores de nitroxilo.
- La FIG. 3 representa un "mapa de calor" que muestra un registro compuesto de los hallazgos de patología microscópicos en los cuales la severidad de inflamación vascular, hemorragia, trombo y degeneración/regeneración vascular se registró en secciones de la vasculatura como se describe arriba. Los hallazgos de (1) edema, (2) inflamación vascular y perivascular, y (3) hemorragia se registraron (cada uno asigna un valor seleccionado de: 0 = dentro de los límites normales; 1 = mínimo; 2 = medio; 3 = moderado; 4 = severo) en secciones del recipiente que comienza en 1 cm de distal (en dirección ascendente) de la punta del catéter que progresó 20 cm próximos (en dirección descendente) de la punta del catéter. Un registro compuesto se calculó de la suma de estos registros de hallazgos. En la FIG. 3, los rangos de registro compuesto de histología acumulativos desde 0-2 (severidad baja) hasta 11-12 (severidad alta). La severidad de los cambios microscópicos y la distancia de la punta del catéter en los cuales se detectaron se observó para ser dependiente de la identidad del donador de nitroxilo y la tasa de dosis en la cual el donador de nitroxilo se administró. Los valores NOAEL determinados con base en estos marcados de patología microscópica para una serie de donadores de nitroxilo, expresados en tasas de dosis equivalentes molares ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para CXL-1020, se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8. Niveles del Efecto Adverso No Observado (NOAEL) de donadores de nitroxilo

Compuesto	NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (equivalente molar a CXL-1020)
N-Hidroxi-2-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (CXL-1020)	< 3
N-Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)	≥ 180
N-Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (2)	≥ 180
N-Hidroxifuran-2-sulfonamida (83)	≥ 90
N-Hidroxi-5-metiltiifen-2-sulfonamida (84)	≥ 60
N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)	≥ 180
5-Cloro-N-hidroxitiifen-2-sulfonamida (86)	≥ 180

- Los hallazgos presentados en la Tabla 8 que los donadores de nitroxilo de vida media más larga (por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (83), (84), (85) y (86)) tienen un perfil toxicológico sustancialmente mejorado con relación a CXL-1020. El perfil de efecto lateral en cualquier dosis disminuye en severidad como una función de distancia de la punta del catéter, y la severidad de los efectos colaterales vasculares disminuidos con dosis disminuida. Estos hallazgos confirman un margen de seguridad grande para los compuestos de las fórmulas los compuestos de las fórmulas (83), (84), (85) y (86), que pueden traducirse en un índice terapéutico sustancialmente mejorado en humanos, y pertinencia para administración intravenosa en tasas de dosificación y dosis terapéuticamente efectivas.

5.5 Ejemplo 6: Incrementar el pH Mejora el Perfil Toxicológico

- Tres donadores de nitroxilo (CXL-1020, compuesto (2), y compuesto (86)) se formularon a un pH de 4 y a un pH de 6 (en una solución amortiguadora de acetato de potasio) y los perfiles toxicológicos de las composiciones se evaluaron. Para las muestras a un pH de 4, las composiciones se prepararon al mezclar una relación molar 1:1 del donador de nitroxilo:CAPTISOL®, liofilizar la mezcla, luego diluir la mezcla liofilizada en D5W. Para muestras a un pH de 6, las composiciones se prepararon al mezclar una relación 1:1 del donador de nitroxilo:CAPTISOL®, liofilizar la mezclar, luego diluir la mezcla liofilizada en D5W con fosfato de potasio 5 mM. Los compuestos se infusiónaron a una tasa de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Como se muestra en la FIG. 4, incrementar el pH infusionado de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 mejora la toxicología de los tres compuestos.

5.6 Evaluación de la Estabilidad del Concentrado

5.6.1 Ejemplo 7: Compuesto de la fórmula (1)

- La estabilidad de los concentrados líquidos del compuesto de la fórmula (1) y CAPTISOL® se evaluó. Tres concentraciones del compuesto de la fórmula (1) se evaluaron: 21,2 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Las muestras se prepararon para las tres concentraciones objetivo en cuatro vehículos acuosos que comprenden diferentes porcentajes de CAPTISOL®, como se resume en la Tabla 9. Las cantidades apropiadas de sólido y vehículo se combinaron, y durante la varioosción completa, el pH de cada muestra se ajustó hasta 4,0 al agregar NaOH 1 N. Las muestras se prepararon en una escala de 1,5 ml. Las alícuotas se almacenaron a 2 °C-8 °C y 25 °C.

Tabla 9. Muestras Preparadas para Evaluación del Compuesto de la Estabilidad del Concentrado de la

Fórmula (1)		
n.º de muestra	Concentración del compuesto de la fórmula (1) (mg/ml)	% CAPTISOL® (p/v)
C1	21,2	0
C2		30
C3	50	0
C4		10
C5	100	20
C6		30
C7	100	0
C8		10
C9	100	20
C10		30

Durante la preparación y después de 1, 3, y 7 días de almacenamiento, las muestras se removieron de sus condiciones de temperatura respectivas y sus apariencias visuales se señalaron. Las muestras se analizaron por (Columna Fenilo

5 XBridge (Waters); detector de absorbancia UV en 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el pH de cada muestra se midió. Los resultados se resumen en la Tabla 10 y Tabla 11. Los valores de recuperación se normalizan para las concentraciones observadas a la derecha después de la preparación del concentrado ($t = 0$). La recuperación completa (dentro de la precisión del método) se logró en todas las muestras almacenadas a 2 °C-8 °C durante los 7 días pero no en todas las muestras almacenadas a 25 °C.

10 Correspondientemente, la disminución en pH e incremento en intensidad de color amarillo fueron menos pronunciadas en las muestras refrigeradas que en las muestras almacenadas a una temperatura de 25 °C. La recuperación completa se observó después de 7 días en las muestras 21,2 y 50 mg/ml preparadas en CAPTISOL® al 30 % y después de 3 días en las muestras 100 mg/ml preparadas en el mismo vehículo. La recuperación de mayor de 90 % también se observó después de tres días en la muestra 50 mg/ml preparada en el CAPTISOL® al 20 %. La estabilidad fue mayor en concentraciones inferiores, porcentajes superiores de CAPTISOL®, y temperatura inferior.

Tabla 10. Apariencia Visual de Muestras de Estabilidad del Concentrado

n.º de muestra	% de CAPTISOL® (p/v)	Concentración del compuesto de la fórmula (1) (mg/ml)	Temperatura de almacenamiento (°C)	Apariencia visual			
				t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21,2	2-8	A	A	A	A
			25		A	B	C
C2	30	21,2	2-8	A	A	A	A
			25		A	A	A
C3	0	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C4	10	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C5	20	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	C
C6	30	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	B
C7	0	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C8	10	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C9	20	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C10	30	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	C	C

A = transparente, incoloro

B = transparente, amarillo muy pálido

C = transparente, amarillo pálido

D = transparente, amarillo

Tabla 11. Resultados del Análisis de las Muestras de Estabilidad del Concentrado

n.º de muestra	% de CAPTISOL® (p/v)	Concentración del Compuesto de la Fórmula (1) (mg/ml)	Temp. de almacenamiento (°C)	Recuperado de t0, %	pH
C1	0	21,2	2-8	101 % 100 % 99 %	3,41 3,03 2,81
			25	103 % 82 % 38 %	3,50 1,73 1,29
C2	30	21,2	2-8	99 % 101 % 98 %	3,93 3,82 3,72
			25	100 % 101 % 98 %	4,02 3,65 3,44
C3	0	50	2-8	100 % 99 % 99 %	3,38 3,25 3,00
			25	100 % 79 % 50 %	4,02 2,93 1,38
C4	10	50	2-8	98 % 96 % 97 %	3,35 3,29 3,22
			25	99 % 82 % 55 %	4,00 3,03 1,66
C5	20	50	2-8	99 % 97 % 97 %	3,14 3,13 3,04
			25	100 % 92 % 69 %	4,00 2,87 2,05
C6	30	50	2-8	100 % 100 % 98 %	3,98 3,61 3,40
			25	100 % 101 % 98 %	3,98 3,21 2,95
C7	0	100	2-8	100 % 97 % 98 %	2,96 2,86 2,75
			25	98 % 70 % 68 %	3,96 2,13 1,14
C8	10	100	2-8	101 % 100 % 99 %	2,51 2,41 2,18
			25	91 % 78 % 71 %	4,02 1,67 1,21
C9	20	100	2-8	99 % 99 % 99 %	3,30 3,20 3,03
			25	100 % 84 % 70 %	3,96 2,57 1,42
C10	30	100	2-8	102 % 102 % 102 %	3,39 3,27 3,11
			25	103 % 101 % 80 %	3,99 2,90 2,20
					1,31

5.6.2 Ejemplo 8: Compuesto de la fórmula (2)

La estabilidad de almacenamiento de un concentrado líquido del compuesto de la fórmula (2) (30 mg/ml) en el vehículo CAPTISOL® al 30 % (p/v) en pH 4,0, se evaluó a 4 °C y 25 °C durante 7 días, con los puntos de tiempo después de 1,

5 3 y 7 días. En cada una de las muestras del punto de tiempo se evaluaron para apariencia visual, pH, y concentración y pureza por HPLC (Columna de Fenilo XBridge (Waters); detector de absorbancia UV a 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v)).

10 El vehículo seleccionado, CAPTISOL® (30 % p/v) en agua con pH ajustado hasta 4,0, se preparó al pesar exactamente 30 gramos de CAPTISOL® en un vaso de precipitados de 150 ml y disolvió con 45 ml de agua. El pH se ajustó hasta pH 4,0 por adición de HCl 0,1 N. Posteriormente, el vehículo se transfirió a un matraz volumétrico y llevó hasta 100 ml de volumen final por adición de agua. Después de incubación a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 30 minutos, el pH del vehículo se volvió a ajustar hasta pH 4,0 por adición de HCl 0,1N. El vehículo forma una solución incolora, transparente.

15 Una solución concentrada del compuesto de la fórmula (2) se preparó como sigue. Una barra agitadora y 30 ml de vehículo se agregaron a un vaso de precipitados de 150 ml. Aproximadamente 1,8 g del compuesto de la fórmula (2) se dispensó y transfirió al vaso de precipitados bajo agitación baja hasta media. Después de 45 minutos de agitación a una temperatura de alrededor de 25 °C (protegido de la luz), el concentrado forma una solución incolora, transparente con algunos pequeños, grumos blancos del compuesto de la fórmula (2) que flotan en la solución. Los grumos restantes se rompieron suavemente usando una espátula. Después de unos 45 minutos adicionales de agitación, el concentrado forma una solución incolora, transparente sin ninguno de los sólidos visibles. El concentrado luego se filtró (0,2 µm) a través de un filtro de jeringa PVDF de 0,22 µm.

20 25 Para t = 0 h de prueba, las alícuotas se distribuyeron en viales y analizaron por HPLC (Columna Fenilo XBridge (Waters); detector de absorbancia UV a 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v)) y el pH de muestra se determinó. Doce alícuotas de 1 ml del concentrado se distribuyeron en tubos de microcentrifugado para almacenamiento a 4 °C y 25 °C. Después de aproximadamente 24, 72 y 168 horas de almacenamiento, dos alícuotas se removieron de cada condición de almacenamiento y evaluaron para apariencia visual, pH, y concentración y pureza por HPLC. Todas las muestras fueron soluciones incoloras, transparentes. El pH de las muestras almacenado a 4 °C y 25 °C disminuye desde 3,7 hasta 3,6 y 3,3, respectivamente, durante los 7 días. Ambos vehículos sostienen el compuesto de la fórmula (2) en una concentración de 30 mg/ml durante 7 días, como se resume en la Tabla 12. En la Tabla 12, el término "c/c" se refiere a transparente e incolora. No se observaron niveles detectables del degradante conocido (compuesto de la fórmula (101)).

30 35 **Tabla 12. Resumen de las Propiedades Observadas de una Solución del Concentrado del Compuesto de la Fórmula (2) Durante el Almacenamiento de más de 7 Días**

Condición de almacenamiento	Parámetro	Muestra	Punto de tiempo			
			0 h	24 h	72 h	168 h
4 °C	Concentración, mg/ml	1	30,3	30,6	29,6	29,7
		2		30,2	29,4	29,9
	pH	1	3,71	3,70	3,66	3,58
		2		3,70	3,66	3,61
	Apariencia	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	Compuesto Degradante Observado de la fórmula (101), mg/ml	1	No	No	No	No
		2		No	No	No
	Concentración, mg/ml	1	30,3	30,2	29,4	29,5
		2		30,2	29,8	29,4
	pH	1	3,71	3,47	3,34	3,32
		2		3,48	3,34	3,30
	Apariencia	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	Degradante observado, Compuesto de la fórmula (101), mg/ml	1	No	No	No	No
		2		No	No	No
25 °C	Concentración, mg/ml	1	30,3	30,2	29,4	29,5
		2		30,2	29,8	29,4
	pH	1	3,71	3,47	3,34	3,32
		2		3,48	3,34	3,30
	Apariencia	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	Degradante observado, Compuesto de la fórmula (101), mg/ml	1	No	No	No	No
		2		No	No	No

5.7 Estabilidad de Soluciones de Dosificación Intravenosa

40 45 5.7.1 Ejemplo 9: Compuesto de la fórmula (1) - Solución de Dosificación Almacenada a 25 °C

La estabilidad de las soluciones de dosificación del compuesto de la fórmula (1) preparadas de un concentrado CAPTISOL® diluido en diluyentes IV comercialmente disponibles se evaluó a 25 °C durante 48 horas, con puntos de análisis en 0, 8, 12, 16, 24, y 48 horas después de la dilución. Debido a los puntos de análisis requeridos, dos estudios se ejecutan con conjuntos separados de soluciones de dosificación. El primero (grupo A) abarca todos los puntos de tiempo excepto que en 16 horas. El segundo (grupo B) implica análisis en 0 y 16 horas únicamente. Los concentrados

usados para preparar los dos conjuntos de soluciones de dosificación se prepararon de dos viales separados del mismo lote del producto de fármaco liofilizado (24 mg/ml Compuesto de la fórmula (1) / CAPTISOL® al 30 %).

Preparación del Concentrado

- 5 Un vial del producto de fármaco liofilizado (24 mg/ml Compuesto de la fórmula (1) / CAPTISOL® al 30 %, pH 4) se reconstituyó con 10 ml de agua para agua de calidad de inyección (WFI) para preparar cada concentrado (para grupos de solución de dosificación A y B). Los valores pH de las soluciones resultantes se midieron, y se determinaron para ser aproximadamente 3,9 para ambos viales. No se realizó ajuste de pH. Los concentrados se diluyeron y analizaron por HPLC (Columna Fenilo XBridge (Waters); detector de absorbancia UV a 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v)), y ambos se determinaron para contener 20-21 mg/ml del compuesto de la fórmula (1), más que el valor nominal de 24 mg/ml, ostensiblemente debido a la contribución del API y CAPTISOL® disuelto para el volumen de solución total.
- 10

15 *Preparación de Diluyente*

- Las soluciones de acetato de potasio y fosfato de potasio comercialmente disponibles se seleccionaron para evaluación. El acetato de potasio se obtuvo comercialmente, y una solución de fosfato de potasio USP se preparó de acuerdo con el inserto de producto Hospira para el producto comercial. Cada solución se diluyó hasta 10 mM en dextrosa al 5 % (D5W) y dextrosa al 2,5 % (D2,5W). D5W comercialmente disponible se diluyó 2 veces con agua de calidad WFI para producir la solución D2,5W. El pH de cada solución diluida y concentrada se midió; los resultados se presentan en la Tabla 13.
- 20

Tabla 13. Resultados de la Medición de pH de los Diluyentes Seleccionados

Diluyente	Concentración	pH
Acetato	10 mM en D2,5W	6,2
	10 mM en D5W	6,0
	Inicial (2 M)	6,7
Fosfato	10 mM en D2,5W	6,8
	10 mM en D5W	6,7
	Inicial (3 M)	6,5

- 25 *Preparación de la Solución de Dosificación*

- El compuesto del concentrado de la fórmula (1) se diluyó volumétricamente en una escala de 5 ml en las soluciones de diluyente 10 mM para lograr concentraciones de 8, 1, y 0,1 mg/ml del compuesto de la fórmula (1), como se resumen en la Tabla 14. Cada muestra se preparó en duplicado. El contenido de dextrosa en la solución de CAPTISOL® al 10 % se redujo para asegurar que las soluciones de dosificación son sustancialmente isotónicas. Cada solución se almacenó a 25 °C.
- 30

Tabla 14. Preparación de las Soluciones de Dosificación para evaluación de estabilidad

Compuesto de la fórmula (1) (mg/ml)	Diluyente	Factor de dilución	CAPTISOL® (% p/v)
8,0	acetato o fosfato 10 mM en D2,5W	3	10 %
1,0	acetato o fosfato 10 mM en D5W	24	1,3 %
0,1		240	0,1 %

35 *Análisis de Muestra*

- Las muestras se analizaron de la preparación y después de 8, 12, 16, 24, y 48 horas de almacenamiento a 25 °C. La apariencia visual de cada muestra se señaló, el pH se midió, y cada muestra se analizó por HPLC para concentración y presencia del degradante principal, el compuesto de la fórmula (100).
- 40

Resultados

- Los resultados de la evaluación de estabilidad se presentan en la Tabla 15, Tabla 16, y Tabla 17. En la Tabla 17, la presencia de un pico correspondiente al degradante (el compuesto de la fórmula (100)) en una muestra se señala por una "X".
- 45

- Los resultados generalmente fueron consistentes para cada duplicado dentro de un par y entre soluciones de dosificación correspondiente preparadas en los grupos A y B. Una diferencia en recuperación se observó entre los duplicados en los puntos de tiempo de 24 y 48 horas para las muestras preparadas para contener 0,1 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) en fosfato.
- 50

- La recuperación completa (dentro de la precisión del método HPLC) y ausencia de un pico degradante detectable (compuesto de la fórmula (100)) se mantuvo durante 48 horas para las muestras preparadas hasta 8 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) en diluyentes basados en acetato y fosfato. Estas muestras actualmente contienen aproximadamente 7 mg/ml del compuesto de la fórmula (1), consistentes con la concentración de 20-21 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) en el concentrado. En ambos diluyentes, la estabilidad fue superior en las muestras preparadas para 8 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) que en las muestras preparadas para concentraciones inferiores. Sin enlazarse por la teoría, la mejor estabilidad de estas muestras comparada con aquellas preparadas para concentraciones inferiores del compuesto de la fórmula (1) pueden atribuirse a la concentración de CAPTISOL® superior (10 % en las soluciones diluidas).
- Todas las muestras permanecen transparentes e incoloras durante las 48 horas de almacenamiento. El pH de todas las muestras disminuye con el paso del tiempo. El degradante conocido (compuesto de la fórmula (100)) se observó durante la preparación (en t0) en todas las muestras preparadas para contener 0,1 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) y en todos los puntos de tiempo posteriores en todas las muestras preparadas para contener 0,1 mg/ml y 1 mg/ml del compuesto de la fórmula (1).
- En general, la estabilidad disminuye con la concentración disminuida del compuesto de la fórmula (1). Sin enlazarse por la teoría, la estabilidad disminuida fue probablemente debido al porcentaje inferior de CAPTISOL® en las soluciones de dosificación. La extensión inicial de degradación (a través de 16 horas) fue similar en las muestras preparadas para contener 0,1 mg/ml del compuesto de la fórmula (1) en los diluyentes basados en acetato y fosfato. Sin embargo, la estabilidad de las muestras preparadas para contener 1 mg/ml demuestran estabilidad significativamente mejor en acetato que en fosfato.

