

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 338**

51 Int. Cl.:

C07D 209/82	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 209/88	(2006.01) A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 209/86	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 403/06	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
A61K 31/403	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2018** **PCT/US2018/027170**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018** **WO18191418**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2018** **E 18783804 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 3609867**

54 Título: **Compuestos de carbazol y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.04.2017 US 201762484128 P
28.09.2017 US 201762565044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

GSNO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
191 SE Vic King Rd.
Shelton, WA 98584, US

72 Inventor/es:

PARIZA, RICHARD J. y
BRADLEY, MATTHEWS O.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 986 338 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

Compuestos de carbazol y métodos de uso de los mismos

5 **Campo**

Esta divulgación se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles como inhibidores de la S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR). En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona su uso en métodos para tratar diversas enfermedades o trastornos que implican la S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR). Estas incluyen enfermedades mediadas al menos en parte por la citocina interleucina-6 (IL-6), interleucina-17 (IL-17) o interleucina-23 (IL-23). En una realización, los compuestos y composiciones de esta divulgación son generalmente aplicables al tratamiento de trastornos que incluyen la inhibición de la inflamación de tejidos y/u órganos debido a la sobreexpresión de IL-6, IL-17 o IL-23. En una realización, los compuestos y composiciones de esta divulgación son generalmente aplicables al tratamiento de trastornos que incluyen la inhibición de la inflamación de tejidos y/u órganos debido a la sobreexpresión de IL-6.

Antecedentes

El descubrimiento de que el óxido nítrico (NO) tiene importantes funciones fisiológicas en muchas células y órganos diferentes condujo al Premio Nobel en 1998. Los esfuerzos de investigación han intentado utilizar la vía del óxido nítrico para el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, se creía que la síntesis de donantes de óxido nítrico o compuestos liberadores de óxido nítrico proporcionarían resultados terapéuticos. La mayoría de esos esfuerzos de investigación fracasaron, en parte, porque el óxido nítrico tiene una semivida corta *in vivo* medida en segundos. Además, el suministro intracelular de dosis eficaces a los tejidos diana ha sido generalmente insuficiente para lograr efectos terapéuticos, excepto en aplicaciones limitadas, tal como en bebés prematuros.

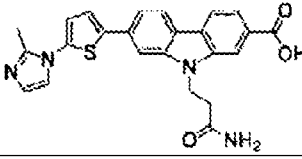
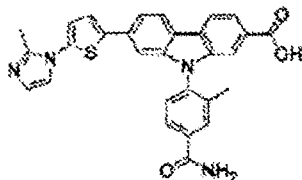
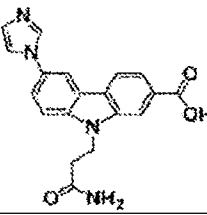
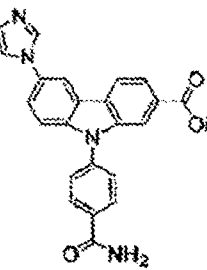
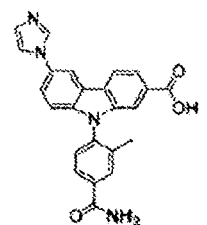
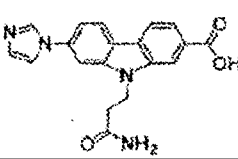
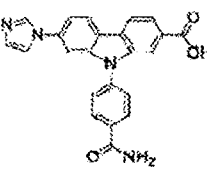
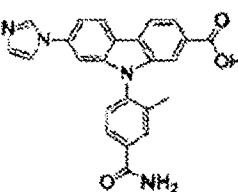
Sin embargo, se ha sugerido que la enzima GSNOR podría usarse para producir beneficios similares a los del óxido nítrico. GSNOR descompone el s-nitroso-glutión (GSNO). GSNO es un conjugado químico de glutión y óxido nítrico y es la forma de almacenamiento celular estable del óxido nítrico. Esta enzima permite la formación de proteínas nitrosiladas, aunque mediante un mecanismo químico diferente al usado por el propio óxido nítrico. La inhibición de GSNOR aumenta así las concentraciones intracelulares de GSNO y su biodisponibilidad. Esto da como resultado una mayor nitrosilación de las cisteínas en proteínas que regulan las vías de transducción de señales importantes para las enfermedades, incluyendo enfermedades mediadas, al menos en parte, por una cantidad excesiva de IL-6, IL-17 o IL-23. Por consiguiente, la inhibición de GSNOR se correlaciona con una expresión reducida de IL-6, IL-17 o IL-23 *in vivo*. A su vez, la sobreexpresión de IL-6, IL-17 o IL-23 se ha visto implicada en una amplia diversidad de enfermedades.

Por consiguiente, la inhibición de GSNOR será eficaz en aquellas afecciones y enfermedades mediadas por IL-6, IL-17 o IL-23. Como tal, existe la necesidad continua de inhibidores de GSNOR y de métodos para tratar enfermedades o trastornos relacionados con IL-6, IL-17 o IL-23 que puedan verse afectados por la inhibición de GSNOR.

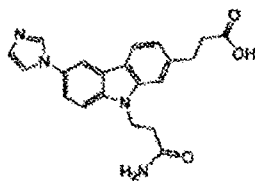
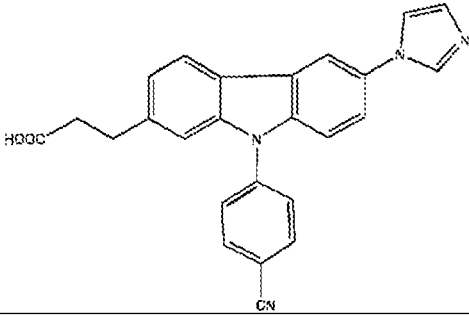
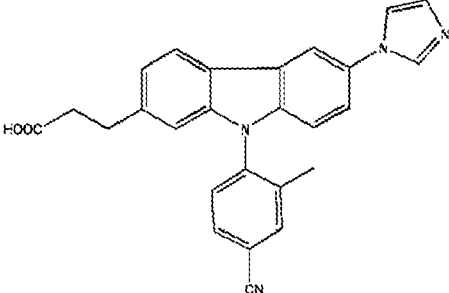
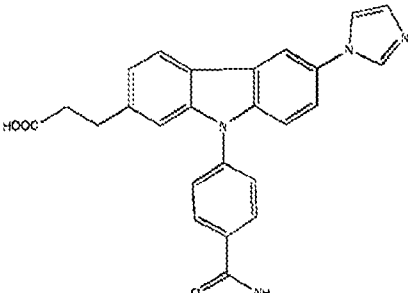
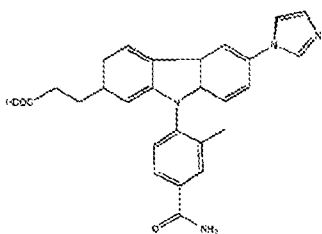
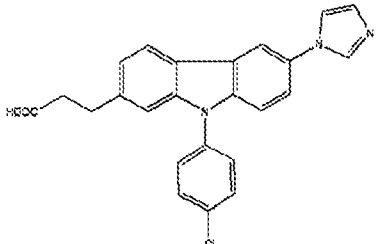
El documento US 2012/039804 A1 se refiere a moduladores tricíclicos de receptores cannabinoides. El documento EP 2 119 704 A1 se refiere a un derivado de acilguanidina. El documento US 3 956 295 A se refiere a derivados de carbazol. El documento WO 2008/100867 A2 se refiere a inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C. FAVIA, A. D. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry. 25 de octubre de 2012, Vol. 55, N.º 20, páginas 8807-8826 se refieren a carprofeno y derivados como inhibidores de amida hidrolasa/ciclooxigenasa de ácidos grasos. ZHOU, H. P. *et al.*, Journal of Molecular Structure. 15 de diciembre de 2008, Vol. 892, N.º 1-3, páginas 316-319 se refiere a un ligando 3,6-di-(1,2,4-triazol-1-il)-N-etilcarbazol y un polímero de coordinación de Co (II). El documento WO 2012/170371 A1 se refiere a compuestos como inhibidores de la S-nitrosoglutación reductasa. El documento US 2005/031899 A1 se refiere a un derivado de carbazol. ZHANG, S.-F. *et al.*, Polyhedron. 19 de octubre de 2005, Vol. 24, páginas 401-409 se refiere a un ligando de bis(imidazol)-carbazol semirrígido. XICHENG S. *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 13 de enero de 2012, Vol. 22, N.º 6, páginas 2338-2342 se refiere a inhibidores de nitrosoglutación reductasa a base de pirrol. El documento WO 2012/011642 A1 se refiere a un electrolito polimérico casi sólido para una celda solar sensibilizada por tinte.

Sumario

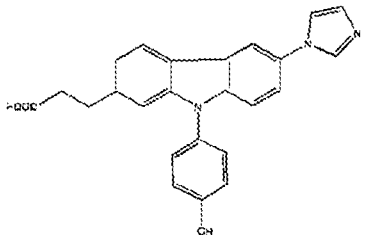
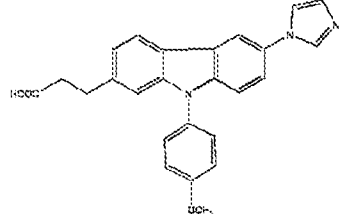
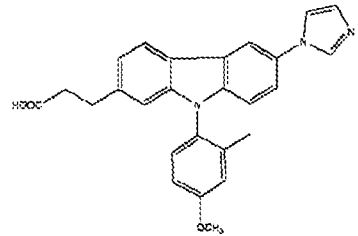
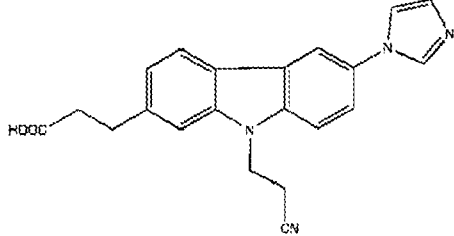
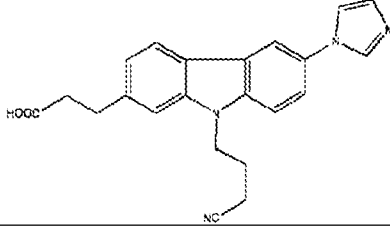
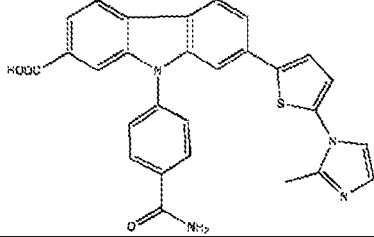
La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:

Compuesto	Estructura
5	
6	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

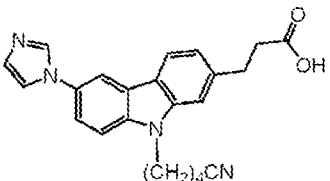
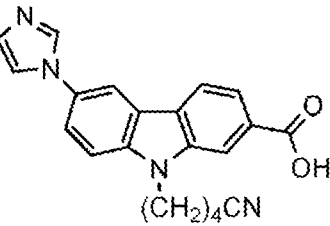
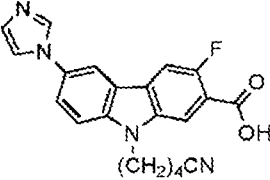
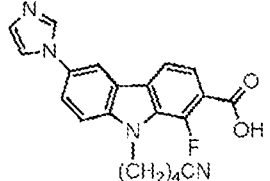
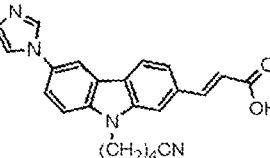
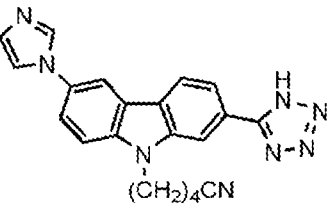
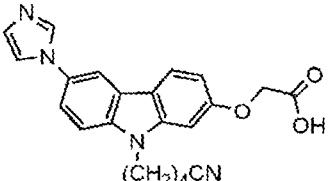
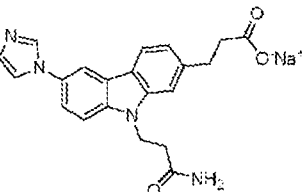
(continuación)

Compuesto	Estructura
17	
18	
19	
20	
21	
22	

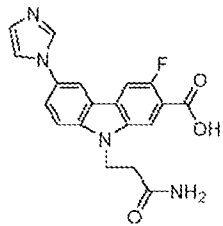
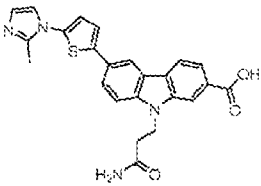
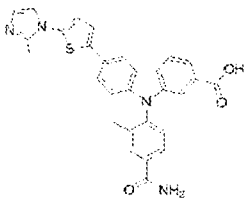
(continuación)

Compuesto	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	
28	

(continuación)

Compuesto	Estructura
31	
32	
36	
39	
40	
43	
46	
54	

(continuación)

Compuesto	Estructura
E1	
O1	
P1	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos. La invención también proporciona los compuestos o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la S-nitrosoglutatión reductasa.

Esta divulgación se refiere, en parte, a compuestos aromáticos que contienen nitrógeno que inhiben GSNOR, aumentando así la reserva endógena de GSNO. Este aumento en la cantidad de GSNO endógena afecta a una cadena de efectos celulares que provocan beneficios terapéuticos, incluyendo la reducción de la producción de IL-6, IL-17 o IL-23. Los compuestos aromáticos que contienen nitrógeno de esta divulgación son ampliamente eficaces en el tratamiento de afecciones que surgen de la sobreexpresión de IL-6. En algunas realizaciones, los compuestos de esta divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones que surgen de la sobreexpresión de IL-6, IL-17 o IL-23.

Determinadas realizaciones de esta divulgación se refieren al uso de estos compuestos aromáticos que contienen nitrógeno para tratar afecciones en un sujeto que incluyen aquellas mediadas, al menos en parte, por la sobreexpresión de IL-6. Por consiguiente, en una realización, esta divulgación se refiere al uso en métodos para aliviar o mejorar una afección o trastorno, mediados, al menos en parte, por GSNOR, incluyendo afecciones que surgen de la sobreexpresión de IL-6.

Determinadas realizaciones de esta divulgación se refieren al uso de estos compuestos aromáticos que contienen nitrógeno para tratar afecciones en un sujeto que incluyen aquellas mediadas, al menos en parte, por la sobreexpresión de IL-17. Por consiguiente, en una realización, esta divulgación se refiere al uso en métodos para aliviar o mejorar una afección o trastorno, mediados, al menos en parte, por GSNOR, incluyendo afecciones que surgen de la sobreexpresión de IL-17.

Determinadas realizaciones de esta divulgación se refieren al uso de estos compuestos aromáticos que contienen nitrógeno para tratar afecciones en un sujeto que incluyen aquellas mediadas, al menos en parte, por la sobreexpresión de IL-23. Por consiguiente, en una realización, esta divulgación se refiere al uso en métodos para aliviar o mejorar una afección o trastorno, mediados, al menos en parte, por GSNOR, incluyendo afecciones que surgen de la sobreexpresión de IL-23.

En algunas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de esta divulgación se van a usar de forma profiláctica.

Esta divulgación también se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y uso en métodos para inhibir GSNOR. Esta divulgación también es generalmente aplicable al uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se pueden tratar mediante la inhibición de GSNOR.

En una realización relacionada, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de

uno o más compuestos de la tabla anterior y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporcionan los compuestos para su uso en un método para inhibir GSNOR, cuyo método comprende poner en contacto células (incluyendo neuronas/microglía/macrófagos invasores) con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la tabla anterior.

En otra realización, se proporcionan los compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por GSNOR, donde el método implica administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la tabla anterior, o una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la tabla anterior.

Estas y otras realizaciones se describen con más detalle en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra la tinción tricrómica de Masson en el modelo de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de ratón inducida por bleomicina.

La figura 2 ilustra el efecto del Compuesto 17 sobre la fibrosis pulmonar clasificada por el sistema Ashcroft en un modelo de ratón de FPI inducida por bleomicina. Los datos indican la puntuación de fibrosis media $\pm$ SEM. pfk = mg/kg; i.p. = intraperitoneal; p.o. = por vía oral. **p<0,01 en comparación con un control sin tratar. ANOVA unidireccional seguida de la prueba de comparación múltiple de Dunnett. n = 7-12.

La figura 3 ilustra el efecto del Compuesto 17 sobre el nivel de glucosa en sangre como una prueba de tolerancia a la insulina intragástrica (IGITT, por sus siglas en inglés) después de 6 semanas de tratamiento farmacológico en ratones diabéticos db/db después de la inyección intraperitoneal de 0,75 UI de insulina humana por gramo de peso corporal del ratón.

La figura 4 ilustra la integral de la concentración de glucosa en plasma en mg/dl en función del tiempo durante 45 minutos (AUC) del Compuesto 17 como IGITT.

La figura 5 ilustra la prueba de tolerancia a la glucosa intragástrica (IPGTT) del Compuesto 17 sobre el nivel de glucosa en sangre en función del tiempo durante 120 minutos después de la inyección intraperitoneal de 0,75 UI de insulina humana por gramo de peso corporal del ratón después de 6 semanas de tratamiento farmacológico en ratones diabéticos db/db.

La figura 6 ilustra una IPGTT del Compuesto 17 como la integral de la concentración de glucosa en plasma en mg/dl en función del tiempo durante 120 min (AUC).