**Tabla 15. Resultados de la Evaluación de Estabilidad de la Solución de Dosificación a 25°C,
Porcentaje de Recuperación**

Solución de dosificación	Duplicado	Diluyente	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml				Recuperación desde t0			
				t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (B)	16 h (A)	24 h (B)	48 h (A)	
1	a	acetato 10 mM en D2,5W	8,0	6,94	7,06	101 %	102 %	101 %	102 %	101 %	
	b			6,95	7,06	101 %	102 %	101 %	102 %	103 %	
2	a	acetato 10 mM en D5W	1,0	0,86	0,85	97 %	97 %	97 %	94 %	92 %	
	b			0,87	0,84	98 %	98 %	98 %	96 %	95 %	
3	a	acetato 10 mM en D5W	0,1	0,10	0,09	81 %	78 %	66 %	67 %	55 %	
	b			0,10	0,09	80 %	75 %	68 %	63 %	51 %	
4	a	fosfato 10 mM en D2,5W	8,0	7,00	6,93	99 %	94 %	100 %	100 %	100 %	
	b			6,98	6,79	98 %	99 %	102 %	99 %	100 %	
5	a	Fosfato 10 mM en D5W	1,0	0,87	0,85	89 %	86 %	86 %	78 %	71 %	
	b			0,88	0,85	90 %	83 %	82 %	79 %	72 %	
6	a	fosfato 10 mM en D5W	0,1	0,10	0,10	83 %	78 %	72 %	62 %	41 %	
	b			0,10	0,10	79 %	72 %	68 %	50 %	32 %	

Tabla 16. Resultados de la Evaluación de Estabilidad de la Solución de Dosificación a 25 °C, pH

Solución de la dosificación	Duplicado	Diluyente	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	pH						
				t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	acetato 10 mM en D2,5W	8,0	5,6	5,5	5,4	5,4	5,4	5,4	5,3
	b			5,6	5,5	5,5	5,4	5,4	5,3	5,3
2	a	acetato 10 mM en D5W	1,0	5,7	5,7	5,6	5,7	5,5	5,5	5,3
	b			5,9	5,7	5,7	5,8	5,5	5,5	5,4
3	a	acetato 10 mM en D5W	0,1	6,1	5,9	5,9	5,9	5,4	5,7	5,7
	b			5,8	5,9	5,9	5,9	5,3	5,7	5,5
4	a	fosfato 10 mM en D2,5W	8,0	6,3	6,1	5,9	5,9	5,6	5,5	5,0
	b			6,3	6,2	5,9	5,8	5,6	5,5	4,7
5	a	fosfato 10 mM en D5W	1,0	6,5	6,6	6,3	6,4	6,2	6,1	5,8
	b			6,6	6,5	6,3	6,4	6,1	6,3	6,0
6	a	fosfato 10 mM en D5W	0,1	6,8	6,7	6,6	6,6	6,3	6,5	6,4
	b			6,8	6,8	6,5	6,5	6,2	6,5	6,4

Tabla 17. Resultados de la Evaluación de Estabilidad de la Solución de Dosificación a 25 °C - Medición de Apariencia del Compuesto de la fórmula (100)

Solución de dosificación	Duplicado	Diluyente	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	Compuesto de la fórmula (100)						
				t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	acetato 10 mM en D2,5W	8,0							
	b									
2	a	acetato 10 mM en D5W	1,0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
3	a	acetato 10 mM en D5W	0,1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X
4	a	fosfato 10 mM en D2,5W	8,0							
	b									
5	a	fosfato 10 mM en D5W	1,0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
6	a	fosfato 10 mM en D5W	0,1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X

5

5.7.2 Ejemplo 10: Compuesto de la fórmula (1) - Solución de Dosificación Almacenada a 2 °C-8 °C Seguido por Almacenamiento a 25 °C

- La estabilidad de las soluciones de dosificación del compuesto de la fórmula (1) preparadas de un CAPTISOL® concentrado diluidas en diluyentes IV comercialmente disponibles se preparó como se describe en el Ejemplo 9. Las soluciones se evaluaron a 2 °C-8 °C durante 24 horas seguido por almacenamiento a 25 °C durante 48 horas. Como se muestra en la Tabla 18, las recuperaciones del compuesto de la fórmula (1) generalmente fueron mayores que para las muestras correspondientes almacenadas a 25 °C durante todas las soluciones de dosificación (ver Tabla 16 de ejemplo previo), sugiere estabilidad mejorada para soluciones de dosificación preparadas y almacenadas a 2 °C-8 °C antes del almacenamiento a una temperatura de 25 °C.

Tabla 18. Resultados de la Evaluación de Estabilidad de la Solución de Dosisificación a 2°C-8°C y 25°C, Porcentaje de Recuperación

n.º de muestra	Diluyente	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	Compuesto de la fórmula (1) mg/ml						Recuperación desde t0		
			t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	24 h (A)	24 h (B)	32 h (A)	36 h (A)	40 h (B)	48 h (A)	72 h (A)
		2-8°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C	8 h a 25°C	12 h a 25°C	16 h a 25°C	24 h a 25°C	48 h a 25°C
1	acetato 10 mM en D2,5W	8,0	7,13	6,91	99 %	103 %	101 %	99 %	103 %	97 %	99 %
2	acetato 10 mM en D5W	1,0	0,89	0,89	99 %	100 %	98 %	98 %	93 %	95 %	92 %
3	acetato 10 mM en D5W	0,1	0,10	0,10	97 %	97 %	92 %	89 %	67 %	82 %	73 %
4	fosfato 10 mM en D2,5W	8,0	7,18	7,08	100 %	102 %	99 %	99 %	100 %	97 %	97 %
5	fosfato 10 mM en D5W	1,0	0,89	0,88	99 %	101 %	95 %	93 %	90 %	87 %	81 %
6	fosfato 10 mM en D5W	0,1	0,11	0,10	97 %	97 %	89 %	86 %	76 %	76 %	63 %

5.7.3 Ejemplo 11: Compuesto de la fórmula (2) - Solución de dosificación almacenada a 25 °C

Una serie de soluciones de dosificación del compuesto de la fórmula (2) para administración IV se evaluó. El concentrado seleccionado del compuesto de la fórmula (2), preparado en 30 mg/ml en un vehículo de CAPTISOL® al 30 % en pH 4,0, se evaluó en concentraciones bajas, medias, y altas (0,1, 1 y 5 mg/ml, respectivamente) durante la dilución en varias soluciones de dosificación. Para la dilución del compuesto de la fórmula (2) hasta 0,1 y 1 mg/ml, tres soluciones de dosificación se evaluaron; 1) D5W, 2) D5W con K-fosfato 5 mM (pH = 6), y 3) D5W con K-fosfato 20 mM (pH = 6). Para mantener la iso-osmolalidad para diluciones del compuesto de la fórmula (2) hasta 5 mg/ml, la concentración de dextrosa en las soluciones de dosificación se redujo hasta 2,5 % (p/v). De esta manera, las soluciones de dosificación evaluadas fueron; (1) D2,5W, (2) D2,5W con K-fosfato 5 mM (pH = 6), y (3) D2,5W con K-fosfato 20 mM (pH = 6).

Las soluciones de dosificación potenciales se evaluaron para apariencia visual, pH, osmolalidad, y concentración y pureza por HPLC (Columna Fenilo XBridge (Waters); detector de absorbancia UV a 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico 0,1 % (v/v) después de aproximadamente 0, 16, 24, y 48 horas de almacenamiento a 25 °C. Todas las muestras fueron soluciones incoloras, transparentes con la única excepción de 5 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) en D2,5W con fosfato 5 mM que tiene una apariencia amarilla ligera, transparente después de 48 horas a 25 °C. Todas las soluciones fueron iso-osmóticas (290 +/- 50 mOsm/kg) - con la única excepción de 1 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) en D5W con fosfato 20 mM que tiene una osmolalidad de aproximadamente 350 mOsm/kg. Adicionalmente, con la excepción de 5 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) en D2,5W con fosfato 5 mM, todas las otras soluciones de dosificación sostienen el compuesto de la fórmula (2) en las concentraciones objetivo de 0,1, 1 y 5 mg/ml durante 48 horas. Además, el degradante conocido, el compuesto de la fórmula (101), formado por liberación del grupo HNO activo, se observó después de 16 horas a 25 °C en cantidades pequeñas por HPLC en las soluciones de dosificación que contienen solución amortiguadora de fosfato. La cantidad observada del compuesto de la fórmula (101) estuvo en el orden del límite de detección del método.

La estabilidad de 5 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) soluciones de dosificación se evaluó además como una función de pH y solución amortiguadora. Una solución concentrada del compuesto de la fórmula (2), preparada en 30 mg/ml en un vehículo de CAPTISOL® al 30 % en pH 4,0, se diluyó hasta 5 mg/ml en cuatro soluciones de dosificación potenciales. Las cuatro soluciones de dosificación se evaluaron: 1) D2,5W, K-fosfato 5 mM (pH = 6,0), 2) D2,5W con K-citrato 5 mM (pH = 6,0), 3) D2,5W, K-citrato 5 mM (pH = 5,0), y 4) D2,5W, K-acetato 5 mM (pH = 5,0). Todas las soluciones de dosificación del compuesto de la fórmula (2) fueron iso-osmóticas (290 +/- 50 mOsm/kg). Después de aproximadamente 24 y 48 horas de almacenamiento a 25 °C, las soluciones de dosificación se evaluaron para apariencia visual, pH, y concentración y pureza por HPLC. Las soluciones de dosificación sin fosfato fueron incoloras, transparentes y sostienen el compuesto de la fórmula (2) en la concentración objetivo de 5 mg/ml durante 48 horas; mientras que es consistente con la pantalla de solución de dosificación, los 5 mg/ml de compuesto de la fórmula (2) en D2,5W con fosfato 5 mM (pH 6,0) de solución de dosificación fue amarillo ligero, transparente en apariencia con únicamente 60 % de recuperación del compuesto de la fórmula (2) después de 48 horas. Adicionalmente, el degradante conocido, el compuesto de la fórmula (101), se observó en cantidades pequeñas por HPLC en todas las muestras excepto 5 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) en D2,5W, citrato 5 mM (pH 5,0).

Después de 7 días de almacenamiento a 25 °C las soluciones de dosificación sin fosfato fueron todavía incoloras y transparentes en apariencia. El incremento más pequeño en acidez durante los 7 días se midió para los 5 mg/ml del compuesto de la fórmula (2) en D2,5W, citrato 5 mM pH 6,0 de solución de dosificación, mientras que el D2,5W, citrato 5 mM pH 5,0 de solución de dosificación tiene el cambio más pequeño en pH durante las 24-48 h iniciales. Adicionalmente, después de 14 días de almacenamiento a 25 °C las muestras con solución de dosificación que contienen citrato 5 mM pH 6,0 todavía fueron soluciones incoloras, transparentes, mientras que las soluciones de dosificación que contienen ya sea citrato 5 mM o acetato 5 mM en pH 5,0 fueron soluciones amarillas, transparentes.

Los resultados se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Recuperación del compuesto de la fórmula (2) de los 5 mg/ml de Soluciones de Dosificación

Solución de dosificación	Muestra	Punto de tiempo		
		0 h	24 h	48 h
(1). D2,5W, fosfato 5 mM, pH 6,0	1	101 %	100 %	60,7 %
	2	100 %	100 %	62,8 %
(2). D2,5W, citrato 5 mM, pH 6,0	1	101 %	98,6 %	96,7 %
	2	101 %	98,8 %	96,5 %
(3). D2,5W, citrato 5 mM, pH 5,0	1	101 %	100 %	99,1 %
	2	100 %	102 %	99,3 %
(4). D2,5W, acetato 5 mM, pH 5,0	1	95,6 %	95,4 %	95,4 %
	2	96,0 %	96,8 %	94,8 %

5.8 Ejemplo 12: Evaluación de Relaciones del Donador CAPTISOL®/Nitroxilo

El compuesto de la fórmula (1) se eligió como un donador de nitroxilo de modelo. Una evaluación de estabilidad se realizó con soluciones de concentrado que contiene relaciones molares de CAPTISOL® (MW 2163 g/mol) para el compuesto de la fórmula (1) (MW 177,18 g/mol) seleccionada con base en los estudios toxicológicos proyectados. Los concentrados evaluados se resumen en la Tabla 20. Las muestras del concentrado se prepararon al combinar las cantidades apropiadas de sólido y vehículo, y durante la varioscisión completa, el pH de cada muestra se ajustó hasta 4,0 al agregar NaOH 1 N. Las muestras se prepararon en una escala de 1,8 ml. Las alícuotas de cada solución se almacenaron a 25 °C.

Tabla 20. Resumen de las Muestras de Concentrado Evaluadas

n.º de muestra	% de CAPTISOL® (p/v)	Compuesto de la fórmula (1), mg/ml	pH objetivo	Relación molar, CAPTISOL®:Compuesto de la Fórmula (1)
C11	10 %	40	4,0	0,20
C12	20 %	40	4,0	0,41
C13	30 %	40	4,0	0,61

10 Cada solución de concentrado se diluyó adicionalmente en IV diluyentes para las concentraciones más altas y más bajas esperadas para administrarse durante los estudios toxicológicos (8 mg/ml y 0,02 mg/ml del compuesto de la fórmula (1), respectivamente). Las soluciones de dosificación evaluadas se resumen en la Tabla 21. Los vehículos se seleccionaron para producir formulaciones administrables aproximadamente isoosmóticas con sangre humana (alrededor de 290 mOsm/kg de agua). Las diluciones se realizaron volumétricamente, en una escala de 5 ml para las muestras de concentración superiores y en una escala 25 ml para las muestras de concentración inferiores. Las alícuotas de cada solución se almacenaron a 25 °C.

Tabla 21. Resumen de las Soluciones de Dosificación Evaluadas

n.º de muestra	n.º de concentrado	Vehículo	Compuesto de la fórmula (1), mg/ml	Factor de dilución	% final de CAPTISOL® (alrededor de p/v)
D7	C11	D5W	8	5	2 %
D8	C12	D5W	8	5	4 %
D9	C13	D2,5W	8	5	6 %
D10	C11	D5W	0,02	2000	.005 %
D11	C12	D5W	0,02	2000	.010 %
D12	C13	D5W	0,02	2000	.015 %

20 Durante la preparación (t0) y después de 1 día (24 horas) y 2 días (48 horas) de almacenamiento, las muestras se removieron del almacenamiento y sus apariencias visuales se señalan. Todas las muestras de concentrado permanecen amarillo pálido y transparente durante las 48 horas. Las soluciones de dosificación D7-D9 fueron transparentes y muy pálidas en cada punto de tiempo y las soluciones de dosificación D10-D12 permanecen transparentes e incoloras. En cada punto de tiempo, las muestras se analizaron por HPLC (Columna Fenilo XBridge (Waters); detector de absorbancia UV a 272 nm; fase móvil de un gradiente de etapa de acetonitrilo acuoso que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v)). Los resultados del análisis por HPLC de los concentrados se resumen en la Tabla 22. Los resultados del análisis por HPLC de las soluciones de dosificación se resumen en la Tabla 23. Se logró la recuperación completa (dentro de la exactitud del método) durante 48 horas en todos los concentrados y soluciones de dosificación. El producto de degradación principal del compuesto de la fórmula (1) (*es decir*, el compuesto de la fórmula (100)) se observó en concentraciones bajas en las soluciones de dosificación preparadas para 0,02 mg/ml. La concentración del degradante no incrementa con el paso del tiempo y no afecta la recuperación del compuesto de la fórmula (1).

Tabla 22. Resultados del Análisis por HPLC de las Muestras del Concentrado

n.º de muestra	% CAPTISOL® (p/v)	Compuesto de la fórmula (1), mg/ml			Recuperación desde t0, %	
		t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
C11	10	39,4	39,9	38,2	101 %	97 %
C12	20	40,9	39,9	40,6	97 %	99 %
C13	30	40,6	40,2	40,1	99 %	99 %

Tabla 23. Resultados del Análisis por HPLC de las Soluciones de Dosificación

n.º de muestra	n.º de concentrado	Concentración del Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	Compuesto de la fórmula (1), mg/ml			Recuperación desde t0, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D7	C11	8,00	7,96	8,07	7,99	101 %	100 %
D8	C12	8,00	8,06	8,06	7,85	100 %	97 %
D9	C13	8,00	8,20	8,17	8,06	100 %	98 %
D10	C11	0,02	0,018	0,019	0,019	106 %	105 %

(continuación)

n.º de muestra	n.º de concentrado	Concentración del Compuesto de la fórmula (1) mg/ml	Compuesto de la fórmula (1), mg/ml			Recuperación desde t0, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D11	C12	0,02	0,020	0,020	0,020	100 %	100 %
D12	C13	0,02	0,019	0,021	0,020	108 %	105 %

5.9 Síntesis de los compuestos

- 5 Los compuestos descritos en la presente pueden hacerse de acuerdo con los métodos descritos a continuación o por procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida para las reacciones pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, algunos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tal como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Otros pueden prepararse por procedimientos o modificaciones obvias de los mismos descritos en textos de referencia estándares tal como *March's Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers).
- 10

Ejemplo 13: Preparación de *N*-Hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)

- 15 A una solución de hidroxilamina (0,92 ml de una solución acuosa al 50 %; 13,8 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 5-metilfuran-2-sulfonilo (1 g, 5,5 mmol) como una solución en THF (6 ml) gota a gota con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos, después de cuyo tiempo la CCD (1:1 hexano:acetato de etilo (H:EA)) muestra el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó dos veces con 50 ml de diclorometano (DCM) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc seguido por titulación con heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,59 g, 61 % de rendimiento). LC-MS t_R = 0,91 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 9,82 (1H, d, J =3,1 Hz), 9,64 (1H, d, J =3,2 Hz), 7,10 (1H, d, J =3,4 Hz), 6,36 (1H, d, J =3,4 Hz), 2,36 (3H, s).
- 25

Ejemplo 14: Preparación de *N*-Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (2)

Cloruro de 3-Metanosulfonilbencen-1-sulfonilo

- 30 El cloruro de 3-metanosulfonilbencen-1-sulfonilo intermedio se sintetizó de acuerdo con los métodos descritos en Park *et al.*, *J. Med. Chem.* 51(21):6902-6915 (2008). Específicamente, metil sulfonil benceno (110 g, 0,7 mol) se calentó durante 18 horas a 90 °C en ácido clorosulfónico (450 ml, 6,7 mol) después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 21 °C antes de que vacie lentamente en hielo molido. La mezcla espesa resultante se extrajo dos veces en EtOAc (2 l para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (50 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de sulfonilo intermedio como un sólido blanco opaco (125 g, 75 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,61 (1 h, t, J =1,7 Hz), 8,35-8,31 (2H, m), 7,90 (1H, t, J =7,9 Hz), 3,15 (3H, s).
- 35

N-Hidroxi-3-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida

- 40 A una solución de hidroxilamina acuosa (16 ml de una solución acuosa al 50 %, 245 mmol) en THF (150 ml) y agua (25 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 3-metanosulfonilbencen-1-sulfonilo (25 g, 98 mmol) mientras que mantiene una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con DCM (250 ml), la porción orgánica se separó y lavó dos veces con 50 ml de agua. Los extractos acuosos se combinaron y volvieron a lavar dos veces con DCM (250 ml para cada lavado). Todas de las porciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:EtOAc (1:1; v:v) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (14 g, 56 % de rendimiento). LC-MS t_R = 0,90 min; Espectrometría de Masa de Resolución Alta (HRMS): teórico ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$) = 249,9844, medido = 249,9833; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,85 (2H, q, J =3,3 Hz), 8,31 (1H, t, J =1,6 Hz), 8,28 (1H, dt, J =7,8, 1,3 Hz), 8,14-8,19 (1H, m), 7,93 (1H, t, J =7,9 Hz), 3,32 (3H, s).
- 45
- 50

Ejemplo 15: Preparación de *N*-Hidroxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (3)

- 55 A una solución de hidroxilamina (0,45 ml de una solución acuosa al 50 %; 13,7 mmol) en THF (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó 5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonil cloruro (1,0 g, 5,5 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la porción orgánica se separó y

lavó con agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0,45 g, 46 % de rendimiento). LC-MS t_R = 0,66 min; HRMS: teórico ($C_4H_6N_2O_4S$) = 176,997, medido = 176,9972; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,83 (1H, s), 9,68 (1H, s a), 8,77 (1H, s), 2,64 (3H, s).

5 **Ejemplo 16: Preparación de *N*-Hidroxi-1-benzofuran-7-sulfonamida (4)**

A una solución de hidroxilamina (0,76 ml de una solución acuosa al 50%; 11,5 mmol) en THF (12 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 1-benzofuran-7-sulfonil (1 g, 4,6 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos, después de cuyo tiempo la CCD (heptano:EtOAc) muestra el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (25 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. La trituración con heptano proporciona el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0,63 g, 64 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,32; 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,75 (d, J =3,0 Hz, 1H), 9,66 (1H, d, J =3,1 Hz), 8,18 (1H, d, J =2,2 Hz), 8,01 (1H, d, J =6,8 Hz), 7,72 (1H, d, J =7,7 Hz), 7,45 (1H, t, J =7,7 Hz), 7,14 (1H, d, J =2,2 Hz).

10 **Ejemplo 17: Preparación de 4-(Hidroxisulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiopen-2-carboxamida (5)**

20 *N*-(Propan-2-il)tiopen-2-carboxamida

Una solución de propan-2-amina (9,7 ml, 112,6 mmol) en DCM (150 ml) se enfrió a 0 °C con agitación bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de tiopen-2-carbonilo (11,0 ml, 102,3 mmol) gota a gota y luego se agregó etil diisopropilamina (19,5 ml, 112,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar a una temperatura de alrededor de 21 °C y la agitación se continuó durante 18 horas después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se diluyó además con DCM (100 ml) y lavó con solución HCl 1 M (2 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), solución de NaHCO₃ saturado (1 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml) antes la capa orgánica se secó sobre magnesio sulfato, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-(propan-2-il)tiopen-2-carboxamida como un sólido blanco (18,1 g, 99,2 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,43 min; 1H NMR (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,54-7,46 (1H, m), 7,43 (1H, d, J =5,0 Hz), 7,04 (1H, t, J =4,3 Hz), 6,00 (1H, s a), 4,31-4,16 (1H, m, J =6,6 Hz), 1,24 (6H, d, J =6,7 Hz).