La figura 7 ilustra el efecto del Compuesto 17 sobre la liberación de IL-6. Las barras numeradas se refieren a los números de grupo de la Tabla 5 a continuación.

La figura 8 ilustra la tasa de supervivencia de ratones hembra db/db a los que se les administró el Compuesto 17 frente al vehículo.

La figura 9 ilustra la reactividad vascular en ratones hembra db/db a los que se les administró el Compuesto 17 frente al vehículo.

La figura 10 ilustra 8-isoprostano circulante y 8-isoprostano miocárdico en ratones hembra db/db a los que se les administró el Compuesto 17 frente al vehículo.

La figura 11 ilustra el efecto del pretratamiento sobre la liberación de IL-17 inducida por LPS (i.v.). Las barras numeradas se refieren a los números de grupo de la Tabla 6 a continuación.

La figura 12 ilustra el efecto del pretratamiento sobre la liberación de IL-23 inducida por LPS (i.v.). Las barras numeradas se refieren a los números de grupo de la Tabla 6 a continuación.

La figura 13 ilustra el efecto del Compuesto 17, en comparación con el control, sobre la artritis en un modelo de ratón.

La figura 14 ilustra el efecto del Compuesto 17, en comparación con el control, sobre la producción de anticuerpos anti colágeno en un modelo de ratón de artritis inducida por colágeno.

Descripción detallada

A lo largo de esta solicitud, el texto se refiere a diversas realizaciones de los presentes compuestos, composiciones y

sus usos. Las diversas realizaciones descritas pretenden proporcionar una diversidad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, cabe señalar que las descripciones de diversas realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden ser de alcance superpuesto. Las realizaciones analizadas en el presente documento son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de esta divulgación.

1. Definiciones

Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Además, si algún término o símbolo usado en el presente documento no se define como se expone a continuación, tendrá su significado habitual en la técnica.

Como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, debe interpretarse que los artículos en singular tales como "un" y "una" y "el/la" y referencias similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento meramente pretende servir como método abreviado de hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, pretende simplemente iluminar mejor las realizaciones y no plantea una limitación en el alcance de las reivindicaciones a menos que se indique lo contrario. Ningún término lingüístico en la memoria descriptiva debe interpretarse en el sentido de que indique que algún elemento no reivindicado es esencial.

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" lo entenderán los expertos en la técnica y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto en el que se use. Si hay usos del término que no son claros para los expertos en la técnica, dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.

Generalmente, la referencia a un determinado elemento, tal como hidrógeno o H, pretende incluir todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si un grupo R se define para incluir hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio. Los compuestos que comprenden radioisótopos tales como tritio, C^{14} , P^{32} y S^{35} están por lo tanto dentro del alcance de esta divulgación. En algunas realizaciones, los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación pueden ser, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H , ^{13}C y ^{14}C . Los procedimientos para insertar dichos marcadores en los compuestos de esta divulgación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica basándose en la divulgación del presente documento. Como se usa en el presente documento, "análogo deuterado" se refiere al análogo resultante en donde al menos un hidrógeno de un compuesto se reemplaza por un deuterio. Los "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento se refieren a compuestos en los que uno o más hidrógenos se reemplazan por deuterio, tal como un hidrógeno en un átomo de carbono.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), *n*-propilo ($CH_3CH_2CH_2-$), isopropilo ($(CH_3)_2CH-$), *n*-butilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), isobutilo ($(CH_3)_2CHCH_2-$), sec-butilo ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), *t*-butilo ($(CH_3)_3C-$), *n*-pentilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y neopentilo ($(CH_3)_3CCH_2-$). Alquilo C_x se refiere a un grupo alquilo que tiene x número de átomos de carbono.

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido y nitro, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, los grupos alquilo sustituidos incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares. En este caso, el término se denomina "haloalquilo". Haloalquilo se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, de 1 a 5 átomos de hidrógeno o de 1 a 3 átomos de hidrógeno) se reemplazan por un halógeno.

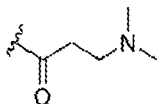
En algunas realizaciones, el grupo alquilo sustituido es alquilo sustituido con $-C(O)-NH_2$.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₄). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluidos 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde alquilo se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.

"Alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido se define en el presente documento. Los grupos alquilo sustituidos preferidos en -O-(alquilo sustituido) incluyen grupos alquilo halogenados y particularmente grupos metilo halogenados tales como trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares. En una realización, alcoxi sustituido es -oxialquilencarboxilo o un oxialquilencarboxil éster. Dichos grupos alcoxi sustituidos se representan por la fórmula -O-alquilen-COOH y -O-alquilen-carboxil éster.

"Acilo" se refiere a los grupos alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-. En algunas realizaciones, acilo incluye



"Aciloxi" se refiere al grupo -O-acilo, en donde acilo se define en el presente documento.

"Acilamino" se refiere al grupo -acil-amino, en donde acilo se define en el presente documento y amino se define en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR³¹R³², donde R³¹ y R³² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y en donde R³¹ y R³² están unidos opcionalmente, junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R³¹ y R³² no sea ninguno hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando R³¹ es hidrógeno y R³² es alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en el presente documento alquilamino. Cuando R³¹ y R³² son alquilo, el grupo amino sustituido a veces se denomina en el presente documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, significa que cualquiera de R³¹ o R³² es hidrógeno pero ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, significa que ninguno de R³¹ o R³² es hidrógeno.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo (pH)) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden o no ser aromáticos (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo y similares) siempre que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, halo, hidroxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido y nitro, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, el grupo arilo sustituido es un arilo sustituido con -C(O)-NH₂.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en donde arilo se define en el presente documento.

"Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) en donde arilo sustituido se define en el presente documento.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)-.

"Carboxi" o "carboxilo" se refiere a -COOH o una sal del mismo.

"Carboxil éster" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O- alquilo, -C(O)O- alquilo sustituido, -C(O)O- arilo, -C(O)O- arilo sustituido, -C(O)O- cicloalquilo, -C(O)O- cicloalquilo sustituido, -C(O)O- heteroariloxi, -C(O)O- heteroarilo sustituido, -C(O)O- heterocíclico y -C(O)O- heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Ciano" se refiere al grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos saturados o insaturados pero no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Cicloalquilo C_x se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene x número de átomos de carbono anulares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo. Uno o más anillos pueden ser arilo, heteroarilo o heterocíclico siempre que el punto de unión sea a través del anillo carbocíclico saturado, no aromático y no heterocíclico.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, halo, hidroxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido y nitro, en donde dichos sustituyentes se definen en el presente documento.

"Cicloalquiloxi" se refiere a -O- cicloalquilo, en donde cicloalquilo se define en el presente documento.

"Cicloalquiloxi sustituido" se refiere a -O- (cicloalquilo sustituido), en donde cicloalquilo sustituido se define en el presente documento.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo y preferentemente es flúor o cloro.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH .

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizinilo o benzotienilo), en donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el uno o más átomos de nitrógeno y/o azufre anulares del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido ($\text{N}\rightarrow\text{O}$), sulfinilo o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 5 o 6 miembros tales como piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo. En algunas realizaciones, los heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 5 o 6 miembros que no contienen oxígeno. En algunas realizaciones, los heteroarilos preferidos incluyen heteroarilos de 5 o 6 miembros que excluyen los oxazoles. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno está unido a través de un nitrógeno en el grupo heteroarilo.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo sustituido es un heteroarilo que tiene un sustituyente, =NH , tal como el compuesto 53.

"Heteroariloxi" se refiere a -O- heteroarilo y "heteroariloxi sustituido" se refiere a -O- heteroarilo sustituido.

"Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterocicli" se refiere a un grupo saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno. El heterociclo abarca un único anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados puenteados y espiro. En los sistemas anulares condensados, uno o más anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, el uno o más átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, sulfinilo y sulfonilo.

"Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterocicli sustituido" se refiere a grupos heterocicli que están sustituidos con de 1 a 5 o preferentemente de 1 a 3 de los mismos sustituyentes definidos para cicloalquilo sustituido.

Los ejemplos de heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina,

pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofuranilo.

"Heterocicililoxi" o "heterocicloalquiloxi" se refieren al grupo -O-(heterociclilo), en donde heterociclilo se define en el presente documento.

"Heterocicililoxi sustituido" o "heterocicloalquiloxi sustituido" se refieren al grupo -O-(heterocicililoxi sustituido), en donde heterocicililoxi sustituido se define en el presente documento.

"Heterocicililtio" o "heterocicloalquiltio" se refieren al grupo -S-(heterociclilo), en donde heterociclilo se define en el presente documento.

"Heterocicililtio sustituido" o "heterocicloalquiltio sustituido" se refieren al grupo -S-(heterocicililtio sustituido), en donde heterocicililtio sustituido se define en el presente documento.

"Heteroariltio" se refiere al grupo -S-(heteroarilo), en donde heteroarilo se define en el presente documento.

"Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido), en donde heteroarilo sustituido se define en el presente documento.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al átomo (=O) u (-O⁻).

"Sistemas anulares espiro" se refiere a sistemas anulares bicíclicos que tienen un único átomo de carbono anular común a ambos anillos.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos y formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas farmacéuticas y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales procedentes de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares. Asimismo, se pueden preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas (es decir, NH₂(alquilo)), dialquilaminas (es decir, HN(alquilo)₂), trialquilaminas (es decir, N(alquilo)₃), alquilaminas sustituidas (es decir, NH₂(alquilo sustituido)), di(alquilo sustituido) aminas (es decir, HN(alquilo sustituido)₂), tri(alquilo sustituido) aminas (es decir, N(alquilo sustituido)₃), alquenil aminas (es decir, NH₂(alquenilo)), dialquenil aminas (es decir, HN(alquenilo)₂), trialquenil aminas (es decir, N(alquenilo)₃), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH₂(alquenilo sustituido)), di(alquenilo sustituido) aminas (es decir, HN(alquenilo sustituido)₂), tri(alquenilo sustituido) aminas (es decir, N(alquenilo sustituido)₃), mono, di o tricicloalquilaminas (es decir, NH₂(cicloalquilo), HN(cicloalquilo)₂, N(cicloalquilo)₃), mono, di o triarilaminas (es decir, NH₂(arilo), HN(arilo)₂, N(arilo)₃) o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

Los estereoisómeros de compuestos (también conocidos como isómeros ópticos) incluyen todas las formas quirales,

dl, estereoisoméricas y racémicas de una estructura, a menos que se indique expresamente la estereoquímica específica. Por lo tanto, los compuestos usados en esta divulgación incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos asimétricos como se desprende de las representaciones. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, se pueden aislar o sintetizar de manera que estén sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, y todos estos estereoisómeros están dentro del alcance de esta divulgación.

Los compuestos de esta divulgación pueden existir como solvatos, especialmente hidratos. Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. Se pueden formar hidratos durante la fabricación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos, o se pueden formar hidratos con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Los compuestos de esta divulgación también pueden existir como solvatos orgánicos, incluyendo solvatos de DMF, éter y alcohol, entre otros. La identificación y preparación de cualquier solvato particular está dentro de la habilidad del experto habitual en la química orgánica o medicinal sintética.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un resto -NH- anular a un resto =N- anular, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad o trastorno en un sujeto se refiere a 1) prevenir que la enfermedad o trastorno aparezca en un sujeto que está predispuesto o que aún no presenta síntomas de la enfermedad o trastorno; 2) inhibir la enfermedad o trastorno o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad o trastorno.

"Sujeto" se refiere a un mamífero. El mamífero puede ser un organismo mamífero animal humano o no humano.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "alcoxicarbonilalquilo" se refiere al grupo (alcoxi)-C(O)-(alquil)-.

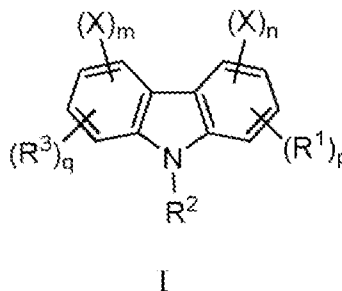
Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llegó definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. En estos casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Es decir, cada una de las definiciones anteriores está limitada por una limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la técnica.

2. Compuestos de la divulgación

Esta divulgación se refiere a compuestos, composiciones y dichos compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos que se ven afectados, al menos en parte, por GSNOR. Los compuestos de la invención (como se definen en las reivindicaciones) y los compuestos de referencia divulgados en el presente documento, se encuentran dentro de la Fórmula I, II, III, IV y/o V:

Fórmula I:



en donde:

m, n, p, q, X, R¹, R² y R³ se definen como:

m y n son independientemente 0 o 1;

5 p y q son 1;

cada X es independientemente F o CF₃;

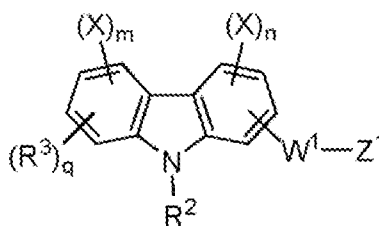
10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, carboxil éster, -aril-carboxilo, -alquil-carboxilo y -alquil-carboxil éster; y

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi sustituido, heterocicloalquiltio, heterocicloalquiltio sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio y heteroariltio sustituido;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Fórmula II:



II

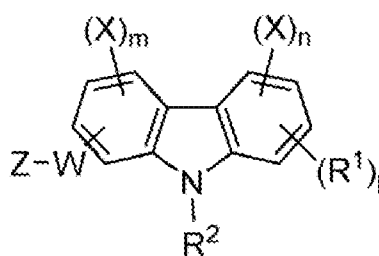
en donde:

25 m, n, q, X, R² y R³ son como se han definido anteriormente;

W¹ es un enlace o un alquilo C₁-C₄;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en un carboxilo o un grupo carboxil éster;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Fórmula III:



III

30

m, n, p, X, R¹ y R² son como se han definido anteriormente;

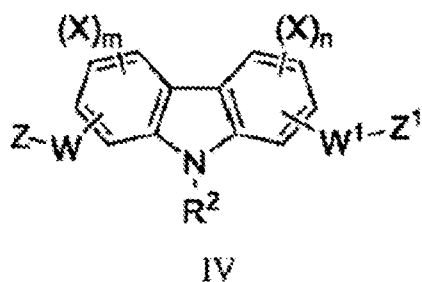
35 W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi y heteroariloxi sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido y CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

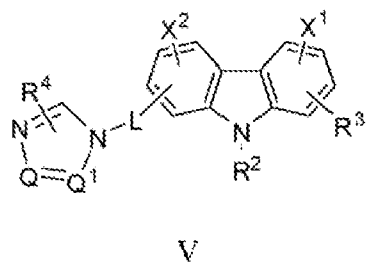
Fórmula IV:



en donde:

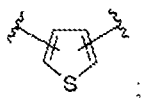
- 5 m, n, W, W¹, X, Z, Z¹ y R² son como se han definido anteriormente;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Fórmula V:



10 en donde:

- R² y R³ son como se han definido anteriormente;
R⁴ es H, alquilo C₁-C₄ o CF₃;
X¹ y X² son iguales y se seleccionan de H, F y CF₃;
15 L es un enlace o

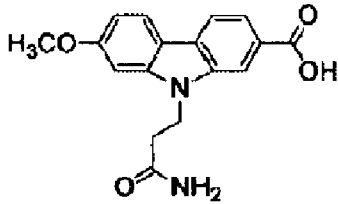
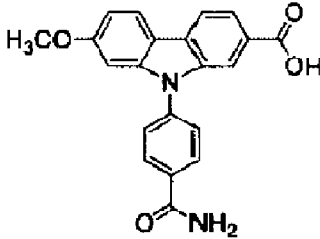
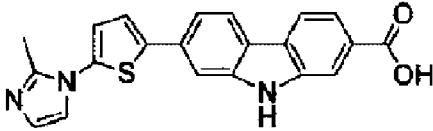
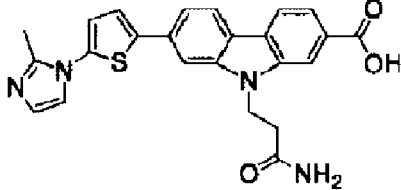


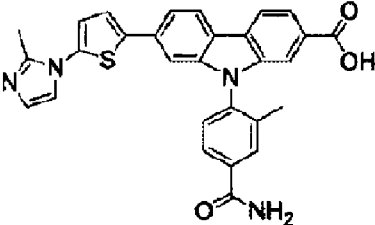
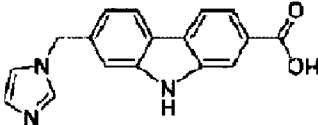
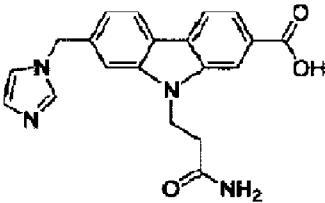
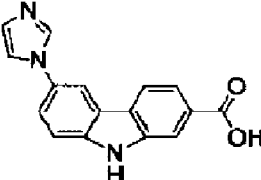
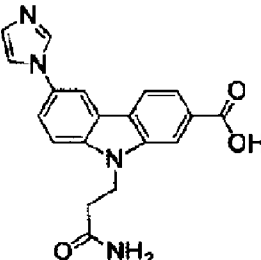
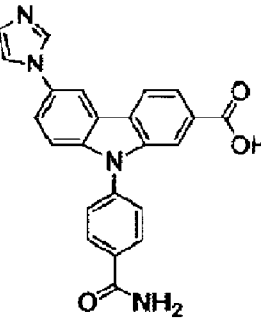
- 20 Q es CH o N; y
Q¹ es CH o N;
siempre que Q y Q¹ no sea ninguno N;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Se entiende que la referencia en el presente documento a un compuesto de Fórmula I también incluye compuestos de Fórmula II, III, IV y V.