30 *Cloruro de 5-[(Propan-2-il)carbamoil]tiopen-3-sulfonilo*

Una solución de *N*-(propan-2-il)tiopen-2-carboxamida (17,3 g, 102,3 mmol) en ácido clorosulfónico (68,1 ml, 1023,2 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 horas, después de cuyo tiempo la solución se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 21 °C y se vació cuidadosamente en hielo (500 ml). La solución acuosa se extrajo en DCM (2 x 250 ml) y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como una mezcla con cloruro de 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiopen-2-sulfonilo el cual se separó con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc para proporcionar el producto como un sólido blanco (9,9 g, 36,1 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,85 min; 1H NMR (250 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,33 (1H, d, J =1,4 Hz), 7,82 (1H, d, J =1,4 Hz), 6,24 (1H, d, J =6,5 Hz), 4,27 (1H, qd, J =6,6, 14,4 Hz), 1,30 (6H, d, J =6,7 Hz).

40 *4-(Hidroxisulfamoil)-N-(propan-2-il)tiopen-2-carboxamida*

45 A una solución de hidroxilamina (6,1 ml de una solución acuosa al 50%; 95,3 mmol) en THF (30 ml) y agua (10 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiopen-3-sulfonilo (9,9 g, 36,9 mmol) como una solución en THF (30 ml) gota a gota con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 50 ml) y EtOAc (50 ml). Todas las porciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. La trituración con heptanos:EtOAc proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (6,4 g, 65,4 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,22 min; HRMS: teórico ($C_8H_{12}N_2O_4S_2$) = 263,0160, medido = 263,0164; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (1H, d, J =3,2 Hz), 9,59 (1H, d, J =3,2 Hz), 8,61 (1H, d, J =7,6 Hz), 8,34 (1H, d, J =1,4 Hz), 8,10 (1H, d, J =1,1 Hz), 3,92-4,16 (1H, m), 1,15 (6H, d, J =6,6 Hz).

55 **Ejemplo 18: Preparación de *N*-Hidroxi-1-benzofuran-3-sulfonamida (6)**

Cloruro de 1-benzofuran-3-sulfonilo

60 El cloruro de 1-benzofuran-3-sulfonilo se sintetizó de acuerdo con los métodos descritos en Park *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Letters* 18(14):3844-3847 (2008). Se agregó benzofurano (4,2 g, 35,6 mmol) a una solución de cloruro de sulfuro (4,9 ml, 60,4 mmol) en DMF (13 ml) a 0 °C y la reacción se calentó hasta 85 °C durante 3 horas. Después de la reacción se completó sustancialmente, como se determina por la CCD (heptanos:EtOAc), la reacción se enfrió hasta una temperatura de alrededor de 21 °C y vació en hielo. El producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml) y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc para proporcionar el cloruro de sulfonilo como un aceite amarillo (0,27 g,

3,5 % de rendimiento). LC-MS t_R = 2,06 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 (1H, s), 7,68-7,81 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J =8,1, 0,9 Hz), 7,17-7,38 (2H, m).

N-Hidroxi-1-benzofuran-3-sulfonamida

5 A una solución de hidroxilamina (0,1 ml de una solución acuosa al 50 %; 3,0 mmol) en THF (1,25 ml) y agua (0,25 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 1-benzofuran-3-sulfonilo (0,26 g, 1,2 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la porción orgánica se separó y 10 lavó con agua (5 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc seguido por titulación con heptanos:DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,03 g, 12 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,45; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,75 (2H, s), 8,68 (1H, s), 7,86 (1H, d, J =7,7 Hz), 15 7,76 (1H, d, J =8,2 Hz), 7,36-7,57 (2H, m).

Ejemplo 19: Preparación de *N*-Hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (7)

A una solución de hidroxilamina (0,66 ml de una solución acuosa al 50 %; 10,1 mmol) en THF (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonilo (1 g, 4,0 mmol) en porciones con el 20 fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (25 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se trituró con heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0,7 g, 71 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,64 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,81 (1H, d, J =3,3 Hz), 9,68 25 (1H, d, J =3,2 Hz), 7,37 (1H, s), 2,60 (3H, s).

Ejemplo 20: Preparación de *N*-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonamida (8)

Cloruro de 5-Metanosulfoniltiofen-3-sulfonilo y cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo

30 Una solución de 2-metanosulfoniltiofeno (1,0 g, 6,2 mmol) en ácido clorosulfónico (2,9 ml, 43,2 mmol) se calentó a 90 °C durante 1 hora, después de cuyo tiempo la solución se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 21 °C y se vació cuidadosamente en hielo (20 ml). La solución acuosa se extrajo en DCM (2 x 25 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de sulfonilo como una mezcla con 5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonil cloruro. La mezcla se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc únicamente parcialmente separa los dos isómeros y el cloruro de sulfonilo se tomó en la siguiente etapa (0,5 g, 31 % de rendimiento como una mezcla 85:15 con el otro isómero). LC-MS t_R = 1,67 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (1H, d, J =1,6 Hz), 7,69 (1H, d, J =1,6 Hz), 3,36 (3H, s).

N-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina (0,3 ml de una solución acuosa al 50 %; 4,8 mmol) en THF (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó una mezcla de cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonilo y cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo (85:15 por LC-MS) (0,5 g, 1,9 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (5 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía por HPLC preparativa neutral de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,07 g, 14 % de rendimiento). LC-MS t_R = 0,94; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (1H, d, J =2,8 Hz), 9,78 (1H, d, J =2,8 Hz), 8,65 (1H, d, J =1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J =1,4 Hz), 3,46 (3H, s).

Ejemplo 21: 1-Acetyl-5-bromo-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (9)

1-(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona

A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (1,5 g, 7,5 mmol) en ácido acético (12 ml) se agregó cloruro de acetilo (3,57 g, 45,4 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C hasta que el consumo del material de partida se completó sustancialmente (aprox. 1 h) y los solventes se removieron bajo presión reducida. La porción orgánica se diluyó en acetato de etilo y lavó con solución de bicarbonato de sodio. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido café (1,76 g, 99,99 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,96 (1H, d, 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, 0,8 Hz), 7,30 (1H, dd, 8,5, 2,0 Hz), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,14 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

Cloruro de 1-Acetyl-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo

La 1-(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (1,2 g, 5,0 mmol) y ácido clorosulfónico (3,5 g, 30 mmol) se calentaron en un tubo sellado hasta 80 °C durante 18 horas. La reacción se apagó al vaciar en hielo y el sólido resultante se filtró y secó bajo presión reducida luego se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con 40 % heptano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0,95 g, 56 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,60 (1H, s), 7,37 (1H, s), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,11 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

1-Acetyl-5-bromo-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida

- 10 A una solución de hidroxilamina acuosa (1,6 ml, 3,7 mmol, 50 % acuoso), en THF (2,5 ml) y agua (0,5 ml) a -10 °C se agregó cloruro de 1-acetyl-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo (0,5 g, 1,48 mmol) en porciones mantenidas y temperatura interna de -5 °C. La agitación se continuó a temperatura baja hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS. Se agregó dietil éter y la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico al 10 %. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-acetyl-5-bromo-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida como un sólido blanco opaco (0,32 g, 66 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,44-9,76 (2H, m), 8,72 (1H, s), 7,68 (1H, s), 4,16 (2H, t, 8,6 Hz), 3,22 (2H, t, 8,8 Hz), 2,17 (3H, s); predicho [M-H]⁻ = 332,9545; observado [M-H]⁻ = 332,9553.

Ejemplo 22: 2-Cloro-N-hidroxi-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonamida (10)*2-Cloro-5-(hidroximetil)anilina*

A una solución de 1-cloro-4-(hidroximetil)-2-nitrobenceno (4,5 g, 24 mmol) en EtOH (23 ml) y agua (4,5 ml) se agregó hierro (3,45 g, 84 mmol) y HCl (9 gotas). La reacción se calentó hasta 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de CELITE, lavó con EtOAc y concentró bajo presión reducida y usó directamente en la siguiente etapa (3,5 g, 95 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 (1H, d, 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, 8,1, 1,9 Hz), 5,10 (1H, t, 5,7 Hz), 4,34 (2H, d, 5,8 Hz).

Cloruro de 2-Cloro-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonilo

30 A una solución de 2-cloro-5-(hidroximetil)anilina (0,5 g, 3,1 mmol) en ácido acético (3,2 ml) y HCl (0,8 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó nitrito de sodio (0,24 g, 3,5 mmol) en porciones que mantienen una temperatura interna <5 °C. La mezcla de reacción se permitió agitar a 0 °C durante 1 hora. Simultáneamente, CuCl₂·H₂O (0,5 g, 3,1 mmol) se suspendió en AcOH:agua (3,2 ml:1,6 ml) a 0 °C y agitó a 0 °C hasta que todo CuCl₂ estuvo en la solución. El gas SO₂ se condensó en un matraz a -78 °C por medio de la ayuda de un dedo frío y el compuesto diazo y solución CuCl₂ se agregó y la reacción se calentó hasta 0 °C. La reacción se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 2 horas. La reacción se apagó por adición a hielo y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El cloruro de sulfonilo se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con DCM para proporcionar el cloruro de sulfonilo como un aceite amarillo (0,2 g, 26 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, cloroformo- d) δ 8,14 (1H, d, 1,2 Hz), 7,41-7,83 (2H, m), 4,79 (2H, s).

2-Cloro-N-hidroxi-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonamida

45 A una solución de hidroxilamina (0,45 ml de una solución acuosa al 50 %; 15,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó cloruro de 2-cloro-5-(hidroximetil)bencen-1-sulfonilo (1,25 g, 5,1 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (2,5 ml) gota a gota con el fin de mantener la temperatura debajo de 0 °C. La reacción se agitó hasta que la CCD indica consumo sustancialmente completo de material de partida (aproximadamente 30 minutos). La reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la porción orgánica se lavó con agua (1 ml) antes de que se separe y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. La trituración con n-pentano proporciona la N-hidroxi-5-metilfuran-2-sulfonamida como un sólido blanco opaco (0,37 g, 30 % de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,74 (2H, q, 3,0 Hz), 7,98 (1H, d, 1,4 Hz), 7,60 (2H, dt, 8,2, 5,0 Hz), 5,51 (1H, s), 4,57 (2H, s).

Ejemplo 23: 1-Acetyl-5-cloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (11)*1-(5-Cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona*

60 A una solución de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (6,0 g, 39 mmol) en ácido acético (60 ml) se agregó cloruro de acetilo (18,4 g, 23 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C hasta que el consumo del material de partida se completó sustancialmente (aprox. 1 h) y los solventes se removieron bajo presión reducida. La porción orgánica se diluyó en acetato de etilo (200 ml) y lavó con solución de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona como un sólido café (7,1 g, 93 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (1H, d, 8,6 Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (12H, dd, 8,6, 2,0 Hz), 4,10 (2H, t, 8,6 Hz), 3,13 (2H, t, 8,6 Hz), 2,14 (3H, s).

Cloruro de 1-Acetyl-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo

1-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (7 g, 36 mmol) y ácido clorosulfónico (16,68 g, 143 mmol) se calentaron hasta 70 °C durante 18 horas. La reacción se apagó por adición al hielo y el sólido resultante obtenido se extrajo en acetato de etilo (250 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y la porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de acetil-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluida con acetato de etilo:hexano 40-50 % para proporcionar cloruro de 1-acetyl-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo como un sólido blanco opaco (7,2 g, 68,4 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (1H, s), 7,19 (1H, s), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,10 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

1-Acetyl-5-cloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina (1,8 ml de una solución acuosa al 50 %; 61,1 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (5 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó cloruro de 1-acetyl-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo (4,0 g, 13,6 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota con el fin de mantener la temperatura debajo de 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos, y la CCD indica consumo sustancialmente completo de material de partida. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y el sólido resultante se recolectó bajo vacío y lavó además con agua (2 x 10 ml) antes de secarse bajo vacío para proporcionar 1-acetyl-5-cloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida como un sólido blanco (3,0 g, 76 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,65 (1H, s), 9,55 (1H, s), 8,72 (1H, s), 7,68 (1H, s), 4,15 (2H, t, 8,6 Hz), 3,22 (2H, t, 8,5 Hz), 2,17 (3H, s); predicho $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 289,005; observado $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 289,0059.

Ejemplo 24: 4,5-Dicloro-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida (12)

A una solución de hidroxilamina (0,655 ml de una solución acuosa al 50 %; 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó cloruro de 4,5-diclorotiofen-2-sulfonilo (1,0 g, 4,0 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota con el fin de mantener la temperatura debajo de 0 °C. La reacción se agitó hasta que la CCD indica consumo sustancialmente completo de material de partida (aproximadamente 10 minutos). La reacción se diluyó con dietil éter (20 ml) y la porción orgánica se lavó con solución de ácido cítrico (2 x 1 ml) antes de que se separe y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. La trituración con dietil éter:heptano proporciona 4,5-dicloro-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (0,35 g, 38 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (1H, d, 2,9 Hz), 10,00 (1H, d, 2,7 Hz), 7,73 (1H, s); predicho $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 245,8853; observado $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 245,8845.

Ejemplo 25: N-Hidroxi-6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonamida (13)**Ácido 2-(2-Formil-5-metoxifenoxy)acético**

Una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml, 5,2 g, 131 mmol) se agregó a una mezcla de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (10 g, 65 mmol), ácido cloroacético (6,2 g, 65 mmol) y agua (80 ml). La mezcla se agitó lentamente antes del calentamiento bajo refluo durante 16 horas después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C donde la mezcla de reacción se hizo ácida con HCl concentrado hasta pH 3. La solución resultante se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite café que se usó directamente en la siguiente etapa (11,5 g, 83 % de rendimiento). LC-MS t_{R} = 0,75 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 211,29

6-Metoxi-1-benzofurano

Sodio acetato (21,0 g, 254 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 2-(2-formil-5-metoxifenoxy)acético (11,4 g, 54 mmol) en anhídrido acético (75 ml) y ácido acético (75 ml) y la reacción se calentó hasta 140 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se permitió enfriar a una temperatura de alrededor de 25 °C antes de la adición de agua (100 ml) y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada (3 x 30 ml), secaron sobre sulfato de sodio y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto como un aceite café. El aceite se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluida con acetato de etilo 0,5 % en hexano para proporcionar aceite amarillo pálido (1,6 g, 20 %) que se confirmó por ^1H NMR. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (1H, t, 3,3 Hz) 7,45 (1H, d, 8,5 Hz), 7,04 (1H, d, 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, 8,5, 2,3 Hz), 6,70 (1H, dd, 2,2, 0,9 Hz), 3,86 (3H, s).

Cloruro de 6-Metoxi-1-benzofuran-2-sulfonilo

A una solución de 6-metoxi-1-benzofurano (1,6 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se agregó n-BuLi (solución 2,5 M en hexanos, 4,8 ml, 11,8 mmol) gota a gota y la agitación se continuó a esta temperatura durante 1 hora. El gas de dióxido de azufre se burbujeó en la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de -50 °C durante 1 hora y la agitación se continuó a esta temperatura durante una 1 hora adicional. A esta solución se agregó *N*-clorosuccinamida (2,2 g, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó desde a -20 °C hasta una temperatura de alrededor de 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua (25 ml) y los orgánicos se trajeron en acetato de etilo

(2 x 20 ml), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El cloruro de sulfonilo se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo 2 % en hexano para proporcionar un sólido verde (0,8 g, 30 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (1H, d, 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, 0,9 Hz), 7,09 (1H, d, 2,1 Hz), 7,05 (1H, dd, 8,8, 2,2 Hz), 3,91 (s, 3H).

5

N-Hidroxi-6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina acuosa (1,6 ml de una solución al 50 %, 33,0 mmol) en THF (18 ml) se agregó solución de cloruro de 6-metoxi-1-benzofuran-2-sulfonilo (2,3 g, 9,3 mmol) en THF (6 ml) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos, y la CCD indica consumo sustancialmente completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (50 ml) y lavó con agua (2 x 15 ml), secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto el cual se tritió usando pentano de DCM al 5 % proporcionando el producto deseado como un sólido blanco opaco (0,9 g, 40 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,13 (1H, d, 2,2 Hz), 9,80 (1H, d, 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, 0,9 Hz), 7,32 (1H, d, 2,0 Hz), 7,03 (1H, dd, 8,7, 2,2 Hz), 3,85 (3H, s).

10

15

Ejemplo 26: 2-Fluoro-N-hidroxi-4-metilbencen-1-sulfonamida (14)

A una solución de hidroxilamina (1,5 ml de una solución acuosa al 50 %; 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta -10 °C se agregó cloruro de 2-fluoro-4-metilbencen-1-sulfonilo (2,0 g, 9,6 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 0 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS indica consumo completo del material de partida. La reacción se diluyó con dietil éter (30 ml) y la porción orgánica se lavó con solución de ácido cítrico al 10 % (10 ml) antes de que se separe y secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida. La trituración con heptanos:dietil éter proporciona el *N*-hidroxi-sulfonamida como un sólido blanco opaco (1,06 g, 58 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (2H, s), 7,69 (1H, t, 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, 11,5 Hz), 7,23 (1H, d, 8,0 Hz), 2,40 (3H, s); predicho $[\text{M}-\text{H}]^- = 204,0131$; observado $[\text{M}-\text{H}]^- = 204,0175$.

20

25

Ejemplo 27: *N*-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida (15)

30

35

40

45

50

55

60

65

A una solución de hidroxilamina acuosa (0,7 ml de una solución al 50 %, 10,65 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonilo (1,0 g, 4,3 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min.), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 5 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido anaranjado, lavó además con solución de bicarbonato de sodio (10 ml) se requirió para remover impurezas de ácido sulfínico. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM (9:1, v:v) para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0,53 g, 54 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (1H, d, 3,2 Hz), 9,84 (1H, d, 3,2 Hz), 8,62-8,53 (1H, m), 8,42-8,32 (1H, m), 8,04 (1H, dd, 9,2, 1,7 Hz).

Ejemplo 28: *N*-Hidroxi-4-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida (16)

3-(Metilsulfanil)tolueno

45

50

55

60

65

A una solución de 3-bromitolueno (3,3 g, 0,02 mol) en heptano (30 ml) a -40 °C se agregó una solución de n-butillitio (8,5 ml de una solución 2,5 M en hexanos) gota a gota. Tetrahidrofurano (3 ml) se agregó al matraz y el 3-litiotolueno precipitado como un sólido blanco y la mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de alrededor de 25 °C. Disulfuro de metilo (1,97 ml, 0,02 mol) se agregó gota a gota a la solución resultante y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a una temperatura de alrededor de 25 °C. agua (10 ml) se agregó al matraz, la capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(metilsulfanil)tolueno como un aceite incoloro (2,6 g, 98 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,34 (1H, dd, $J=5,0, 3,0$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J=5,0, 1,3$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J=3,0, 1,3$ Hz), 2,49 (3H, s).

3-Metanosulfoniltolueno

A una solución de 3-(metilsulfanil)tolueno (2,6 g, 19,96 mmol) en ácido acético (20 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (4,53 ml de una solución acuosa al 30 %, 39,93 mmol). La reacción se calentó hasta refluo durante 3 horas y se permitió enfriar a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 18 horas antes de que el ácido acético se removió bajo presión reducida. Los orgánicos resultantes se disolvieron en acetato de etilo (30 ml) y el todo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo el cual se solidificó en reposo y se usó directamente en la siguiente etapa (2,2 g, 67,9 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,11 (1H, dd, $J=3,1, 1,2$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=5,1, 3,1$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=5,2, 1,3$ Hz), 3,11 (3H, s).

65

Cloruro de 4-Metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo

El ácido clorosulfónico (8,11 ml, 0,12 mol) se agregó a 3-metanosulfoniltiofeno (2,2 g, 13,56 mmol) y la suspensión se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La solución se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y vació en hielo (100 ml). El cloruro de sulfonilo se extrajo en diclorometano (3 x 50 ml) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (3,16 g, 89 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,50 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 8,17 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 3,19 (3H, s).