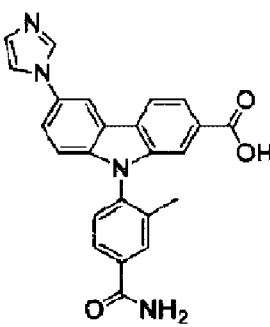
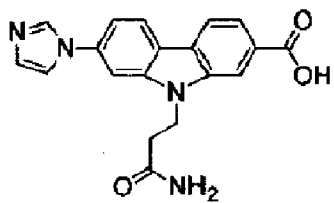
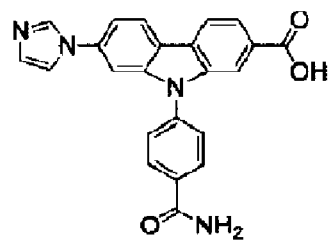
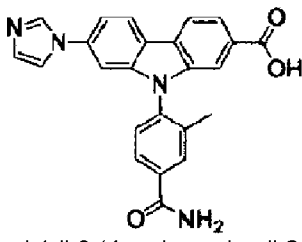
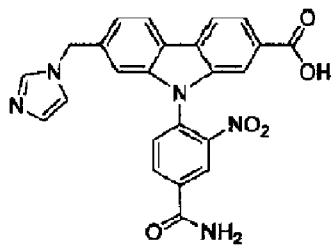
La Tabla 1 muestra compuestos de la invención, así como otros compuestos de referencia:

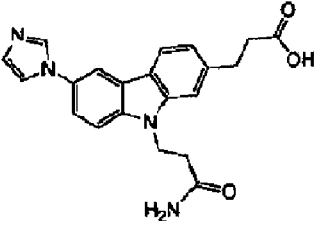
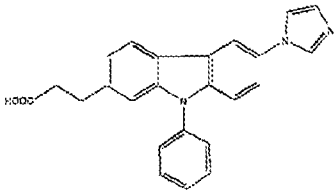
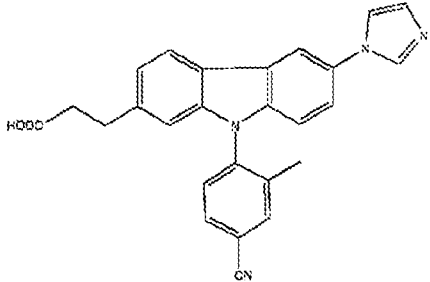
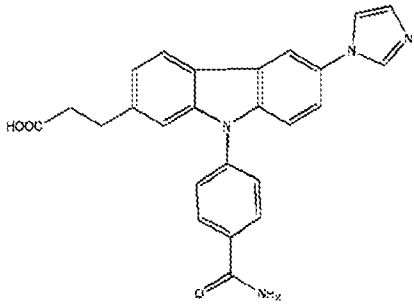
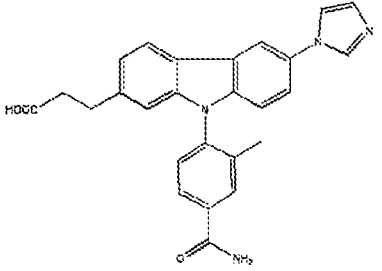
Tabla 1		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia 1	2-carboxil-7-metoxicarbazol	

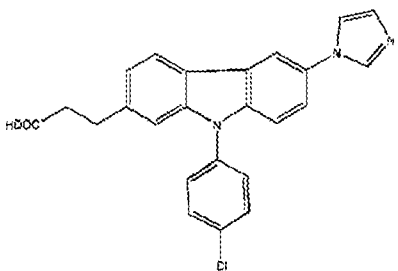
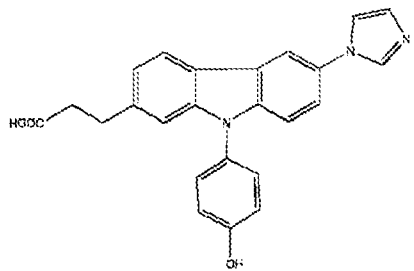
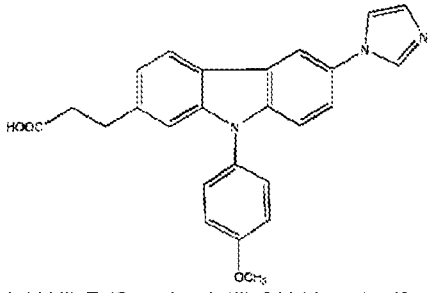
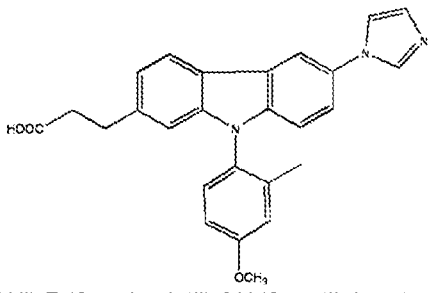
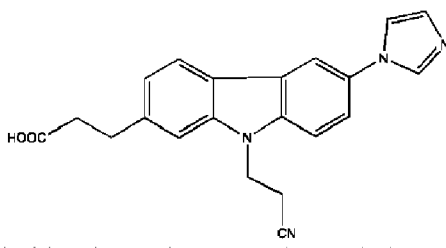
Compuesto de referencia 2	 2-carboxil-7-metoxi-9-(2-aminocarbonilet-1-il)carbazol	
Compuesto de referencia 3	 2-carboxil-7-metoxi-9-(4-aminocarbonilfenil)carbazol	
Compuesto de referencia 4	 2-carboxil-7-[5-(2-metilimidazol-1-il)tiofen-2-il]carbazol	
5	 2-carboxil-7-[5-(2-metilimidazol-1-il)tiofen-2-il]9-(2-aminocarbonilet-1-il)carbazol	

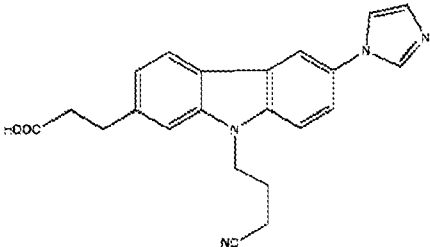
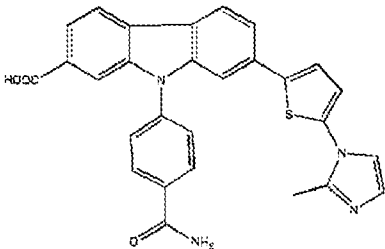
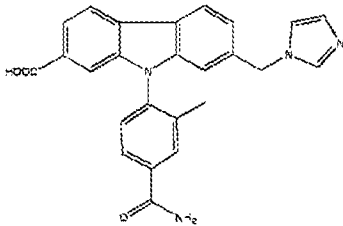
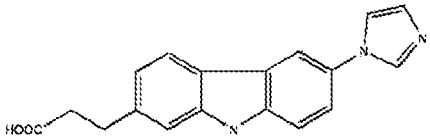
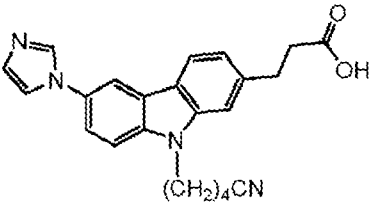
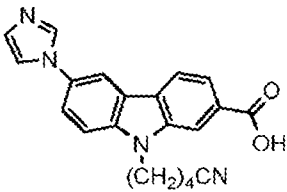
(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
6	 2-carboxil-7-[5-(2-metilimidazol-1-il)tiofen-2-il]-9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)carbazol	
Compuesto de referencia 7	 2-carboxil-7-(imidazol-1-il)metil carbazol	
Compuesto de referencia 8	 2-carboxil-7-(imidazol-1-il)metil-9-(2-aminocarbonilet-1-il)carbazol	
Compuesto de referencia 9	 2-carboxil-6-imidazol-1-il carbazol	
10	 2-carboxil-6-imidazol-1-il-9-((2-aminocarbonilet-1-il)carbazol	
11	 2-carboxil-6-imidazol-1-il-9-(4-aminocarbonilfenil)carbazol	

(continuación)

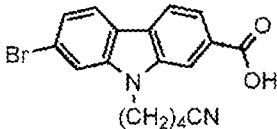
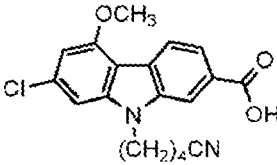
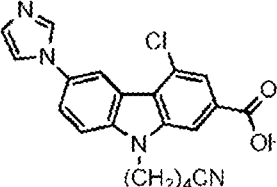
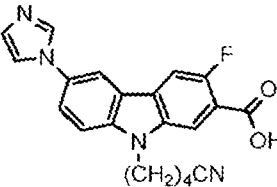
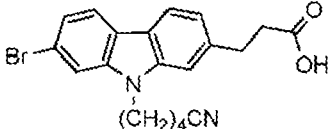
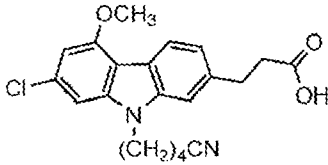
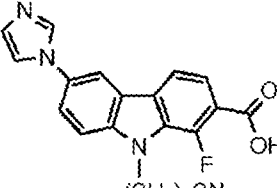
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
12	 2-carboxil-6-imidazol-1-il-9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)carbazol	
13	 2-carboxil-7-imidazol-1-il-9-(2-aminocarbonilet-1-il)carbazol	
14	 2-carboxil-7-imidazol-1-il-9-(4-aminocarbonil-2-fenil)carbazol	
15	 2-carboxil-7-imidazol-1-il-9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)carbazol	
Compuesto de referencia 16	 2-carboxil-7-(imidazol-1-ilmetil)-9-(4-aminocarbonil-2-nitrofenil)carbazol	

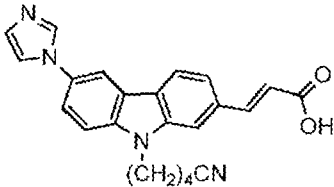
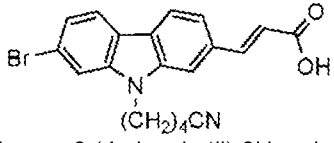
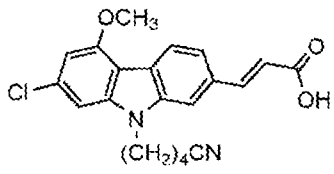
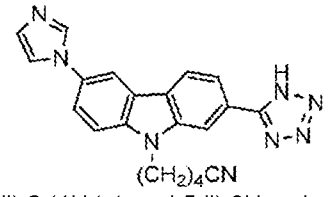
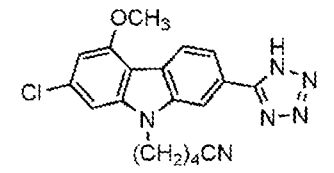
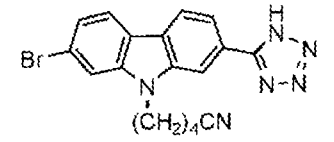
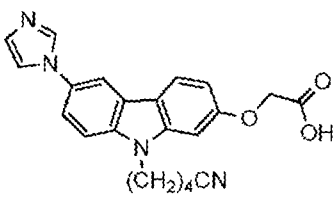
(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
17	 9-(3-amino-3-oxo-propil)-6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-2-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-carbazol	377,1616 [M+H] ⁺
18	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(4-cianofenil)carbazol	407 [M+H]
19	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(2-metil-4-cianofenil)carbazol	421 [M+H]
20	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(4-carbamoilfenil)carbazol	425 [M+H]
21	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(2-metil-4-carbamoilfenil)carbazol	439 [M+H]

(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
22	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(4-clorofenil)carbazol	416 [M+H]
23	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(4-hidroxifenil)carbazol	398 [M+H]
24	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(4-metoxifenil)carbazol	412 [M+H]
25	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(2-metil-4-metoxifenil)carbazol	426 [M+H]
26	 3-(imidazol-1<i>H</i>-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-(2-cianoetil)carbazol	359 [M+H]

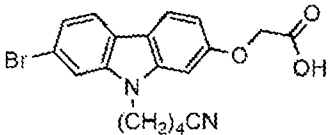
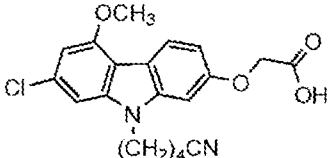
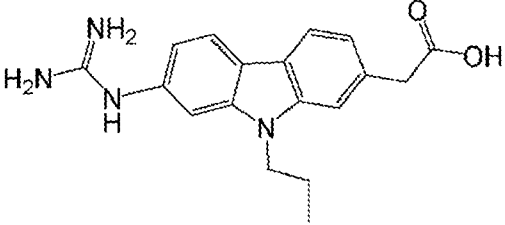
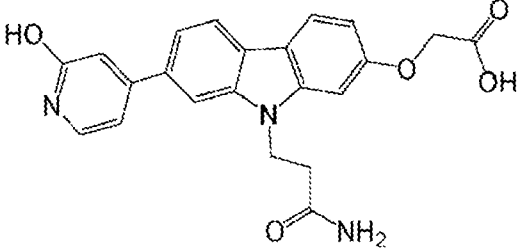
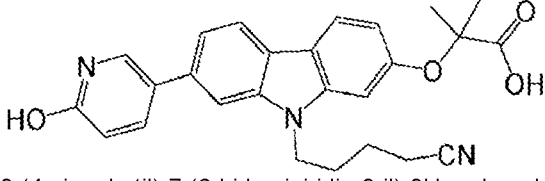
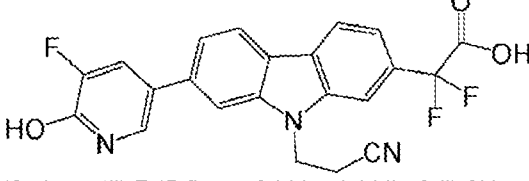
(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
27	 3-(imidazol-1H-il)-7-(2-carboxietil)-9H-(3-cianopropil)carbazol	
28	 ácido 2-[5-(2-metilimidazol-1H-il)tiófen-2-il] 9H-(2-carbamoiel-1-il)carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia 29	 ácido 2-(imidazol-1H-ilmetil)-9H-(4-carbamoiel-2-nitrofenil)carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia 30	 3-(imidazol-1H-il)-7-(2-carboxietil)-9H-carbazol	
31	 ácido 3-(9-(4-cianobutil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-il)propanoico	387 [M+H]
32	 ácido 9-(4-cianobutil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico	359 [M+1] ⁺ 357 [M-1] ⁻ 715 [2M-1] ⁻

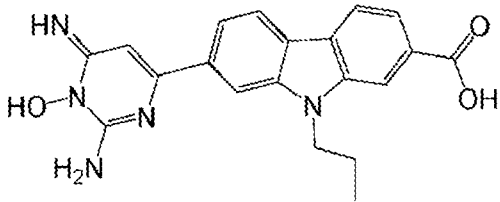
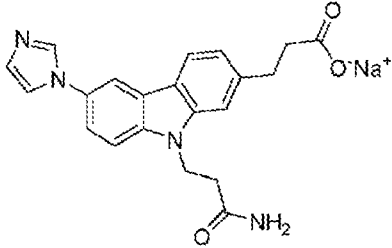
(continuación)

Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia 33	 ácido 7-bromo-9-(4-cianobutil)-9H-carbazol-2-carboxílico	395 [M+23] ⁺ 371 [M-H] ⁻
Compuesto de referencia 34	 ácido 7-cloro-9-(4-cianobutil)-5-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico	357,20 [M+H] ⁺
Compuesto de referencia 35	 ácido 4-cloro-9-(4-cianobutil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico	393 [M+H] ⁺ 391 [M-H] ⁻
36	 ácido 9-(4-cianobutil)-3-fluoro-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico	377 [M+H] ⁺ 375 [M-H] ⁻
Compuesto de referencia 37	 ácido 3-(7-bromo-9-(4-cianobutil)-9H-carbazol-2-il)propanoico	397 [M-H] ⁻
Compuesto de referencia 38	 ácido 3-(7-cloro-9-(4-cianobutil)-5-metoxi-9H-carbazol-2-il)propanoico	383,20 [M-H] ⁻
39	 ácido 9-(4-cianobutil)-1-fluoro-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico	377 [M+H] ⁺ 376 [M-H] ⁻

(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
40	 ácido (E)-3-(9-(4-cianobutil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-il)acrílico	385,25 [M+H] ⁺
Compuesto de referencia 41	 ácido (E)-3-(7-bromo-9-(4-cianobutil)-9H-carbazol-2-il)acrílico	397 [M+H] ⁺ 419 [M+Na] ⁺
Compuesto de referencia 42	 ácido (E)-3-(7-cloro-9-(4-cianobutil)-5-metoxi-9H-carbazol-2-il)acrílico	381,20 [M-H] ⁻
43	 5-(6-(1H-imidazol-1-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-9H-carbazol-9-il)pentanonitrilo	383,30 [M+H] ⁺
Compuesto de referencia 44	 5-(2-cloro-4-metoxi-7-(1H-tetrazol-5-il)-9H-carbazol-9-il)pentanonitrilo	381,25 [M+H] ⁺
Compuesto de referencia 45	 5-(2-bromo-7-(1H-tetrazol-5-il)-9H-carbazol-9-il)pentanonitrilo	395 [M+1] ⁺ 393 [M-1] ⁻
46	 ácido 2-((9-(4-cianobutil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-il)oxi)acético	389,25 [M+H] ⁺