***N*-Hidroxi-4-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida**

- 10 A una solución de hidroxilamina acuosa (2,03 ml de una solución acuosa al 50 %, 30,68 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (3 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 4-metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo (3,2 g, 12,27 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 15 min.), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con dietil éter (25 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando dietil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,34 g, 42,4 % de rendimiento). LC-MS *t*_R = 0,91 min, [M-H]⁻ = 256; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,02 (1H, d, *J*=3,0 Hz), 9,96 (1H, d, *J*=3,2 Hz), 8,73 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 7,98 (1H, d, *J*=1,6 Hz), 3,33 (3H, s).
- 15 20

Ejemplo 29: 5-Bromo-*N*-hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida (17)

- A una solución de hidroxilamina acuosa (2,89 ml de una solución al 50 %, 43,78 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (5 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 5-bromo-2-metoxibencen-1-sulfonilo (5 g, 17,51 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM (1:1, v:v) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (2,94 g, 60 % de rendimiento). LC-MS *t*_R = 1,66 min, [M-H]⁻ = 281; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,39-9,17 (m, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Ejemplo 30: 4-Cloro-*N*-hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida (18)

- 35 A una solución de hidroxilamina acuosa (3,45 ml de una solución al 50 %, 52,28 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (5 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencen-1-sulfonilo (5 g, 20,91 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM (1:1, v:v) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,26 g, 66 % de rendimiento). LC-MS *t*_R = 1,86 min, [M-H]⁻ = 234; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
- 40 45

Ejemplo 31: *N,N*-Dietil-5-(hidroxisulfamoil)tiofen-2-carboxamida (19)***N,N*-Dietiltiofen-2-carboxamida**

- 50 A una solución de dietilamina (4,9 g, 68,2 mmol) en DCM (100 ml) se agregó secuencialmente trietilamina (6,9 g, 68,2 mmol) y cloruro de tiofen-2-carbonilo (10 g, 68,2 mmol) y la solución resultante se agitó durante 8 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un líquido café (11,0 g, 87 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (1H, dd, 5,0, 1,1 Hz), 7,32 (1H, dd, 3,7, 1,1 Hz), 7,04 (1H, dd, 5,0, 3,6 Hz), 3,54 (4H, q, 7,1 Hz), 1,26 (6H, t, 7,1 Hz).
- 55

Cloruro de 5-(Dietilcarbamoil)tiofen-2-sulfonilo

- 60 A una solución enfriada con hielo de *N,N*-dietiltiofen-2-carboxamida (15,0 g, 81,8 mmol) se agregó ácido clorosulfónico (38,2 g, 327 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de calentarse hasta 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se apagó por adición a hielo y la solución ácida resultante se extrajo en DCM (20 ml), secó sobre sulfato de sodio filtró y concentró bajo presión reducida para dar el cloruro de sulfonilo como una mezcla de isómeros. El compuesto deseado se obtuvo al someter a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con EtOAc:hexano al 18 % (1,9 g, 8 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (1H, d, 4,1 Hz), 7,28 (1H, t, 3,6 Hz), 3,53 (4H, q, 7,1 Hz), 1,28 (6H, t, 7,1 Hz).
- 65

N,N-Dietil-5-(hidroxisulfamoil)tiofen-2-carboxamida

Una solución de cloruro de 5-(dietilcarbamilo)tiofen-2-sulfonilo (1,8 g, 6,3 mmol) en THF (20 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina acuosa (0,5 g, 15,8 mmol) en agua (5 ml) y THF (20 ml), manteniendo una temperatura de -10 °C hasta -5 °C. La reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 40 minutos después de cuyo tiempo la reacción se apreció para estar sustancialmente completa por CCD. La reacción se vació en acetato de etilo (50 ml) y lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,9 g). La *N*-hidroxisulfonamida deseada se aisló por la trituración con DCM:*n*-pentano (2:8; v:v) para proporcionar un sólido blanco (1,0 g, 56 % de rendimiento). ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (1H, d, 3,2 Hz) 9,85 (1H, d, 3,2 Hz) 7,59 (1H, d, 4,1 Hz) 7,45 (1H, d, 4,1 Hz) 3,45 (4H, q, 6,8 Hz) 1,16 (6H, t, 6,4 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 277,0317; observado [M-H] $^-$ = 277,0316.

Ejemplo 32: 5-Fluoro-N-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida (20)

A una solución de hidroxilamina acuosa (1,5 ml de una solución al 50 %, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente una solución de cloruro de 5-fluoro-2-metilbencen-1-sulfonilo (2,0 g, 9,6 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 10 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con dietil éter (30 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con solución de ácido cítrico 1 M (10 ml), secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco (0,64 g, 32,1 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,77 (1H, m), 9,72 (1H, m), 7,59 (1H, dd, 8,7, 2,0 Hz), 7,49 (1H, m), 7,46 (1H, m), 2,58 (1H, d, 0,8 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 204,0131; observado [M-H] $^-$ = 204,0129.

Ejemplo 33: *N*-Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida (21)*4-[(Tiophen-2-il)carbonil]morpholina*

A una solución de morfolina (3,3 ml, 37 mmol) y diisopropiletilamina (6,5 ml, 37 mmol) en diclorometano (50 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de tiофен-2-carbonilo (5 g, 34 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C antes de apagarla por la adición de solución HCl 1 N (20 ml). La porción orgánica se lavó con agua (10 ml) y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,01 g, 65 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,76 (1H, dd, 5,0, 1,1 Hz), 7,42 (1H, dd, 3,7, 1,2 Hz), 7,12 (1H, dd, 4,9, 3,7 Hz), 3,53-3,71 (8H, m).

Cloruro de 5-[(Morpholin-4-il)carbonil]tiophen-2-sulfonil

El ácido clorosulfónico (45,57 ml, 684,4 mmol) se agregó a 4-[(tiophen-2-il)carbonil]morpholina (13,5 g, 68,44 mmol) y la suspensión se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La solución se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y vacío en hielo (500 ml). El cloruro de sulfonilo se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros (16,5 g) los cuales se separaron por columna en gel de sílice eluída con gradiente acetato de etilo:heptanos al 0-50 % (4,15 g, 20,5 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,19 (1H, d, J =3,7 Hz), 7,07 (1H, d, J =3,8 Hz), 3,62 (8H, s). El otro isómero (5-(morpholin-4-carbonil)tiophen-3-sulfonil cloruro) se aisló para uso en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (1,4 g, 6,5 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,35 (1H, d, J =1,4 Hz), 7,63 (1H, d, J =1,3 Hz), 3,78 (8H, s).

N-Hidroxi-5-[(morpholin-4-il) carbonil]tiophen-2-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina acuosa (1,12 ml de una solución al 50 %, 16,91 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente una solución de cloruro de 5-[(morpholin-4-il)carbonil]tiophen-2-sulfonilo (2 g, 6,76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 10 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con dietil éter (30 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,24 g, 12,4 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,11 min, [M+H] $^+$ = 293; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (1H, s), 9,85 (1H, s), 7,60 (1H, d, J =3,9 Hz), 7,48 (1H, d, J =3,9 Hz), 3,63 (8H, s).

Ejemplo 34: 5-(hidroxisulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiophen-2-carboxamida (22)*N-(Propan-2-il)tiophen-2-carboxamida*

A una solución de isopropilamina (3,2 ml, 37 mmol) y diisopropiletilamina (5,3 ml, 37 mmol) en diclorometano (50 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de tiофен-2-carbonilo (5 g, 34 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó

durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C antes de apagarla por la adición de solución HCl 1 N. La porción orgánica se lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,78 g, 99 % de rendimiento).

5 **Cloruro de 5-[(Propan-2-il)carbamoyl]tiofen-2-sulfonilo**

El ácido clorosulfónico (23 ml, 337 mmol) se agregó a *N*-(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida (5,7 g, 33,7 mmol) y la suspensión se calentó hasta 100 °C durante 90 minutos. La solución se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y vacío en hielo (300 ml). El cloruro de sulfonilo se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros el cual se separó por columna en gel de sílice eluída con gradiente de acetato de etilo:heptanos al 0-30 % (1,6 g, 17,7 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (1H, d, 6,7 Hz), 7,30 (1H, d, 3,8 Hz), 6,83 (1H, d, 3,8 Hz), 3,71-3,82 (1H, m), 0,90 (6H, d, 6,7 Hz). El otro isómero (cloruro de 5-[(propan-2-il)carbamoyl]tiofen-3-sulfonilo) se aisló de esta síntesis y se usó para hacer la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (2,3 g, 25,5 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (1H, d, 7,8 Hz), 7,91 (1H, d, 1,2 Hz), 7,64 (1H, d, 1,2 Hz), 4,01 (1H, sept., 6,8 Hz), 1,13 (6H, d, 6,6 Hz).

5-(Hidroxisulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiofen-2-carboxamida

20 A una solución de hidroxilamina acuosa (0,99 ml de una solución al 50 %, 15 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1,6 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 5-[(propan-2-il)carbamoyl]tiofen-2-sulfonilo (1,6 g, 5,98 mmol) en porciones manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 10 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con dietil éter (30 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco (0,7 g, 44 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,86 (1H, s a), 9,80 (1H, s), 8,57 (1H, d, 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, 4,0 Hz), 7,63 (1H, d, 4,1 Hz), 3,95-4,21 (1H, m), 1,16 (6H, d, 6,6 Hz); predicho [M-H]⁻ = 263,0160; observado [M-H]⁻ = 263,0161.

30 **Ejemplo 35: *N*-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida (23)**

Cloruro de 5-Metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo

35 El ácido clorosulfónico (14,4 ml, 215 mmol) se agregó a 2-metanosulfoniltófeno (5,0 g, 30,8 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La solución de color resultante se vació en hielo y la porción orgánica extraída en DCM (2 x 30 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de sulfonilo deseado como una mezcla con el isómero 2,4 indeseado y la mezcla se usó directamente en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (4,6 g, 26 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,92 min; [M-Cl+OH+H]⁺ = 240,80; ¹HNMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (1H, d, 3,8 Hz), 7,18 (1H, d, 3,8 Hz), 3,31 (3H, s).

40 ***N*-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida**

A una solución de hidroxilamina acuosa (1,6 ml de una solución acuosa al 50 %, 24 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) a -10 °C se agregó cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo (1,3 g, 4,8 mmol) en porciones mantenidas y temperatura interna de -5 °C. La agitación se continuó a temperatura baja hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS. DCM (20 ml) se agregó y la reacción se lavó con agua (5 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida deseada como una mezcla con el isómero 2,4 indeseado como un sólido blanco opaco. La separación de los dos isómeros se logró por HPLC preparativa de fase inversa ácida proporcionando el 2,5-isómero deseado (0,5 g, 41 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (2H, s), 7,91 (1H, d, 4,0 Hz), 7,75 (1H, d, 4,0 Hz), 3,48 (s, 3H).

Ejemplo 36: *N*-Hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida (24)

55 A una solución de hidroxilamina acuosa (0,7 ml de una solución al 50 %, 10,65 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo (1,0 g, 4,3 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 5 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido amarillo la cual se trituró con heptano y secó bajo presión reducida (0,59 g, 59,9 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,26 min, [M-H]⁻ = 230; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 2H), 8,45 (dd, J=8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, J=7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,8, 7,1 Hz, 1H); predicho [M-H]⁻ = 229,9694; observado [M-H]⁻ = 229,9687.

Ejemplo 37: N-Hidroxi-2-metoxibencen-1-sulfonamida (25)

A una solución de HCl de hidroxilamina (1,31 g, 18,9 mmol) en agua (1,6 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó una solución de potasio carbonate (2,62 g, 18,9 mmol) en agua (2,4 ml) gota a gota manteniendo una temperatura de reacción interna entre 5°C y 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, después de lo cual el tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (2,0 ml) se agregaron. Se agregó cloruro de 2-metoxibencen-1-sulfonilo (1,96 g, 9,48 mmol) en porciones manteniendo una temperatura debajo de 15°C y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por TLC. La suspensión resultante se concentró bajo presión reducida para remover cualquiera de los volátiles y la suspensión acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxi sulfonamida como un sólido blanco (0,4 g, 21 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,53 (1H, d, J =3,4 Hz), 8,99 (1H, d, J =3,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J =7,8, 1,7 Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 7,23 (1H, d, J =8,3 Hz), 7,11 (1H, t, J =7,6 Hz), 3,89 (3H, s); predicho [M-H]⁻ = 202,0174; observado [M-H]⁻ = 202,0155.

Ejemplo 38: N-Hidroxipiridina-3-sulfonamida (26)

A una solución de hidroxilamina acuosa (11,07 ml de una solución al 50 %, 167,5 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada hasta -15°C se agregó lentamente una suspensión de cloruro de piridina-3-sulfonilo (11,9 g, 67 mmol) en THF (30 ml) y la temperatura se mantuvo debajo de 2°C-3°C a través de la adición y la agitación se continuó durante unos 10 minutos adicionales, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. Se agregaron diclorometano (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se agitó, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con diclorometano (1x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron para dar un sólido el cual fue insoluble en diclorometano y se trituró con diclorometano:heptano (1:1 v:v) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,47 g, 29,7 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (1H, d, J =2,8 Hz), 9,80 (1H, s), 8,95 (1H, d, J =2,2 Hz), 8,87 (1H, dd, J =4,8, 1,5 Hz), 8,20 (1H, dt, J =8,0, 1,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J =8,0, 4,9 Hz), predicho [M+H]⁺ = 175,0177; observado [M+H]⁺ = 175,0172.

Ejemplo 39: N-Hidroxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (27)

A una solución de hidroxilamina acuosa (22,79 ml de una solución al 50 %, 0,35 mol) en tetrahidrofurano (160 ml) y agua (27 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonilo (27 g, 138,02 mmol) en porciones manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 10 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (250 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 30 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxisulfonamida como un sólido blanco. La trituración se llevó a cabo usando heptanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16,16 g, 60,9 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,08 min, [M+H]⁺ = 193; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,79 (d, J =2,8 Hz, 1H), 9,64 (d, J =2,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 40: N-Hidroxi-5-(morpholin-4-carbonil)tolueno-3-sulfonamida (28)**Cloruro de 5-(Morpholin-4-carbonil)tolueno-3-sulfonilo**

A 4-(tolueno-2-carbonil)morfolina (15 g, 76,04 mmol) se agregó ácido clorosulfónico (35,44 g, 304,18 mmol) gota a gota a -5 hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantuvo a 0 °C durante 30 min antes de agitar a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 1 hora. No se observó reacción y la temperatura se incrementó hasta 80 °C durante otras 12 horas. La mezcla espesa resultante se vació en hielo agua (500 ml) y extrajo en diclorometano (30 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto como una mezcla de isómeros. El cloruro de sulfonilo se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con EtOAc:hexano (EtOAc al 30 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,0 g, 13,34 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,18 min, [M+H]⁺ = 293; $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J =1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J =1,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J =7,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 8H), 2,09 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,26 (t, J =7,1 Hz, 1H).

Ejemplo 41: 1-N-Hidroxi-2-N-(propan-2-il)bencen-1,2-disulfonamida (29)**2-Fluoro-N-(propan-2-il)bencen-1-sulfonamida**

Una solución de cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (3,6 ml, 27,4 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a 0 °C y propan-2-amina (3,5 ml, 41,2 mmol) se agregó seguido por piridina (3,3 ml, 41,2 mmol). La reacción se dejó entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C y la agitación se continuó durante 1 hora. La reacción se apagó por la adición de solución de hidróxido de sodio 1 M (10 ml) y la porción orgánica resultante se lavó con agua (10 ml), HCl acuoso 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, filtro y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite que se solidificó durante el reposo (4,95 g, 83 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, cloroformo- d) δ 7,91 (1H, td, 7,6, 1,8 Hz), 7,64-7,48 (1H, m), 7,26 (2H, m), 4,65 (1H, d, 6,5 Hz), 3,63-3,40 (1H, m, 6,7 Hz), 1,10 (6H, d, 6,5 Hz).

2-(Bencilsulfanil)-N-(propan-2-il)bencen-1-sulfonamida

A una solución de fenilometanotiol (648 μ l, 5,52 mmol) in DMSO (8 ml) se agregó NaOH (0,28 g, 6,9 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 20 minutos (hasta que el peletizado NaOH se disolvió). Se agregó 2-Fluoro-N-(propan-2-il)bencen-1-sulfonamida (645 μ l, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 horas. La reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y se agregó agua (1 ml). La reacción posteriormente se hizo ácida con HCl concentrado antes de la extracción de la porción orgánica en acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite el cual se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con un gradiente de acetato de etilo:heptanos al 7-50 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo el cual se solidificó en reposo y se trituró posteriormente con heptanos para proporcionar un sólido blanco opaco (1,1 g 71 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, cloroformo-d) δ 8,14-8,00 (1H, m), 7,45-7,23 (8H, m), 5,35 (1H, d, 7,2 Hz), 4,24 (2H, s), 3,37 (1H, sept., 6,6 Hz), 0,98 (6H, d, 6,5 Hz)

Cloruro de 2-[Propan-2-il]sulfamoil]bencen-1-sulfonilo

Una solución de 2-(bencilsulfanil)-N-(propan-2-il)bencen-1-sulfonamida (1,5 g, 4,67 mmol) en acetonitrilo (46 ml), ácido acético (1,8 ml) y agua (1,2 ml) se enfrió a 0 °C (externo) y 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (1,84 g, 9,33 mmol) se agregó en una porción y la reacción se agitó durante 1 hora at 0 °C. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la porción orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y salmuera (20 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro el cual se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con un gradiente de heptano:EtOAc al 5-40 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,8 g, 52 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 (2H, dt, 7,9, 1,5 Hz), 7,95-7,77 (2H, m), 5,50 (1H, d, 7,3 Hz), 3,66-3,42 (1H, m), 1,06 (6H, d, 6,6 Hz).

1-N-Hidroxi-2-N-(propan-2-il)bencen-1,2-disulfonamida

A una solución de hidroxilamina acuosa (0,8 ml de una solución al 50 %, 11,7 mmol) se agregó THF (6 ml) y agua (1,5 ml) y la solución se enfrió hasta -10 °C. A esta solución fría se agregó gota a gota una solución de cloruro de 2-[(propan-2-il)sulfamoil]bencen-1-sulfonilo (1,4 g, 4,7 mmol) en THF (3 ml) mientras que la temperatura se mantiene debajo de 2-3 °C a través de la adición. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos después de lo cual LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo además en DCM (10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite. Este aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM y luego heptano se agregó en cuyo tiempo un sólido blanco se precipitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, lavó con heptano y secó bajo presión reducida para proporcionar 1-N-hidroxi-2-N-(propan-2-il)bencen-1,2-disulfonamida como un sólido blanco (0,6 g, 42 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, d, 3,4 Hz), 9,09 (1H, d, 3,5 Hz), 8,25-8,08 (2H, m), 8,01-7,78 (2H, m), 7,02 (1H, d, 7,5 Hz), 3,41 (1H, dd, 13,5, 6,8 Hz), 0,98 (6H, d, 6,5 Hz).

Ejemplo 42: 5-Cloro-N-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (30)

A una solución de hidroxilamina acuosa (1,4 ml de una solución al 50 %, 0,02 mol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (2 g, 8,7 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 5 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El sólido se aisló por la trituración de heptanos:dietil éter (1:1 v:v) para proporcionar la N-hidroxisulfonamida como un sólido blanco (1,16 g, 58 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,56 (1H, d, 2,1 Hz), 9,39 (1H, d, 2,3 Hz), 3,77 (3H, s), 2,30 (3H, s), predicho [M-H]⁺ = 223,9897; observado [M-H]⁻ = 223,9893.

Ejemplo 43: N-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (31)

A una solución de hidroxilamina acuosa (0,91 ml de una solución al 50 %, 13,84 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (1 g, 5,54 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) seguido por (200 ml debido a solubilidad baja) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 5 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxisulfonamida como un sólido blanco (641 mg, 65 % de rendimiento). LC-MS t_R = 0,38 min, [M+H]⁺ = 179; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplo 44: N-Hidroxipirimidina-2-sulfonamida (32)

Una solución de carbonato de potasio (6,2 g, 45,0 mmol) en agua (4,8 ml) se agregó gota a gota a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (3,11 g, 45,0 mmol) en agua (7,2 ml) a 0°C manteniendo una temperatura de reacción

interna entre 5°C y 15°C. Se agregaron tetrahidrofurano (24 ml) y metanol (6 ml), seguido por cloruro de piridina-2-sulfonil (4,0 g, 21,5 mmol) en porciones manteniendo una temperatura debajo de 15°C y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por TLC. La suspensión resultante se concentró para remover cualquiera de los volátiles y la suspensión acuosa se diluyó con dietil éter (50 ml) y la reacción se lavó con agua (10 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. La recristalización del compuesto deseado se logró de dietil éter proporciona el producto esperado como un sólido blanco (1,2 g, 31 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,98 (1H, d, 2,9 Hz), 9,60 (1H, d, 2,9 Hz), 8,78 (1H, ddd, 4,6, 1,7, 1,0 Hz), 8,10 (1H, dd, 7,6, 1,7 Hz), 8,01 (1H, dt, 7,8, 1,0 Hz), 7,71 (1H, ddd, 7,6, 4,6, 1,2 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 173,0021; observado [M-H] $^-$ = 173,0001.

10 Ejemplo 45: 3-Bromo-N-hidroxipiridina-2-sulfonamida (33)

3-Bromo-2-mercaptopiridina

15 A una solución de 2-cloro-3-bromopiridina (0,5 g, 2,5 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) en un tubo de presión se agregó sulfuro ácido de sodio (0,73 g, 13 mmol). La reacción se calentó hasta 140 °C durante 18 horas después de cuyo tiempo no queda material de partida. El producto se tomó en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución de solución de carbonato de potasio al 10 % (5 ml). El extracto acuoso resultante se hizo ácido hasta pH 5 con ácido clorhídrico 6 N y extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida (0,41 g, 84 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,05 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, 5,1 Hz), 6,66 (1H, dd, 7,6, 6,1 Hz).

Cloruro de 3-Bromopiridina-2-sulfonilo

25 A una solución de 2-mercato-3-bromo-piridina (5,3 g, 27,5 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó gas de cloro a una tasa constante hasta que se logró la saturación sustancialmente completa. Durante la terminación de la reacción el cloruro de sulfonilo se agregó a agua con hielo y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El cloruro de sulfonilo se usó directamente en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente.

3-Bromo-N-hidroxipiridina-2-sulfonamida

35 Una solución de carbonato de potasio (3,21 g, 23,3 mmol) en agua (3,6 ml) se agregó gota a gota a una solución de hidroxilamina clorhidrato (1,61 g, 23,3 mmol) en agua (2,4 ml) a 0°C manteniendo una temperatura de reacción interna entre 5°C y 15°C. Se agregaron tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (3 ml), seguido por cloruro de 3-bromopiridina-2-sulfonilo (3,0 g, 11,65 mmol) en porciones manteniendo una temperatura debajo de 15°C y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por TLC. La suspensión resultante se concentró para remover cualquiera de los volátiles y la suspensión acuosa se diluyó con dietil éter (50 ml) y la reacción se lavó con agua (10 ml). La porción acuosa se volvió a extraer con dietil éter (2 x 15 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. La *N*-hidroxisulfonamida se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con un gradiente de heptanos:acetato de etilo para proporcionar el producto esperado como un sólido blanco (0,4 g, 5 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,34 (1H, d, 2,9 Hz), 9,62 (1H, d, 2,9 Hz), 8,71 (1H, dd, 4,5, 1,3 Hz), 8,37 (1H, dd, 8,2, 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, 8,1, 4,4 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 250,9126; observado [M-H] $^-$ = 250,9135.

Ejemplo 46: 4-N-Hidroxitiofen-2,4-disulfonamida (34)

50 La 4-N-Hidroxitiofen-2,4-disulfonamida se sintetizó de cloruro de 5-sulfamoiltiofen-3-sulfonilo (1 g, 3,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas (0,25 g, 26 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 2H), 9,99 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,60 (1H, d, J 1,5 Hz), 7,83 (1H, d, 1,5 Hz).

55 Ejemplo 47: *N*-Hidroxi-4-(morpholin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonamida (35)

A una solución de hidroxilamina acuosa (0,3 ml de una solución al 50 %, 4,2 mmol) se agregó THF (3 ml) y agua (0,5 ml) y la solución se enfrió hasta -10 °C. A esta solución fría se agregó cloruro de 4-(morpholin-4-carbonil)tiofen-2-sulfonilo (0,5 g, 1,7 mmol) en porciones mientras que la temperatura permanece debajo de 2-3 °C a lo largo de la adición. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos después de lo cual LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo además en DCM (10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El compuesto se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,2 g, 40 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,88 (1H, d, 2,9 Hz), 9,80 (1H, d, 2,9 Hz), 8,22 (1H, s), 7,67 (1H, s), 3,44-3,71 (8H, m); predicho [M-H] $^-$ = 291,0109; observado [M-H] $^-$ = 291,0110.

Ejemplo 48: *N*-Hidroxi-5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-sulfonamida (36)

La *N*-Hidroxi-5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-sulfonilo (1 g, 3,2 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró de dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,7 g, 71 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,98 (1H, s), 9,95 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,93 (1H, d, 4,0 Hz), 7,78 (1H, d, 3,8 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 312,9565; observado [M-H] $^-$ = 312,9564.

Ejemplo 49: 6-Cloro-*N*-hidroxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida (37)

La 6-Cloro-*N*-hidroxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 6-cloro-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonilo (0,1 g, 0,4 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró de dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,03 g, 30 % de rendimiento), ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,02 (1H, s a), 9,84 (1H, s), 7,88 (1H, d, 4,6 Hz), 7,61 (1H, d, 4,4 Hz).

Ejemplo 50: *N*-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonamida (38)

La *N*-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonamida se sintetizó de 5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonilo cloruro (5,0 g, 20 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (2,6 g, 53 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,96 (1H, s), 9,92 (1H, s a), 8,74 (1H, s), 7,79 (1H, d, 3,8 Hz), 7,73 (1H, d, 4,0 Hz), 7,13 (1H, s); predicho [M-H] $^-$ = 244,9691; observado [M-H] $^-$ = 244,9702.

Ejemplo 51: 4-Fluoro-*N*-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida (39)

La 4-Fluoro-*N*-hidroxi-2-metilbencen-1-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 4-fluoro-2-metilbencen-1-sulfonilo (1,0 g, 4,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,65 g, 65 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,60 (1H, s), 9,59 (1H, s), 7,89 (1H, dd, 8,7, 6,0 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,26 (1H, t, 8,5 Hz), 2,60 (3H, s); predicho [M-H] $^-$ = 204,0131; observado [M-H] $^-$ = 204,0138.

Ejemplo 52: *N*-Hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonamida (40)

La *N*-Hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas (0,02 g, 1 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,91 (1H, s), 9,82 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,66 (1H, d, 3,7 Hz), 7,56 (1H, d, 3,5 Hz).

Ejemplo 53: *N*-Hidroxi-2,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida (41)

La *N*-Hidroxi-2,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida se preparó de cloruro de 2,5-dimetil-3-tiofenosulfonilo (2,0 g, 9,5 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (0,5 g, 25 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,53 (1H, d, 3,1 Hz), 9,39 (1H, d, 3,1 Hz), 6,89 (1H, s), 2,57 (3H, s), 2,38 (3H, s); predicho [M+H] $^+$ = 208,0102; observado [M+H] $^+$ = 208,0374.

Ejemplo 54: 5-(hidroxisulfamoil)-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (42)

El 5-(hidroxisulfamoil)-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo se preparó de 5-(clorosulfonil)-4-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,0 g, 7,9 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter:heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,96g, 49 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9,91 (1H, s), 9,89 (1H, s a), 7,74 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,44 (3H, s); predicho [M-H] $^-$ = 249,9844; observado [M-H] $^-$ = 249,9832.

Ejemplo 55: 5-(Bencenosulfonil)-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida (43)

La 5-(Bencenosulfonil)-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 5-(bencenosulfonil)tiofen-2-sulfonilo (2,5 g, 7,7 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluvida con un gradiente de heptanos:acetato de etilo seguido por titulación con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (1,0 g, 40 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,12 (1H, d, 2,9 Hz), 10,05 (1H, d, 2,9 Hz), 8,06 (2H, d, 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, 4,0 Hz), 7,77 (1H, d, 7,3 Hz), 7,64-7,73 (3H, m); predicho [M-H] $^-$ = 317,9565; observado [M-H] $^-$ = 317,9550.

Ejemplo 56: N-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tofen-2-sulfonamida (44)

La *N*-Hidroxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tofen-2-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 5-(1,2-oxazol-3-il)tofen-2-sulfonilo (0,25 g, 1,0 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,18 g, 71 % de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,95 (1H, d, 2,4 Hz), 9,91 (1H, d, 2,7 Hz), 8,75 (1H, s), 7,79 (1H, d, 4,0 Hz), 7,73 (1H, d, 3,8 Hz), 7,14 (1H, s); predicho [M-H] $^-$ = 244,9691; observado [M-H] $^-$ = 244,9693.

Ejemplo 57: 5-Bromo-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida (45)

La 5-Bromo-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 5-bromotiofeno sulfonilo (2,0 g, 7,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró de dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (1,2 g, 60 %). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,88 (1H, s), 9,80 (1H, s a), 7,49 (1H, d, 4,0 Hz), 7,40 (1H, d, 3,9 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 255,8738; observado [M-H] $^-$ = 255,8727.

Ejemplo 58: 3,5-Dibromo-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida (46)*Cloruro de 3,5-Dibromotiofen-2-sulfonilo*

A una solución de 2,4-dibromotiofeno (2,0 g, 8,2 mmol) en DCM (10 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó ácido clorosulfónico (2,9 g, 24 mmol) gota a gota. La agitación se continuó durante unas 3 horas adicionales después de cuyo tiempo la reacción se agregó a hielo y la porción orgánica extrajo en DCM (3 x 50 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de sulfonilo deseado que se usó directamente en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (1,8 g, 63 % de rendimiento); $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,15 (1H, s).

*3,5-Dibromo-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida*

La 3,5-Dibromo-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 3,5-dibromotiofen-2-sulfonilo (1,8 g, 5,2 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo (1:1 v:v) seguido por titulación de dietil éter:heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,7 g, 40 % de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,02 (1H, d, 2,9 Hz), 9,93 (1H, d, 2,9 Hz), 7,59 (1H, s); predicho [M-H] $^-$ = 333,7843; observado [M-H] $^-$ = 333,7949.

Ejemplo 59: 5-Cloro-*N*-hidroxi-4-nitrotiofen-2-sulfonamida (47)

La 5-Cloro-*N*-hidroxi-4-nitrotiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofen-2-sulfonilo (2,0 g, 7,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo (1:7 v:v) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido anaranjado (0,95 g, 48 % de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (1H, d, 3,6 Hz), 8,05 (1H, s); predicho [M-H] $^-$ = 256,9094; observado [M-H] $^-$ = 256,9087.

Ejemplo 60: 3-Cloro-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida (48)*Cloruro de Cloro-tiofen-2-sulfonilo*

A una solución de 3-clorotiofeno (20 g, 0,17 mol) en DCM (40 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó ácido clorosulfónico (34 ml, 0,51 mol) y la agitación se continuó durante 2 horas; después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se vació en hielo y la solución resultante se extrajo en DCM (3 x 50 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa (3,5 g, 20 %). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,75 (1H, d, 5,3 Hz), 7,15 (1H, d, 5,3 Hz).

*3-Cloro-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida*

La 3-Cloro-*N*-hidroxitiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 3-clorotiofen-2-sulfonilo (3,0 g, 13,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y recristalización de acetato de etilo:heptanos al 5 % para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (1,39 g, 46 % de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,95 (1H, s.), 9,90 (1H, s a), 8,16 (1H, d, 5,4 Hz), 7,35 (1H, d, 5,2 Hz); predicho [M-H] $^-$ = 211,9243; observado [M-H] $^-$ = 211,9241.

Ejemplo 61: *N*-Hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida (49)

La *N*-Hidroxi-2,5-dimetilbencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2,5-dimetilbencen-1-sulfonilo (1,0 g, 4,9 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,6 g, 60 % de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,48-9,54 (2H, m), 7,66 (1H, d, 1,2 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,34 (3H, s); predicho [M-H] $^-$ =

200,0381; observado $[M-H]^-$ = 200,0382.

Ejemplo 62: 5-Cloro-N-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida (50)

- 5 La 5-Cloro-N-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida se preparó de cloruro de 5-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo (1 g, 3,9 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo (1:1 v:v) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,04 g, 5 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (1H, d, 2,9 Hz), 9,95 (1H, d, 2,9 Hz), 8,45 (1H, d, 9,4 Hz), 7,82 (1H, d, 9,4 Hz).

10 **Ejemplo 63: 4-(Bencenosulfonil)-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida (51)**

- 15 La 4-(Bencenosulfonil)-N-hidroxitiofen-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 4-(bencenosulfonil)tolueno-2-sulfonilo (1,0 g, 3,1 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo:heptanos al 30 % para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,51 g, 51 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,05 (1H, s a), 9,44 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,09 (1H, m.), 8,00 (1H, m.), 7,87 (1H, m.), 7,71 (3H, m.); predicho $[M-H]^-$ = 317,9565; observado $[M-H]^-$ = 317,9602.

20 **Ejemplo 64: N-Hidroxi-3,4-dimetoxibencen-1-sulfonamida (52)**

- 25 La N-Hidroxi-3,4-dimetoxibencen-1-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 3,4-dimetoxibencen-1-sulfonilo (2 g, 8,46 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter:heptanos (0,3 g, 15 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,48 (1H, d, 3,5 Hz), 9,40 (1H, d, 3,5 Hz), 7,42 (1H, dd, 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, d, 2,0 Hz), 7,16 (1H, d, 8,5 Hz), 3,85 (1H, s), 3,81 (1H, s.); predicho $[M-H]^-$ = 232,028; observado $[M-H]^-$ = 232,0285.

Ejemplo 65: N-Hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbencen-1-sulfonamida (53)

- 30 La N-Hidroxi-2,3,5,6-tetrametilbencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2,3,5,6-tetrametilbencen-1-sulfonilo (2 g, 8,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,7 g, 34 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,52 (1H, s a), 9,36 (1H, s), 7,30 (1H, s), 2,50 (6H, s), 2,27 (6H, s); predicho $[M-H]^-$ = 228,0694; observado $[M-H]^-$ = 228,074.

35 **Ejemplo 66: N-Hidroxi-3,5-bis(trifluorometil)bencen-1-sulfonamida (54)**

- 40 La N-Hidroxi-3,5-bis(trifluorometil)bencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter:heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,48 g, 24 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,99 (2H, s), 8,58 (1H, s), 8,37 (2H, s); predicho $[M-H]^-$ = 307,9816; observado $[M-H]^-$ = 307,9823.

45 **Ejemplo 67: 4-cloro-3-(hidroxisulfamoyl)benzoato de metilo (55)**

4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoato de metilo

- 50 A cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoilo (2 g, 7,3 mmol) se agregó MeOH (20 ml) con agitación. Después de 10 minutos la reacción se concentró bajo presión reducida y usó directamente en la síntesis de la N-hidroxisulfonamida correspondiente (1,9 g, 96 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,79 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,30 (1H, dd, 8,3, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, 8,3 Hz), 3,99 (3H, s).

4-cloro-3-(hidroxisulfamoyl)benzoato de metilo

- 55 El 4-cloro-3-(hidroxisulfamoyl)benzoato de metilo se sintetizó de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (0,7 g, 2,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas (0,3 g, 45 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,05 (1H, s a), 9,90 (1H, s), 8,50 (1H, d, 2,1 Hz), 8,18 (1H, dd, 8,4, 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, 8,2 Hz), 3,90 (3H, s); predicho $[M-H]^-$ = 263,9733; observado $[M-H]^-$ = 263,973.

60 **Ejemplo 68: 2-Fluoro-N-hidroxi-5-metilbencen-1-sulfonamida (56)**

- 65 La 2-Fluoro-N-hidroxi-5-metilbencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2-fluoro-5-metilbencen-1-sulfonilo (1 g, 4,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas (0,19 g, 20 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,71 (2H, s), 7,61 (1H, dd, 6,6, 1,7 Hz), 7,54 (1H, dt, 8,2, 2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, 10,0, 8,6 Hz), 2,36 (3H, s); predicho $[M-H]^-$ = 204,0131; observado $[M-H]^-$ = 204,0121.

Ejemplo 69: 4-Cloro-N-(3-cloropropil)-3-(hidroxisulfamoil)-benzamida (57)*Cloruro de 2-Cloro-5-[(3-cloropropil)carbamoil]bencen-1-sulfonilo*

- 5 A una solución de cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoílo (1,5 g, 5,51 mmol) en clorobenceno (20 ml) se agregó clorhidrato de azetidina (0,54 g, 5,79 mmol) y la reacción se calentó hasta 130 °C durante 18 horas después de cuyo tiempo LC-MS no muestra material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y trituró usando dietil éter para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco opaco el cual se usó directamente en la síntesis de la N-hidroxisulfonamida correspondiente (1 g, 55 % de rendimiento).

10 **4-Cloro-N-(3-cloropropil)-3-(hidroxisulfamoil)-benzamida**

La 4-Cloro-N-(3-cloropropil)-3-(hidroxisulfamoil)-benzamida se preparó de cloruro de 2-cloro-5-[(3-cloropropil)carbamoil]bencen-1-sulfonilo (1 g, 3,4 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,13 g, 14 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,88 (1H, d, 2,7 Hz), 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 8,86 (1H, t, 5,4 Hz), 8,45 (1H, d, 2,0 Hz), 8,11 (1H, dd, 8,4, 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, 8,4 Hz), 3,70 (2H, t, 6,5 Hz), 3,40 (2H, q, 6,5 Hz), 1,91-2,06 (2H, m).

20 **Ejemplo 70: 2-Cloro-N-hidroxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-carbonil]bencen-1-sulfonamida (58)***Cloruro de 2-Cloro-5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)bencen-1-sulfonilo*

- 25 A una solución de cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoílo (1,0 g, 3,7 mmol) en clorobenceno (15 ml) se agregó clorhidrato de 4-piperidinona (0,59 g, 3,9 mmol) y la reacción se calentó hasta 130 °C durante 18 horas después de cuyo tiempo LC-MS no muestra material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se tomó en DCM (50 ml), lavó con agua (2 x 10 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto el cual se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,27 g, 22 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,96 (1H, d, 1,6 Hz), 7,51-7,40 (2H, m), 3,74-3,56 (4H, m) 2,55-2,27 (4H, m).

2-Cloro-N-hidroxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-carbonil]bencen-1-sulfonamida

- 35 La 2-Cloro-N-hidroxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-carbonil]bencen-1-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 2-cloro-5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)bencen-1-sulfonilo (0,27 g, 0,82 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos:dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,05 g, 16 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,98 (1H, m), 9,86 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,71 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, m).

40 **Ejemplo 71: 4-Cloro-3-(hidroxisulfamoil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida (59)***Cloruro de 2-Cloro-5-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]bencen-1-sulfonilo*

- 45 A una solución de cloruro de 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoílo (2,0 g, 3,7 mmol) en clorobenceno (25 ml) se agregó clorhidrato de 2-(metoxietil)metilamina (0,48 g, 3,9 mmol) y la reacción se calentó hasta 130 °C durante 18 horas después de cuyo tiempo LC-MS no muestra material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y usó directamente en la síntesis de la N-hidroxisulfonamida correspondiente (2 g, 75 % de rendimiento).

50 **4-Cloro-3-(hidroxisulfamoil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida**

- La 4-Cloro-3-(hidroxisulfamoil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida se sintetizó de cloruro de 2-cloro-5-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]bencen-1-sulfonil (2 g, 6,1 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter seguido por columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo:heptanos (1:1 v:v) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,17 g, 9 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,98 (1H, m), 9,86 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,71 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,95 (3H, m).

Ejemplo 72: ácido 2-Hidroxi-5-(hidroxisulfamoil)benzoico (60)

- 60 El ácido 2-Hidroxi-5-(hidroxisulfamoil)benzoico se preparó de ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxibenzoico (1 g, 4,2 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se aisló como un sólido blanco (0,4 g, 41 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,75 (1H, s a), 10,66 (1H, s), 9,39 (1H, d, 2,1 Hz), 9,04 (1H, dd, 8,8, 2,2 Hz), 8,31 (1H, d, 5,0 Hz); predicho $[\text{M}-\text{H}]^- = 231,9916$; observado $[\text{M}-\text{H}]^- = 231,9907$.

Ejemplo 73: N-Hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida (61)

La *N*-Hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida se preparó de cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonilo (0,9 g, 3,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos:acetato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0,35 g, 38 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,40 (1H, s a), 9,32 (1H, s), 7,00-7,12 (2H, m), 6,83 (1H, d, 8,9 Hz), 4,20-4,36 (2H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 2,87 (3H, s); predicho $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0595$; observado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0589$.

Ejemplo 74: 2-Cloro-*N*,4-dihidroxibencen-1-sulfonamida (62)*Cloruro de 2-Cloro-4-hidroxibencen-1-sulfonilo*

A una solución de 2-cloro-4-hidroxianilina (5,0 g, 35 mmol) en ácido acético (30 ml) y HCl (7 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó nitrito de sodio (2,65 g, 38,5 mmol) en porciones que mantienen una temperatura interna <5 °C. La mezcla de reacción se permitió agitar a 0 °C durante 1 hora. Simultáneamente, $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,98 g, 34,8 mmol) se suspendió en AcOH:agua (20 ml:10 ml) a 0 °C y agitó a 0 °C hasta que todo CuCl_2 estuvo en la solución. Gas de SO_2 se condensó en un matraz a -78 °C por medio de la ayuda de un dedo frío y el compuesto diazo y solución CuCl_2 se agregó y la reacción se calentó hasta 0 °C. La reacción se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 18 horas y se apagó por adición a hielo y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

*2-Cloro-*N*,4-dihidroxibencen-1-sulfonamida*

La 2-Cloro-*N*,4-dihidroxibencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2-cloro-4-hidroxibencen-1-sulfonilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con MeOH:DCM al 1 % para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,3 g, 15 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,93 (1H, s), 9,58 (1H, d, 3,0 Hz), 9,42 (1H, d, 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, 8,7 Hz), 6,97 (1H, d, 2,4 Hz), 6,89 (1H, dd, 8,7, 2,4 Hz) predicho $[\text{M}-\text{H}]^- = 221,9628$; observado $[\text{M}-\text{H}]^- = 221,9621$.