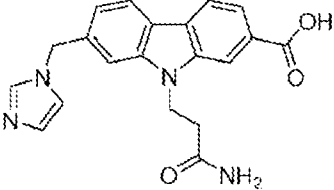
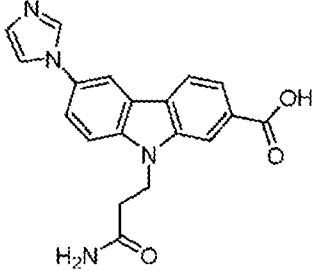
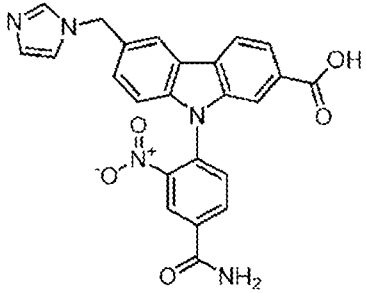
(continuación)

Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia 47	 ácido 2-((7-bromo-9-(4-cianobutil)-9H-carbazol-2-il)oxi)acético	401 [M+1] ⁺ 423 [M+23] ⁺ 399 [M-1] ⁻
Compuesto de referencia 48	 ácido 2-((7-cloro-9-(4-cianobutil)-5-metoxi-9H-carbazol-2-il)oxi)acético	385,20 [M-H] ⁻
Compuesto de referencia 49	 ácido 2-(7-((amino(λ⁴-azanoilideno)metil)amino)-9-propil-9H-carbazol-2-il)acético	
Compuesto de referencia 50	 ácido 2-((9-(3-amino-3-oxopropil)-7-(2-hidroxipiridin-4-il)-9H-carbazol-2-il)oxi)acético	
Compuesto de referencia 51	 ácido 2-((9-(4-cianobutil)-7-(6-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-2-il)oxi)-2-metilpropanoico	
Compuesto de referencia 52	 ácido 2-(9-(2-cianoetil)-7-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-2-il)-2,2-difluoroacético	

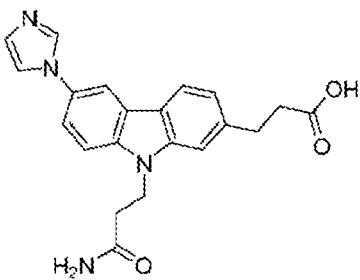
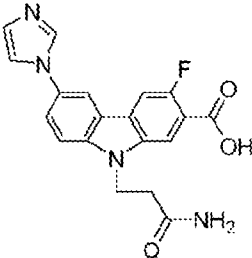
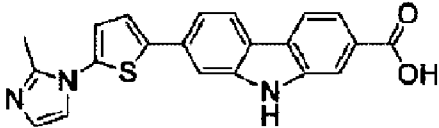
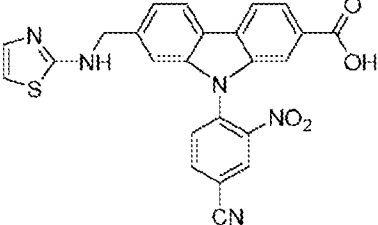
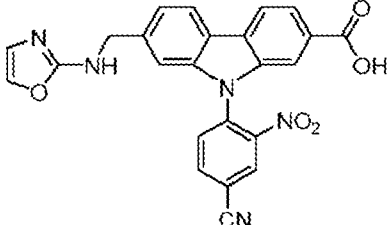
(continuación)		
Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia 53	 ácido 7-(2-amino-1-hidroxi-6-imino-1,6-dihidropirimidin-4-il)-9-propil-9H-carbazol-2-carboxílico	
54	 3-(9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-il)propanoato de sodio	377 [M-Na+H] ⁺

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

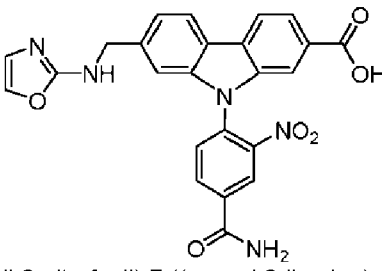
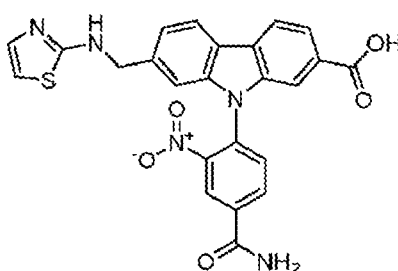
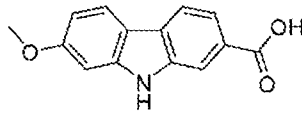
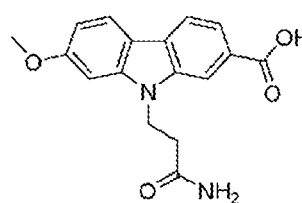
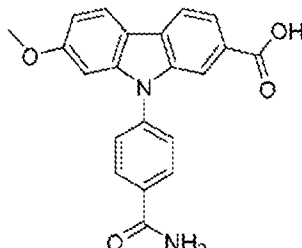
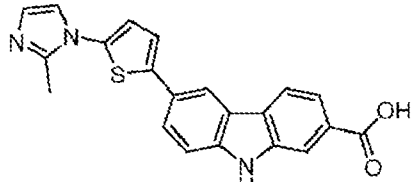
A continuación se muestran algunas realizaciones de compuestos de la invención y compuestos de referencia:

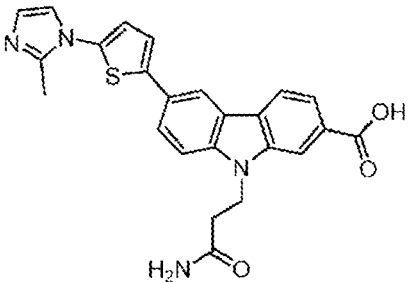
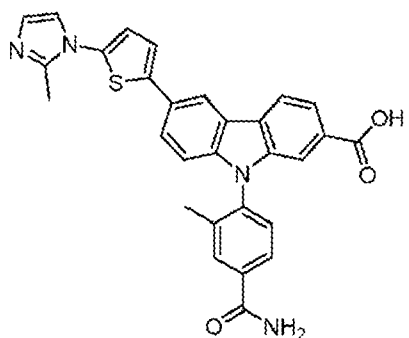
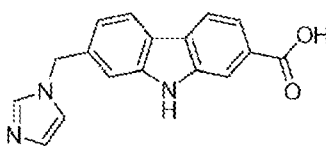
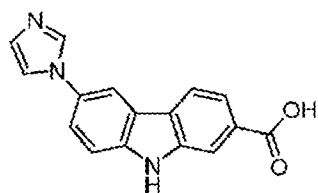
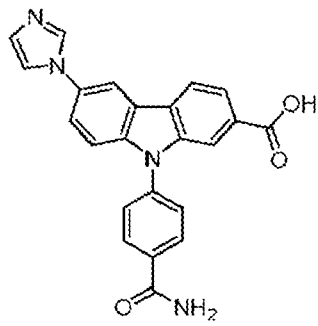
Compuesto/Referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia A1	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-7-[(1H-imidazol-1-il)metil]-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia B1	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia C1	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-nitrofenil)-6-[(1H-imidazol-1-il)metil]-9H-carbazol-2-carboxílico	

ES 2 986 338 T3

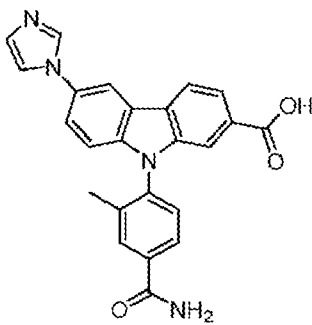
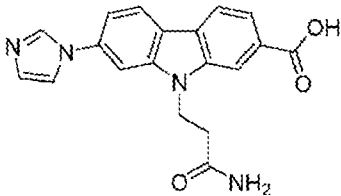
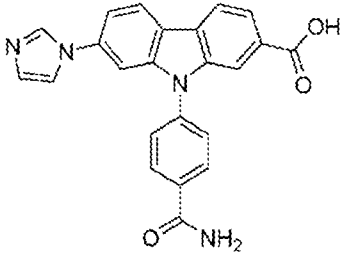
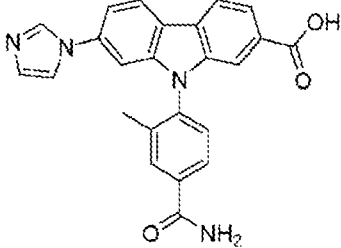
(continuación)		
Compuesto/Referencia	Estructura	HRMS
D1	 9-(3-amino-3-oxo-propil)-6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-2-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-carbazol	
E1	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-3-fluoro-6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia F1	 ácido 7-(5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia G1	 ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-7-((tiazol-2-ilamino)metil)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia H1	 ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-7-((oxazol-2-ilamino)metil)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	