Ejemplo 75: 3,5-Dicloro-*N*,4-dihidroxibencen-1-sulfonamida (63)

La 3,5-Dicloro-*N*,4-dihidroxibencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 3,5-dicloro-4-hidroxibencen-1-sulfonilo (1 g, 3,8 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,05 g, 5 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,60 (1H, s a), 9,43 (1H, s), 7,64 (2H, s).

Ejemplo 76: 4-Cloro-2-hidroxi-5-(hidroxisulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida (64)*Cloruro de 2-Cloro-5-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxibencen-1-sulfonilo*

A una solución de ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxibenzoico (1 g, 4,2 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,62 ml, 8,4 mmol) y la reacción se calentó hasta refluo durante 1 hora o hasta que no fue evidente el material de partida adicional por CCD. La reacción se concentró bajo presión reducida y usó directamente en la síntesis de la amida (1 g, 82 % de rendimiento). A una solución de cloruro de 4-cloro-5-(clorosulfonil)-2-hidroxibenzoilo (1 g, 3,5 mmol) en clorobenceno (25 ml) se agregó clorhidrato de dimetilamina (0,31 g, 3,9 mmol) y la reacción se calentó hasta 130 °C durante 18 horas después de cuyo tiempo LC-MS no muestra material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y usó directamente en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (2,9 g, rendimiento cuantitativo); LC-MS $t_R = 1,75$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264$.

*4-Cloro-2-hidroxi-5-(hidroxisulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida*

La cloruro de 4-Cloro-2-hidroxi-5-(hidroxisulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida se preparó de 2-Cloro-5-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxibencen-1-sulfonilo (2,9 g, 9,7 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con MeOH al 10 % en DCM seguido por titulación de DCM para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,38 g, 13 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,42 (1H, s a), 9,67 (1H, d, 2,7 Hz), 9,60 (1H, d, 2,9 Hz), 7,68 (1H, s), 7,06 (1H, s), 2,96 (3H, s a), 2,81 (3H, s a); predicho $[\text{M}-\text{H}]^- = 292,9999$; observado $[\text{M}-\text{H}]^- = 293,0003$.

Ejemplo 77: 5-Cloro-*N*-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (65)*5-Cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol*

A una solución de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (3,0 g, 19,5 mmol) en DMF (60 ml) se agregó dimetilcarbonato (5,27 g,

58,6 mmol) y carbonato de potasio (1,35 g, 9,75 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, después de cuyo tiempo no fue evidente el material de partida por LC-MS. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y el producto se aisló por extracción en dietil éter (250 ml). La porción orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g, 71 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,67 (1H, s a), 7,27 (1H, s), 7,20 (1H, d, 8,7 Hz), 3,97 (2H, t, 8,7 Hz), 3,74 (3H, s a), 3,09 (2H, t, 8,7 Hz).

Cloruro de 5-Cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo

10 El 5-Cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol (0,6 g, 3,6 mmol) y ácido clorosulfónico (1,7 g, 14,3 mmol) se calentaron en un tubo sellado hasta 70 °C durante 18 horas. La reacción se apagó al vaciar en hielo y el sólido resultante se secó bajo presión reducida luego se sometió a cromatografía con columna en gel de sílice eluída con 20 % heptano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,37 g, 38 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,23 (1H, s a), 7,19 (1H, s), 3,97 (2H, t, 8,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,07 (2H, t, 8,6 Hz).

5-Cloro-N-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida

20 La 5-Cloro-N-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida se preparó de cloruro de 5-cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo (0,35 g, 1,3 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas (0,19 g, 55 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,54-9,72 (2H, m), 8,33 (1H, s a), 7,51 (1H, s), 4,03 (2H, t, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,18 (2H, t, 8,5 Hz).

Ejemplo 78: 2-Cloro-*N*,5-dihidroxibencen-1-sulfonamida (66)

25 La 2-Cloro-*N*,5-dihidroxibencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2-cloro-5-hidroxi bencen-1-sulfonilo (2,32 g, 10 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una HPLC preparativa de fase inversa neutral para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,05 g, 3 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,74 (2H, s), 7,31-7,53 (2H, m), 7,04 (1H, d, 8,7, 2,9 Hz).

Ejemplo 79: 5-Bromo-*N*-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida (67)

5-Bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol

35 El 5-Bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol se sintetizó usando el método descrito para la síntesis de 5-cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol (1,1 g, 54 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60 (1H, s a), 7,40 (1H, d, 0,9 Hz), 7,28-7,37 (1H, m), 3,96 (2H, t, 8,7 Hz), 3,74 (3H, s), 3,10 (2H, t, 8,7 Hz).

Cloruro de 5-Bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo

40 El cloruro de 5-Bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo se sintetizó usando el método descrito para la síntesis de cloruro de 5-cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo (0,29 g, 34 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,30 (1H, s a), 7,37 (1H, s), 3,96 (2H, t, 8,7 Hz), 3,74 (3H, s a), 3,07 (2H, t, 8,7 Hz).

45 **5-Bromo-*N*-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida**

La 5-Bromo-*N*-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonamida se preparó de cloruro de bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfonilo (0,29 g, 0,94 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas (0,24 g, 82 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,54-9,74 (2H, m), 8,38 (1H, s a), 7,68 (1H, s), 4,02 (2H, t, 8,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,18 (2H, t, 8,6 Hz).

Ejemplo 80: 2-Cloro-*N*-hidroxi-5-(metoximetil)bencen-1-sulfonamida (68)

1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno

55 El 1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno se sintetizó de acuerdo con el método descrito en Buerzli *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 120:12274-12288 (1998). A una solución de KOH (5,98 g, 106 mmol) en DMSO (50 ml) se agregó alcohol de 4-cloro-3-nitrobencilo (5,0 g, 26,6 mmol) y yoduro de metilo (4 ml, 64 mmol). La agitación se continuó durante 1 hora después de cuyo tiempo agua (60 ml) se agregó y la reacción se extrajo en DCM (3 x 50 ml), lavó con agua y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida (4,7 g, 88 % de rendimiento). ^1H NMR (250 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,86 (1H, d, 1,4 Hz), 7,40-7,61 (2H, m), 4,49 (2H, s), 3,44 (3H, s).

Cloruro de 2-Cloro-5-(metoximetil)bencen-1-sulfonilo

65 A una solución de 1-cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno (2,7 g, 13,4 mmol) en EtOH (14 ml) y agua (2 ml) se agregó hierro (1,94 g, 34,8 mmol) y HCl (5 gotas). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción

enfriada se filtró a través de CELITE, lavó con EtOAc (50 ml) y concentró bajo presión reducida y usó directamente en la siguiente etapa. A una solución de 2-cloro-5-(metoximetil)anilina (4,19 g, 24,5 mmol) en ácido acético (25 ml) y HCl (6 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó nitrito de sodio (1,85 g, 26,9 mmol) en porciones que mantienen una temperatura interna <5 °C. La mezcla de reacción se permitió agitar a 0 °C durante 1 hora. Simultáneamente, CuCl₂·H₂O (4,16 g,

- 5 24,5 mmol) se suspendió en AcOH:agua (25 ml:10 ml) a 0 °C y agitó a 0 °C hasta que todo CuCl₂ estuvo en la solución. Gas de SO₂ se condensó en un matraz a -78 °C por medio de la ayuda de un dedo frío y el compuesto diazo y solución CuCl₂ se agregó y la reacción se calentó hasta 0 °C. La reacción se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 2 horas. La reacción se apagó por adición a hielo y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,1 g, 81 % de rendimiento). ¹HNMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (1H, d, 2,0 Hz), 7,30-7,48 (2H, m), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s).
- 10

2-Cloro-N-hidroxi-5-(metoximetil)bencen-1-sulfonamida

- 15 El 1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno se preparó de cloruro de 2-cloro-5-(metoximetil) bencen-1-sulfonilo (1 g, 3,9 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas (0,55 g, 56 % de rendimiento). ¹HNMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,69-9,89 (2H, m), 7,93 (1H, d, 1,7 Hz), 7,68 (1H, d, 8,1 Hz), 7,60 (1H, dd, 8,2, 2,0 Hz), 4,49 (2H, s), 3,33 (3H, s); predicho [M-H]⁻ = 249,9941; observado [M-H]⁻ = 249,9945.

20 **Ejemplo 81: 5-(hidroxisulfamoil)furan-2-carboxilato de metilo (69)**

- El 5-(hidroxisulfamoil)furan-2-carboxilato de metilo se preparó de 5-(clorosulfonil)furan-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,5 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo (4:1 v:v) seguido por titulación de heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (0,46 g, 47 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,28 (1H, d, 2,8 Hz), 9,89 (1H, d, 2,8 Hz), 7,48 (1H, d, 3,8 Hz), 7,36 (1H, d, 3,6 Hz), 3,87 (3H, s).

30 **Ejemplo 82: *N*-Hidroxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida (70)**

- La *N*-Hidroxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida se preparó de cloruro de 2,5-dimetilfuran-3-sulfonilo (0,5 g, 2,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con DCM:heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,34 g, 69 % de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 6,65 (1H, d, 3,7 Hz), 6,20 (1H, s), 6,13 (1H, s), 2,54 (3H, s), 2,28 (3H, s).

35 **Ejemplo 83: *N*-Hidroxi-8-oxatriciclo[7,4,0,0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-4-sulfonamida (71)**

- La *N*-Hidroxi-8-oxatriciclo[7,4,0,0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-4-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 8-oxatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-4-sulfonil (1,0 g, 3,75 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,46 g, 48 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,66 (1H, d, 3,3 Hz), 9,62 (1H, d, 3,3 Hz), 8,67 (1H, d, 1,7 Hz), 8,35 (1H, d, 7,7 Hz), 7,93-8,02 (2H, m), 7,80 (1H, d, 8,4 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,49 (1H, t, 7,5 Hz).

45 **Ejemplo 84: 2-(Etanosulfonil)-*N*-hidroxibencen-1-sulfonamida (72)**

1-Cloro-2-(etilsulfanil)benceno

- 50 A una solución de sodio metóxido (5,6 g, 103,7 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó 2-clorobencen-1-tiol (10,0 g, 69,1 mmol) en MeOH (50 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución de yodoetano (5,8 ml, 72,6 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C donde el LC-MS no muestra material de partida presente. El solvente se removió y la reacción se apagó por la adición de agua (100 ml). Los orgánicos se extrajeron en DCM (3 x 200 ml), combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite transparente (11,5 g, 96 % de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,36 (1H, dd, 7,9, 1,2 Hz), 7,28-7,19 (2H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 2,97 (2H, q, 7,4 Hz), 1,37 (3H, t, 7,4 Hz).

1-Cloro-2-(etanosulfonil)benceno

- 60 Una solución de 1-cloro-2-(etilsulfanil)benceno (11,5 g, 66,6 mmol) en DCM (230 ml) se agregó durante 1 hora hasta una solución a 0-5 °C de ácido sulfúrico al 10 % (345 ml) con adición simultánea de sólido de permanganato de potasio (35,8 g, 0,23 mol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C y la agitación se continuó durante 1 hora, después de cuyo tiempo LC-MS muestra la reacción para completarse. El bisulfito de sodio (65 g) se agregó a la mezcla de reacción lentamente hasta que todo el color ha desaparecido de la reacción y una solución incolora, transparente se observó y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se volvió a extraer en DCM (3 x 100 ml) y la porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, filtró

y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro, transparente que se usó directamente en la siguiente etapa (14,0 g, 99,99 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,13 (1H, dd, 8,0, 1,1 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 7,48 (1H, ddd, 8,6, 6,6, 2,1 Hz), 3,44 (2H, q, 7,5 Hz), 1,27 (3H, t, 7,5 Hz).

5 **1-(Bencilsulfanil)-2-(etanosulfonil)benceno**

A una solución de 1-cloro-2-(etanosulfonil)benceno (14,0 g, 68,4 mmol) en DMSO (70 ml) se agregó HCl de (bencilsulfanil)metanimidamida (14,56 g, 71,8 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C. Se agregó NaOH (6,84 g, 171,0 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 75 °C durante 18 horas y se permitió enfriar a una temperatura de alrededor de 25 °C donde la agitación se continuó durante unas 72 horas adicionales. La reacción se apagó por la adición de agua (50 ml) y la solución acuosa resultante extrajo en DCM (4 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (50 ml), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite amarillo el cual se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con gradiente de acetato DCM:heptanos al 50-100 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (3,25 g, 16 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,06-8,00 (1H, m), 7,54-7,45 (2H, m), 7,35 (1H, ddd, 8,5, 6,8, 1,9 Hz), 7,32-7,21 (5H, m), 4,23 (2H, s), 3,37 (2H, d, 7,4 Hz), 1,11 (3H, t, 7,4 Hz).

20 **Cloruro de 2-(Etanosulfonil)bencen-1-sulfonilo**

El gas de cloro se burbujeó a través de una solución de 1-(bencilsulfanil)-2-(etanosulfonil)benceno (3,25 g, 11,1 mmol) en ácido acético (110 ml) y agua (10 ml) mantiene una temperatura interna de < 10 °C durante 1 hora. En cuanto la adición se completa del cloruro de sulfonilo del gas de cloruro se extrajo en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y 2,5 % p:v de solución NaOH (50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (2,7 g, 89 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,44 (1H, dd, 7,8, 1,3 Hz), 8,40 (1H, dd, 7,7, 1,4 Hz), 7,97 (2H, tdt, 22,4, 7,6, 1,3 Hz), 3,61 (2H, q, 7,5 Hz), 1,36 (3H, t, 7,5 Hz).

30 **2-(Etanosulfonil)-N-hidroxibencen-1-sulfonamida**

La 2-(Etanosulfonil)-N-hidroxibencen-1-sulfonamida se sintetizó de cloruro de 2-(etanosulfonil)bencen-1-sulfonilo (1,0 g, 3,7 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,8 g, 83 % de rendimiento). ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10,12 (1H, d, 3,5 Hz), 8,96 (1H, d, 3,5 Hz), 8,26-8,19 (2H, m), 8,08-7,99 (2H, m), 3,65 (2H, q, 7,4 Hz), 1,17 (3H, t, 7,4 Hz).

Ejemplo 85: N-Hidroxi-2-(propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonamida (73)

40 **1-Cloro-2-(propan-2-sulfonil)benceno**

A una solución de sodio metóxido (5,6 g, 103,7 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó 2-clorobencen-1-tiol (10,0 g, 69,1 mmol) en MeOH (50 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución de 2-yodopropano (7,26 ml, 72,6 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C donde el LC-MS muestra el material de partida todavía presente. Una porción adicional de 2-yodopropano (3 ml, 30 mmol) y sodio metóxido (3 g, 29 mmol) se agregó y la agitación se continuó durante unas 18 horas adicionales hasta que el consumo completo del material de partida se observó por LC-MS. El solvente se removió y la reacción se apagó por la adición de agua (100 ml). Los orgánicos se extrajeron en DCM (3 x 200 ml), combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite transparente (12,8 g, 99 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,39 (2H, d, 7,9 Hz), 7,21 (1H, td, 7,6, 1,4 Hz), 7,14 (1H, td, 7,7, 1,6 Hz), 3,50 (1H, hept, 6,7 Hz), 1,34 (6H, d, 6,7 Hz).

50 **1-Cloro-2-(propan-2-sulfonil)benceno**

Una solución de 1-cloro-2-(propan-2-sulfonil)benceno (12,8 g, 68,3 mmol) en DCM (230 ml) se agregó durante 1 hora para una solución a 0-5 °C de ácido sulfúrico al 10 % (380 ml) con adición simultánea de potasio sólido de permanganato (36,7 g, 0,23 mol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C y la agitación se continuó durante 1 hora después de cuyo tiempo, LC-MS muestra la reacción para completarse. El bisulfito de sodio (60 g) se agregó a la mezcla de reacción lentamente hasta que todo el color ha desaparecido de la reacción y una solución transparente, incolora se observó y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se volvió a extraer en DCM (3 x 100 ml) y la porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro, transparente (13,7 g, 92 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm 8,17-8,06 (1H, m), 7,62-7,52 (2H, m), 7,46 (1H, ddd, 8,7, 5,5, 3,2 Hz), 3,80 (1H, hept, 6,9 Hz), 1,32 (6H, dd, 6,9, 0,9 Hz).

65 **1-(Bencilsulfanil)-2-(propan-2-sulfonil)benceno**

A una solución de 1-cloro-2-(propan-2-sulfonil)benceno (13,7 g, 62,6 mmol) en DMSO (70 ml) se agregó HCl de (bencilsulfanil)metanimidamida (13,3 g, 65,8 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C. Se agregó NaOH (6,3 g, 156,6 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 75 °C durante 18 horas. La reacción se apagó por la adición de agua (50 ml) y la solución acuosa resultante extrajo en DCM (4 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (50 ml), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite amarillo que se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con gradiente de acetato DCM:heptanos al 50-100 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (4,7 g, 20 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,03-7,98 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,36-7,21 (6H, m), 4,23 (2H, s), 3,82 (1H, dt, 13,7, 6,9 Hz), 1,19 (6H, d, 6,9 Hz).

10 Cloruro de 2-(Propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonilo

El gas de cloro se burbujeó a través de una solución de 1-(bencilsulfanil)-2-(propan-2-sulfonil)benceno (4,1 g, 13,4 mmol) en ácido acético (140 ml) y agua (12 ml) manteniendo una temperatura interna de < 10 °C durante 1 hora. En cuanto la adición se completa del gas de cloro el cloruro de sulfonilo se extrajo en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y 2,5 % p:v solución NaOH (50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (2,9 g, 77 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,42 (1H, dd, 7,8, 1,4 Hz), 8,34 (1H, dd, 7,6, 1,6 Hz), 7,93 (2H, dtd, 20,1, 7,5, 1,4 Hz), 4,05 (1H, hept, 6,8 Hz), 1,35 (6H, d, 6,9 Hz).

20 N-Hidroxi-2-(propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonamida

La N-Hidroxi-2-(propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2-(propan-2-sulfonil)bencen-1-sulfonilo (1,0 g, 3,5 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,84 g, 85 % de rendimiento). ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,5 Hz), 8,93 (1H, d, 3,5 Hz), 8,26-8,22 (1H, m), 8,22-8,17 (1H, m), 8,06-7,99 (2H, m), 4,09 (1H, hept, 6,9 Hz), 1,22 (6H, d, 6,8 Hz).

30 Ejemplo 86: 4-Acetyl-N-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida (74)

La 4-Acetyl-N-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida se preparó de cloruro de 4-acetyl-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonilo (0,72 g, 2,6 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,70 g, 59 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,50 (1H, s a), 9,43 (1H, s a), 7,47 (1H, d, 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, 8,5 Hz), 4,36 (2H, t, 4,3 Hz), 3,89 (2H, t, 4,4 Hz), 2,27 (3H, s).

35 Ejemplo 87: 5-(hidroxisulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (75)

El 5-(hidroxisulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo se preparó de 5-(clorosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,46 g, 1,9 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,09 g, 19 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,47 (1H, d, 3,3 Hz), 9,21 (1H, d, 3,5 Hz), 7,70 (1H, d, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, 1,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,78 (3H, s).

45 Ejemplo 88: N-[5-(Hidroxisulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (76)

La N-[5-(Hidroxisulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida se preparó de cloruro de 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonilo (0,28 g, 1,3 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,12 g, 42 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,80 (1H, d, 3,2 Hz), 9,65 (1H, d, 3,3 Hz), 7,94 (1H, s), 2,20 (3H, s).

50 Ejemplo 89: N-Hidroxi-2,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)furan-3-sulfonamida (77)

4-(2,5-Dimetilfuran-3-carbonil)morfolina

55 A una solución de diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,5 mmol) y morfolina (1,79 g, 20,5 mmol) en DCM (30 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 2,5 dimetil-furan-3-carbonilo (3,1 g, 19,6 mmol) y la solución resultante se calentó hasta una temperatura de alrededor de 25 °C durante 6 horas. La reacción se apagó por la adición de HCl 1 N (20 ml) y la porción orgánica se extrajo en DCM (50 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un aceite café (4,41 g, rendimiento cuantitativo). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,09 (1H, s), 3,40-3,63 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,21 (3H, s).

60 Cloruro de 2,5-Dimetil-4-(morpholin-4-carbonil)furan-3-sulfonilo

65 La 4-(2,5-Dimetilfuran-3-carbonil)morfolina (2,0 g, 9,6 mmol) se agregó a ácido clorosulfónico (6,4 ml, 95 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del

material de partida. La solución café se vació en hielo y la porción orgánica extrajo en DCM (2 x 50 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido café el cual se usó directamente en la síntesis de la N-hidroxisulfonamida correspondiente (2,29 g, 78 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,03-3,85 (8H, m), 2,31 (3H, s), 2,07 (3H, s).

- 5 *N-Hidroxi-2,5-dimetil-4-(morpholin-4-carbonil)furan-3-sulfonamida*
- La *N*-Hidroxi-2,5-dimetil-4-(morpholin-4-carbonil)furan-3-sulfonamida se preparó de cloruro de 2,5-dimetil-4-(morpholin-4-carbonil)furan-3-sulfonilo (2,3 g, 7,4 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con DCM para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (1,3 g, 56 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,71 (1H, d, 3,5 Hz), 8,64 (1H, d, 3,6 Hz), 3,62-3,78 (2H, m), 3,42-3,62 (4H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,22 (3H, s).

10 **Ejemplo 90: 5-(hidroxisulfamoil)furan-3-carboxilato de etilo (78)**

- 15 El 5-(hidroxisulfamoil)furan-3-carboxilato de etilo se preparó de 5-(clorosulfonil)furan-3-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,4 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco opaco (0,2 g, 60 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,14 (1H, s a), 9,88 (1H, s), 8,76 (1H, d, 0,8 Hz), 7,38 (1H, d, 0,8 Hz), 4,28 (2H, q, 7,1 Hz), 1,21-1,35 (3H, t, 7,1 Hz).

20 **Ejemplo 91: 5-Clorotiofen-2-sulfonamido oxan-4-carboxilato (79)**

25 *Oxan-4-carboxilato de [(terc-Butoxi)carbonil]amino*

- 30 A una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (5,0 g, 38,42 mmol) en DCM (200 ml) se agregó EDCI (5,96 g, 38,42 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 10 minutos y BOC hidroxilamina (5,12 g, 38,42 mmol) se agregó y la agitación se continuó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró para dar oxan-4-carboxilato de [(terc-butoxi)carbonil]amino como un aceite anaranjado ligero (6,93 g, 74 % de rendimiento). ¹H NMR (250 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,00 (1H, s a), 3,98 (2H, td, 3,7, 11,7 Hz), 3,60-3,32 (2H, m), 2,86-2,64 (1H, m), 1,79 (4H, s), 1,48 (9H, s).

35 *Oxan-4-carboxilato de N-[(terc-Butoxi)carbonil]5-clorotiofen-2-sulfonamido*

- 40 A una solución de oxan-4-carboxilato de [(terc-butoxi)carbonil]amino (2 g, 8,15 mmol) en DCM (100 ml) se agregó cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (1,09 ml, 8,15 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,23 mmol), seguido por la adición de DMAP (149 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 1 hora y luego se agregó agua (10 ml). La mezcla se agitó, las 2 capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M acuoso (1 x 10 ml), agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para dar un aceite. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptano:EtOAc 30 %-40 % para dar oxan-4-carboxilato de *N*-[(terc-butoxi)carbonil]5-clorotiofen-2-sulfonamido (0,92 g, 27 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,65 (1H, d, 4,3 Hz), 7,00 (1H, d, 4,1 Hz), 4,01 (2H, td, 3,6, 11,7 Hz), 3,55-3,46 (2H, m), 2,84 (1H, tt, 5,1, 9,8 Hz), 2,00-1,87 (4H, m), 1,49 (9H, s).

45 *Oxan-4-carboxilato de 5-Clorotiofen-2-sulfonamido*

- 50 A una solución de oxan-4-carboxilato de *N*-[(terc-butoxi)carbonil]5-clorotiofen-2-sulfonamido (0,86 g, 2,0 mmol) en DCM (8 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2,24 ml, 30,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 1 hora. Los solventes se evaporaron para dar un aceite amarillo el cual se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:EtOAc 20 %-50 % para dar oxan-4-carboxilato de 5-clorotiofen-2-sulfonamido como un sólido blanco (0,53 g, 80 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,52 (1H, s a), 7,68 (1H, d, 4,1 Hz), 7,39 (1H, d, 4,1 Hz), 3,80 (2H, td, 3,5, 11,3 Hz), 3,41-3,30 (2H, m), 2,78 (1H, tt, 4,1, 11,1 Hz), 1,73 (2H, dd, 2,1, 12,8 Hz), 1,62-1,49 (2H, m).

55 **Ejemplo 92: *N*-Hidroxi-2-(oxan-4-ilmetanosulfonil)bencen-1-sulfonamida (80)**

60 *4-[(2-Fluorobencenosulfonil)metil]oxano*

- 65 A una solución de 4-(yodometil)oxano (1,0 g, 4,4 mmol) y 2-fluorobencen-1-tiol (0,57 g, 4,4 mmol) en DMF (10 ml) se agregó carbonato de potasio (0,79 g, 5,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 18 horas. La reacción se apagó por la adición de agua (20 ml) y la porción orgánica extrajo en DCM (50 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (10 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo al 100-70 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro, transparente (0,9 g, 92 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,37 (1H, td, 7,6, 1,7 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 6,99-7,17 (2H, m),

3,85-4,04 (2H, m), 3,35 (2H, td, 11,8, 2,0 Hz), 2,84 (2H, d, 6,9 Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,36 (2H, qd, 12,3, 4,4 Hz).

4-{[2-(Bencilsulfanil)bencenosulfonil]metil}oxano

A una solución de 4-[(2-fluorobencenosulfonil)metil]oxano (1,0 g, 3,9 mmol) en DMSO (20 ml) se agregó clorhidrato de carbamimidotioato de bencilo (0,84 g, 4,2 mmol) y la mezcla se enfrió durante la adición de NaOH (0,4 g, 9,8 mmol) así que la temperatura interna se mantuvo debajo de 15 °C-20 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas después de cuyo tiempo LC-MS muestra el consumo completo del material de partida. La reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y apagó por la adición de solución HCl 1 N (5 ml). La emulsión formada se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El aceite se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo al 20-40 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo (1,2 g, 87 % de rendimiento). ¹HNMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78-7,95 (2H, m), 7,67 (1H, td, 7,7, 1,5 Hz), 7,14-7,49 (6H, m), 4,40 (2H, s), 3,71 (2H, dt, 9,7, 1,9 Hz), 3,30 (2H, d, 6,4 Hz), 3,17 (2H, td, 11,6, 2,1 Hz), 1,79-1,97 (1H, m), 1,48 (2H, dd, 13,0, 1,9 Hz), 1,06-1,30 (2H, m).

Cloruro de 2-(Oxan-4-ilmetanosulfonil)bencen-1-sulfonilo

El gas de cloro se burbujeó a través de una solución de 4-[(2-(bencilsulfanil)bencenosulfonil)metil]oxano (1 g, 2,8 mmol) en ácido acético (35 ml) y agua (3 ml) mantiene una temperatura interna de < 10 °C durante 1 hora. En cuanto la adición se completa del gas de cloro el cloruro de sulfonilo se extrajo en DCM (150 ml) y se lavó con agua (150 ml) y 2,5 % p:v solución NaOH (50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo:heptano al 80 % para proporcionar el compuesto deseado como un aceite el cual se usó directamente en la síntesis de la N-hidroxisulfonamida correspondiente (0,9 g, 96 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,40 (2H, ddd, 7,6, 5,9, 1,4 Hz), 7,88-8,05 (2H, m), 3,87-4,03 (2H, m), 3,38-3,51 (3H, m), 2,99 (1H, s a), 2,41-2,64 (1H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,43-1,63 (2H, m).

N-Hidroxi-2-(oxan-4-ilmetanosulfonil)bencen-1-sulfonamida

La N-Hidroxi-2-(oxan-4-ilmetanosulfonil)bencen-1-sulfonamida se preparó de cloruro de 2-(oxan-4-ilmetanosulfonil)bencen-1-sulfonilo (0,72 g, 2,1 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de N-hidroxisulfonamidas y se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con heptanos:acetato de etilo (1:1 v:v) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,37 g, 52 % de rendimiento). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,5 Hz), 8,98 (1H, d, 3,5 Hz), 8,23-8,28 (1H, m), 8,17-8,22 (1H, m), 7,99-8,04 (2H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 3,62 (2H, d, 6,5 Hz), 3,29 (2H, td, 11,6, 2,0 Hz), 2,11-2,23 (1H, m), 1,66 (2H, dd, 13,1, 1,9 Hz), 1,28-1,40 (2H, m).

Ejemplo 93: N-Hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida (81)

2-(2-acetilfenoxi)acetato de etilo

A una solución de 1-(2-hidroxifenilo)etan-1-ona (7,5 g, 0,06 mol) en formamida de dimetilo (75 ml) se agregó carbonato de potasio (22,8 g, 0,17 mol) a una temperatura de alrededor de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición de bromoacetato de etilo (9,2 ml, 0,08 mol) y la agitación se continuó durante unas 5 horas adicionales a una temperatura de alrededor de 25 °C. Despues de la terminación de la reacción, observada por CCD, la reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml), la porción orgánica se separó, y la porción acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto O-alquilado como un aceite incoloro. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo:hexano al 5-8 % para dar 2-(2-acetilfenoxi)acetato de etilo como un sólido blanco opaco (10,5 g, 86 % de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78-7,74 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,28 (2H, q, 7,1 Hz), 2,72 (3H, s), 1,30 (3H, t, 7,1 Hz).

ácido 2-(2-Acetilfenoxi)acético

A una solución de 2-(2-acetilfenoxi)acetato de etilo (8 g, 0,04 mol) en etanol:agua (80 ml:8 ml) se agregó hidrato de hidróxido de litio (1:1:1) (4,5 g, 0,11 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C durante 18 horas y después de la terminación de la reacción (observado por CCD), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto se tomó en agua (350 ml) y extrajo con dietil éter (2 x 150 ml). El extracto acuoso luego se hizo ácido usando HCl 1 N (pH de alrededor de 2-3) a 0 °C y extrajo en diclorometano (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto ácido como un sólido blanco opaco (6,7 g, 95,8 % de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 13,16 (1H, s), 7,60-7,55 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 4,85 (2H, s),

2,62 (3H, s).

3-Metil-1-benzofurano

- 5 A una solución de ácido 2-(2-acetilfenoxi)acético (8 g, 0,041 mol) en anhídrido acético (48 ml) se agregó acetato de sodio (20,3 g, 0,25 mol) a una temperatura de alrededor de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a refluro (140 °C) durante 18 horas. En cuanto la reacción se completó (verificado por CCD), la mezcla de reacción se vació en agua con hielo (400 ml) y extrajo en acetato de etilo (3 x 400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (400 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto ciclado como un aceite rojo el cual se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con hexano para proporcionar el compuesto ciclado como un líquido incoloro (2,6 g, 48 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,55-7,51 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 2,26 (3H, d, 1,3 Hz).
- 10
- 15

Cloruro 3-Metil-1-benzofuran-2-sulfonilo

- 15 A una solución de 3-metil-1-benzofurano (2,6 g, 17,7 mmol) en dietil éter (50 ml) enfriada hasta -78 °C se agregó n-BuLi (8,7 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 21,64 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora antes el gas SO_2 se burbujeó a través de una reacción y la agitación continua a -50 °C durante 1 hora adicional. La reacción se permitió entibiar a -20 °C y NCS (3,42 g, 25,58 mmol) se agregó en porciones y la agitación se continuó durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25 °C. Después de que el consumo sustancialmente completo del material de partida se observó por CCD, agua (40 ml) se agregó y la porción orgánica se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía con una columna en gel de sílice eluída con acetato de etilo al 0,5 % en hexano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (2,5 g, 55 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,72 (1H, dd, 7,9, 0,9 Hz), 7,64-7,58 (2H, m), 7,43 (1H, dd, 8,1, 4,2 Hz), 2,65 (3H, s).
- 20
- 25

N-Hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida

- 30 La *N*-Hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida se preparó de cloruro de 3-metil-1-benzofuran-2-sulfonilo (1,5 g, 6,5 mmol) de acuerdo con los métodos descritos en la presente para la síntesis de *N*-hidroxisulfonamidas y se trituró con DCM:pentano al 5 % para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,74 g, 50 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,0 Hz), 9,79 (1H, d, 3,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, 7,9, 1,1, 0,7 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55 (1H, ddd, 8,4, 7,2, 1,3 Hz), 7,41 (1H, td, 7,6, 0,9 Hz), 2,50 (3H, s).

35 **Ejemplo 94: *N*-Hidroxi-5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonamida (82)**

Cloruro de 5-(Piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonilo

- 40 El complejo de piridina de trióxido de azufre (2,66 g, 16,74 mmol) y 1,2 dicloroetano (20 ml) se calentaron con (furan-2-carbonil) piperidina (2 g, 11,16 mmol) en un tubo sellado a 140 °C durante 22 horas, después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se permitió enfriar hasta una temperatura de alrededor de 25 °C y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla espesa. El residuo se trató con una solución de sodio carbonato (1,7 g, 16,74 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla resultante se evaporó hasta secado. El sólido se agitó a con diclorometano (20 ml) antes se puso a refluro en etanol (10 ml) durante 30 min y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,2 g de la sal de sodio. La sal de sodio se disolvió en metanol (10 ml) y la solución resultante se trató con carbón vegetal y filtró a través de CELITE. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfónico como la sal de sodio (950 mg). La sal de sodio se mezcló con diclorometano (10 ml) a 0 °C y agregó lentamente a oxicloruro de fósforo (2 ml). El pentacloruro de fósforo (2,32 g, 16,74 mmol) luego se agregó en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se permitió entibiar a una temperatura de alrededor de 25 °C y agitó durante unas 2 horas adicionales a tal temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), y la porción orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonilo (0,6 g, 19 % de rendimiento).
- 45
- 50

55 *N*-Hidroxi-5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonamida

- 60 A una solución de hidroxilamina acuosa (0,3 ml de una solución acuosa al 50 %, 4,95 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y agua (3 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente una solución de cloruro de 5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonil (550 mg, 1,98 mmol) en THF (3 ml), manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 30 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxi-5-(piperidin-1-carbonil)furan-2-sulfonamida como un sólido amarillo. La trituración se llevó a cabo usando DCM:pentano (1:1 v:v) seguido por diclorometano (2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0,3 g, 55 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 10,13 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,58 (s, 4H), 1,74-1,45 (m, 6H)
- 65

Ejemplo 95: N-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida (83)**Cloruro de 5-Metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo**

El 2-Metanosulfoniltiofeno (5 g, 30,82 mmol) se agregó a ácido clorosulfónico (14,37 ml, 215,74 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 90 °C durante 1 h después de cuyo tiempo la solución se enfrió hasta una temperatura de alrededor de 25 °C antes se vació en hielo (250 ml). La suspensión resultante se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml) y la porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido beige que existe como una mezcla con el isómero 1,4 correspondiente y se usó como tal directamente en la síntesis de la *N*-hidroxisulfonamida correspondiente (4,6 g, 39 % de rendimiento como una mezcla 1:1 con el isómero 2,4). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, J =3,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J =3,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).

15 *N*-Hidroxi-5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina acuosa (158 ml de una solución al 50 %, 23,97 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (2,5 ml) enfriada hasta -5 °C fue lentamente una mezcla 1:1 de cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-2-sulfonilo y cloruro de 5-metanosulfoniltiofen-3-sulfonilo (2,5 g, 9,58 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 5 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como una mezcla 1:1 con el isómero 2,4 correspondiente como un subproducto. El compuesto luego se sometió a cromatografía por HPLC ácida que separa completamente los 2 isómeros (0,58 g, 46 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) del compuesto del título: δ 10,09 (s, 2H), 7,91 (d, J =4,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J =4,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) de isómero 2,4: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,65 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J =1,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 4H).

Ejemplo 96: Preparación de *N*-Hidroxi-5-metiltiofen-2-sulfonamida (84)**30 Cloruro de 5-Metiltiofen-2-sulfonilo**

El cloruro de 5-Metiltiofen-2-sulfonil se sintetizó de acuerdo con los métodos descritos en Sone *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Japan* 58:1063-1064 (1985). El cloruro de sulfurilo frescamente destilado (74,9 ml, 0,93 mol) se agregó gota a gota con agitación a DMF enfriado con hielo (71,5 ml, 0,93 mol) manteniendo una temperatura debajo de 25 °C. El complejo sólido higroscópico el cual se forma después de 10 minutos se detuvo a la misma temperatura durante unos 30 minutos adicionales. El 2-metil tiofeno (70 g, 0,71 mol) se agregó al complejo y la mezcla se calentó a 98 °C durante 1 hora. La mezcla café viscosa se enfrió, vació en agua con hielo y extrajo en dietil éter (2 x 1l). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (500 ml), solución de NaHCO₃ al 5 % (200 ml) y agua (500 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de sulfonilo como un líquido café oscuro. El cloruro de sulfonilo se sometió a cromatografía por CC eluída con EtOAc:heptano al 0-30 % (110 g, 78 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (1H, d, J =3,9 Hz), 6,88-6,83 (1H, m), 2,60 (3H, d, J =0,8 Hz).

45 *N*-Hidroxi-5-metiltiofen-2-sulfonamida

A una solución de hidroxilamina acuosa (8,4 ml de una solución acuosa al 50 %, 50,9 mmol) en THF (60 ml) y agua (10 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 5-metiltiofen-2-sulfonilo (10 g, 50,9 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con DCM (100 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con agua (2 x 25 ml). Los extractos acuosos se combinaron y volvieron a lavar con DCM (2 x 75 ml). Todas de las porciones orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido beige. La trituración con heptanos proporciona el compuesto del título como un sólido beige (6,1 g, 61,8 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,1 min; HRMS: teórico (C₅H₇NO₃S₂) = 191,9789, medido = 191,9781; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,71 (1H, d, J =3,3 Hz), 9,58 (1H, d, J =3,5 Hz), 7,46 (1H, d, J =3,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J =3,7, 1,0 Hz), 2,53 (3H, s).

Ejemplo 97: *N*-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)

60 A una solución de hidroxilamina acuosa (7,32 ml de una solución al 50 %, 110,73 mmol) en tetrahidrofurano (48 ml) y agua (8 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo (8 g, 44,29 mmol) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM (1:1, v:v) para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco opaco (4,3 g, 55 % de rendimiento). LC-MS $t_R = 0,41$ min, $[M+H]^+ = 179$. $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,62 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 9,51 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

5 **Ejemplo 98: Preparación de 3-Cloro-4-fluoro-N-hidroxibencen-1-sulfonamida (87)**

A una solución de hidroxilamina (1,3 ml de una solución acuosa al 50%; 21,8 mmol) en THF (12 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 3-cloro-4-fluorobencen-1-sulfonilo (2 g, 8,7 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 20 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con dietil éter (2 x 50 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con solución de ácido cítrico al 5% (10 ml) y agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter:heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,14 g, 58 % de rendimiento). LC-MS $t_R = 1,54$ min; HRMS: teórico ($C_6\text{H}_5\text{ClFNO}_3\text{S}$) = 223,9584, medido = 223,963; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,79 (1H, d, 3,2 Hz), 9,73 (1H, d, 3,2 Hz), 7,98 (1H, dd, 6,87 Hz, 2,29 Hz), 7,85 (1H, m).

Ejemplo 99: 1-N,3-N-dihidroxibencen-1,3-disulfonamida (88)

A una solución de hidroxilamina acuosa (2,4 ml de una solución al 50%, 36,35 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (2 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente dicloruro de bencen-1,3-disulfonilo (2 g, 7,27 mmol), manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por la CCD (alrededor de 5 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 10 ml), y amonio cloruro (25 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxisulfonamida como un sólido blanco. La trituración se llevó a cabo usando heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,567 g, 29 % de rendimiento). La concentración hasta 1/3 volúmenes del filtrado proporciona un segundo lote de la N-hidroxisulfonamida (0,327 g, 17 % de rendimiento) LC-MS $t_R = 0,87$ min; $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 2H), 9,82 (s, 2H), 8,28 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=7,9, 1,8$ Hz, 2H), 7,91 (t, $J=7,9$ Hz, 1H).

30 **Ejemplo 100: 3-Bromo-N-hidroxibencen-1-sulfonamida (89)**

A una solución de HCl hidroxilamina (1,62 g, 23,48 mmol) en agua (2,4 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó una solución de carbonato de potasio (3,24 g, 23,48 mmol) en agua (3,6 ml) gota a gota manteniendo una temperatura de reacción interna entre 5°C y 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se agregaron tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (3,0 ml). Se agregó cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (3,0 g, 11,74 mmol) en porciones manteniendo una temperatura debajo de 15°C y la mezcla de reacción luego se agitó a una temperatura de alrededor de 25 °C hasta el consumo sustancialmente completo del cloruro de sulfonilo se observó por CCD. La suspensión resultante se concentró bajo presión reducida para remover cualquiera de los volátiles y la suspensión acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxi sulfonamida como un sólido blanco (1,8 g, 61 % de rendimiento). $^1\text{H}\text{NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,75 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 9,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,95 (1H, t, $J=1,7$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,60 (1H, t, $J=7,9$ Hz); predicho $[M-H]^- = 249,9174$; observado $[M-H]^- = 249,9163$.

45 **Ejemplo 101: Preparación de N-Hidroxi-3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonamida (92)**

A una solución de hidroxilamina (6,4 ml de una solución acuosa al 50%; 95,9 mmol) en THF (60 ml) y agua (10 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó cloruro de 3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonilo (10 g, 38,4 mmol) en porciones con el fin de mantener la temperatura debajo de 10 °C. La reacción se agitó durante 20 minutos, después de cuyo tiempo LC-MS muestra consumo completo del cloruro de sulfonilo. La reacción se diluyó con DCM (2 x 50 ml) y la porción orgánica se separó y lavó con solución de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. El producto se trituró con heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,77 g, 66,6 % de rendimiento). LC-MS $t_R = 1,67$ min; HRMS: teórico ($C_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$) = 255,9891, medido = 255,9903; $^1\text{H}\text{NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,82 (2H, s), 7,89 (1H, dt, $J=7,3, 1,7$ Hz), 7,84-7,70 (3H, m).

Ejemplo 102: N-Hidroxi-4-metanosulfonilbencen-1-sulfonamida (93)

A una solución de hidroxilamina acuosa (6,48 ml de una solución al 50%, 98,15 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (10 ml) enfriada hasta -5 °C se agregó lentamente cloruro de 4-metanosulfonilbencen-1-sulfonilo (10 g, 39,26 mmol) como una suspensión en tetrahidrofurano (20 ml) manteniendo una temperatura de reacción de menos de 10 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que el consumo completo del cloruro de sulfonilo se observó por LC-MS (alrededor de 10 min), después de cuyo tiempo la reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y la porción orgánica se separó, lavó con agua (2 x 25 ml), secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar la N-hidroxisulfonamida como un sólido blanco opaco. La trituración se llevó a cabo usando heptanos:DCM (9:1 v:v) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (5,46 g, 55,4 % de

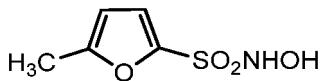
ES 2 882 279 T3

rendimiento). LC-MS t_R = 0,89 min, [M-H]⁻ = 250; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,89 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 9,85 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,19 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 8,08 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 3,32 (3H, s).

5 Será aparente para aquellos en la técnica que las modalidades específicas de la materia objeto descritas pueden dirigirse a una o más de las modalidades indicadas arriba y a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1)

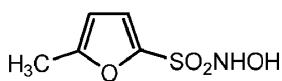


5 (1)

y un tampón acuoso, en donde:

la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

10 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1):



15 (1)

y un tampón acuoso, en donde:

la composición tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

20 3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2 para un uso como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad de

- 25 (a) al menos 2,5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 (b) al menos 5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 (c) al menos 7,5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 (d) al menos 12 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto; o
 (e) al menos 15 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

30 4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para un uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el tampón es un tampón fosfato o acetato.

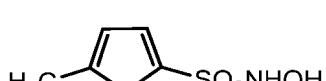
35 5. La composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para un uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente un agente de estabilización.

40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 para un uso como se define en la reivindicación 5, en donde el agente estabilizante es (a) una ciclodextrina; o (b) un derivado de éter de sulfo-n-butilo de β-ciclodextrina que tiene seis o siete grupos de éter de sulfo-n-butilo por molécula de ciclodextrina.

45 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 para un uso como se define en la reivindicación 5, en donde el agente estabilizante es un derivado de éter de sulfo-n-butilo de una β-ciclodextrina que es una β-ciclodextrina que tiene al menos un grupo -OH que se derivatiza reemplazando el átomo de hidrógeno del mismo con -(CH₂)₄-S(O)₂-O-Z⁺ para proporcionar un grupo -O-(CH₂)₄-S(O)₂-O-Z⁺, en donde Z es sodio.

50 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o de la reivindicación 7 para un uso como se define en la reivindicación 6 o en la reivindicación 7, en donde la relación molar entre el compuesto de fórmula (1) y la ciclodextrina presente en la composición es (a) entre aproximadamente 0,02:1 y aproximadamente 2:1; (b) entre aproximadamente 0,05:1 y aproximadamente 1,5:1; o (c) aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 1:1.

9. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula (1)

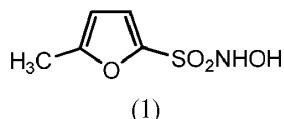


(1)

55 y (ii) una ciclodextrina

para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la fórmula (1)



10 y (ii) una ciclodextrina para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad que varía de 1 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto a 100 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

11. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 9 o 10 para un uso como se define en las reivindicaciones 9 o 10, en donde el compuesto de fórmula (1) se administra por vía intravenosa en una cantidad de

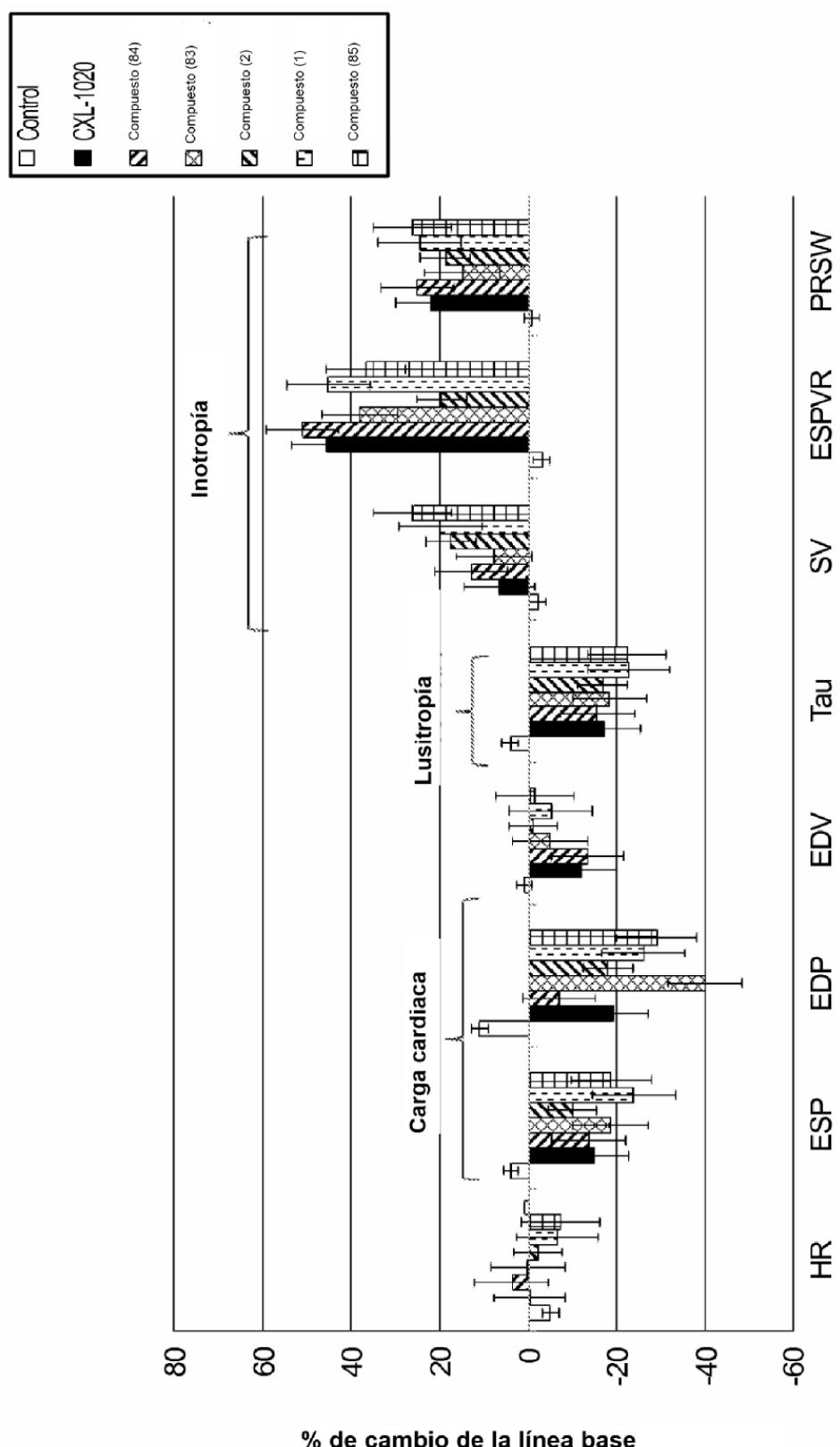
- 15 (a) al menos 2,5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 (b) al menos 5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 (c) al menos 7,5 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto;
 20 (d) al menos 12 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto; o
 (e) al menos 15 µg de compuesto de fórmula (1)/kg/minuto.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11 para un uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la ciclodextrina es un derivado sulfo-n-butil éter de β-ciclodextrina que tiene seis o siete grupos sulfo-n-butil éter por molécula de ciclodextrina.

- 25 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11 para un uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la ciclodextrina es un derivado sulfo-n-butil éter de una β-ciclodextrina, que es una β-ciclodextrina, que tiene al menos un grupo -OH que se derivatiza reemplazando su átomo de hidrógeno con -(CH₂)₄-S(O)₂-O-Z⁺ para proporcionar un grupo -O-(CH₂)₄-S(O)₂-O-Z⁺, donde Z es sodio.

- 30 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 para un uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde la relación molar entre el compuesto de fórmula (1) y la ciclodextrina presente en la composición es (a) de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 2:1; (b) de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,5:1; o (c) de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:1.

35



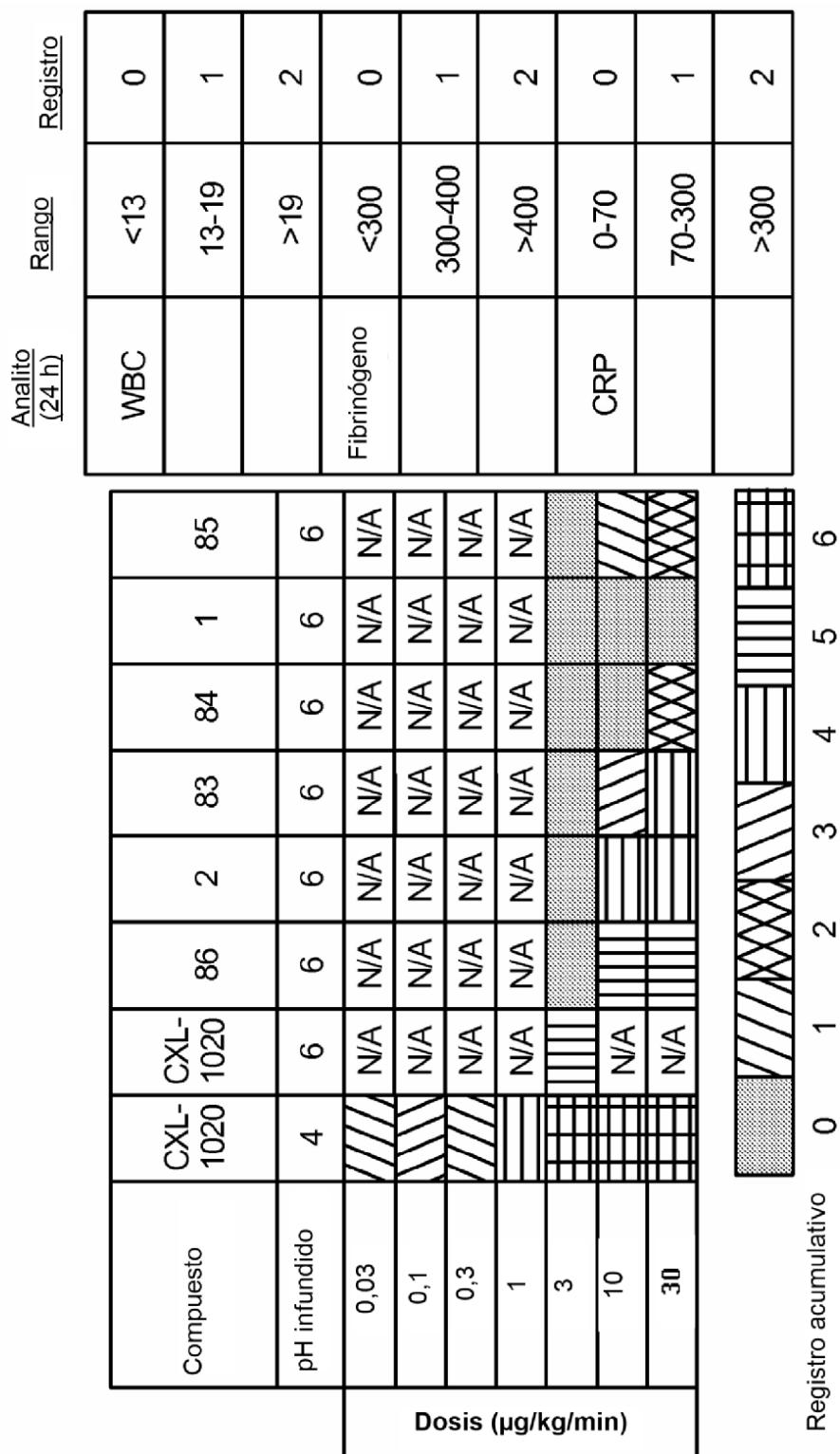
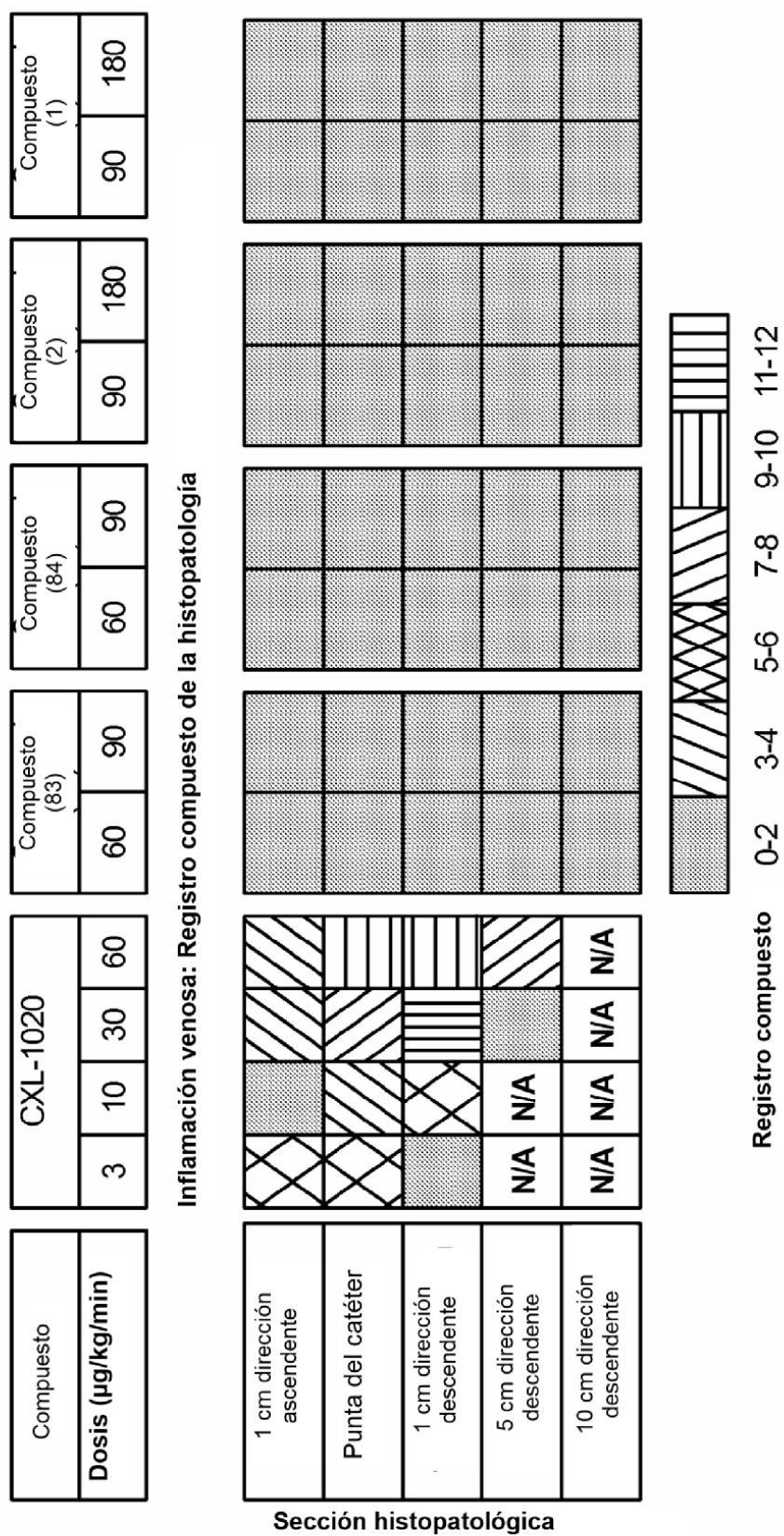
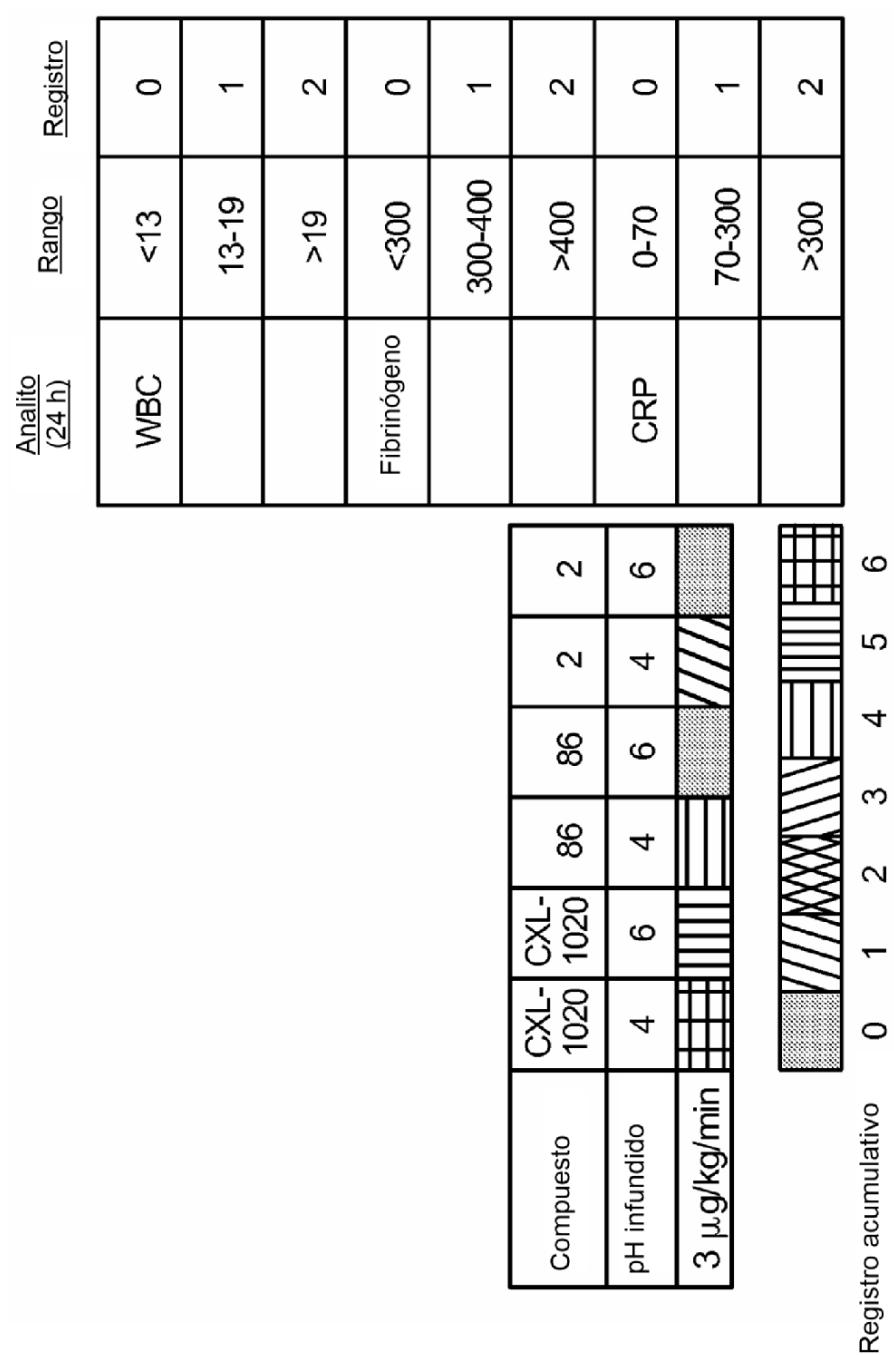


FIG. 2

**FIG. 3**

**FIG. 4**