(continuación)

Compuesto/Referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia I1	 ácido 9-(4-carbamoyl-2-nitrofenil)-7-((oxazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia J1	 ácido 9-(4-carbamoyl-2-nitrofenil)-7-((tiazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia K1	 ácido 7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia L1	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia M1	 ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia N1	 ácido 6-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol-2-carboxílico	

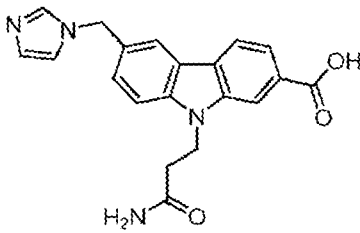
(continuación)		
Compuesto/Referencia	Estructura	HRMS
O1	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-6-[5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tien-2-il]-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
P1	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-6-[5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tien-2-il]-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia Q1	 ácido 7-[(1<i>H</i>-imidazol-1-il)metil]-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia R1	 ácido 6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
S1	 ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	

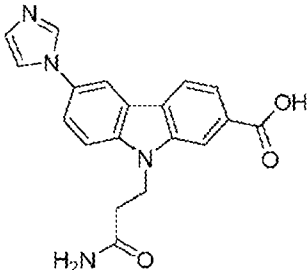
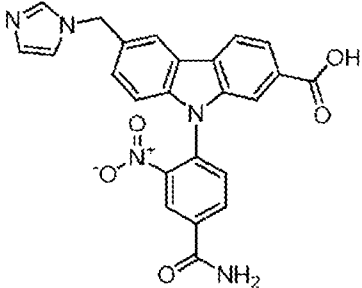
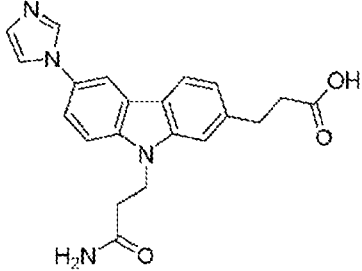
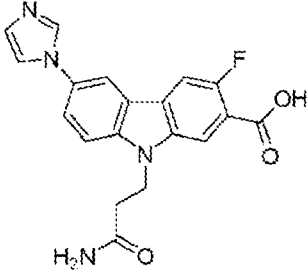
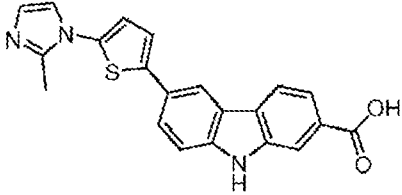
(continuación)

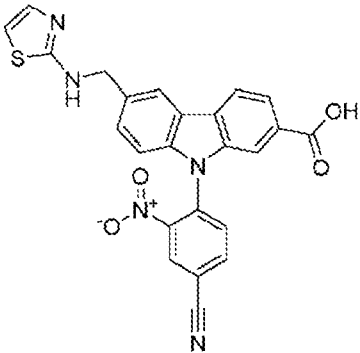
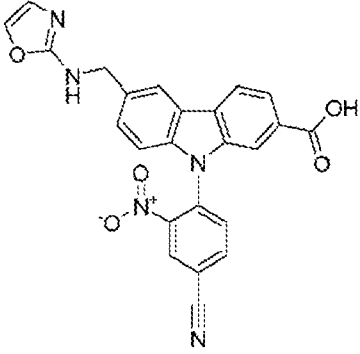
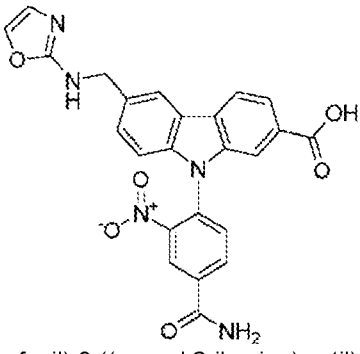
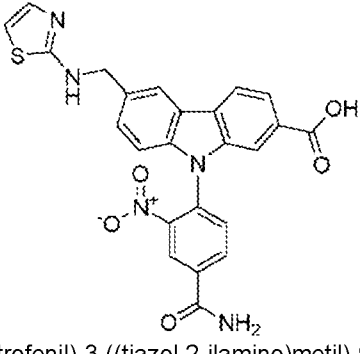
Compuesto/Referencia	Estructura	HRMS
T1	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-6-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
U1	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-7-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
V1	 ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-7-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	
W1	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-7-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-2-carboxílico	

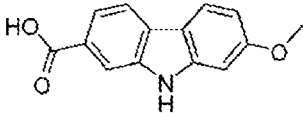
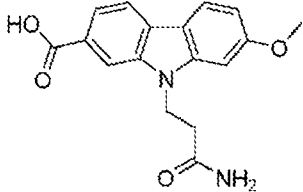
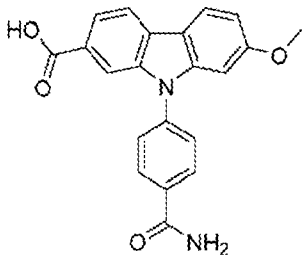
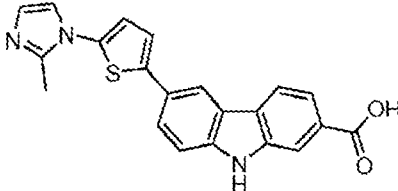
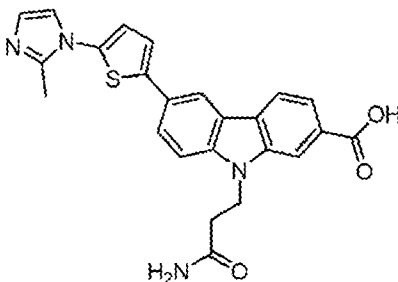
o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

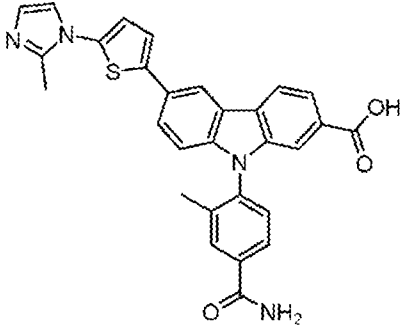
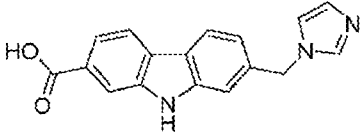
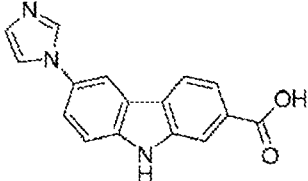
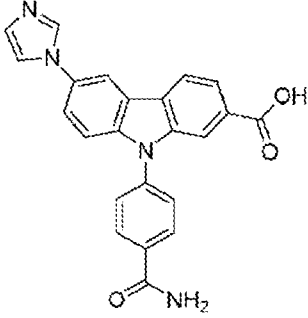
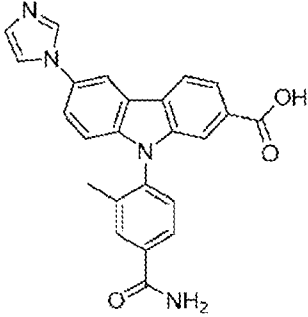
A continuación se muestran compuestos de referencia adicionales:

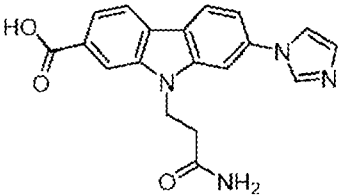
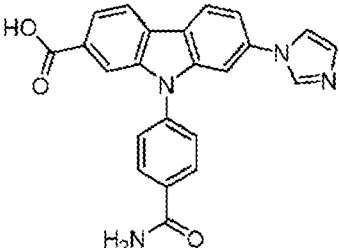
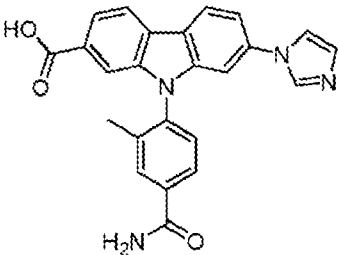
Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia A2	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-3-[(1<i>H</i>-imidazol-1-il)metil]-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	

Compuesto de referencia	(continuación) Estructura	HRMS
Compuesto de referencia B2	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia C2	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-nitrofenil)-3-[(1<i>H</i>-imidazol-1-il)metil]-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia D2	 9-(3-amino-3-oxo-propil)-3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-7-(2-carboxietil)-9<i>H</i>-carbazol	377,1616 [M+H] ⁺
Compuesto de referencia E2	 ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-fluoro-3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia F2	 ácido 3-(5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico o ácido 3-(5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tién-2-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	

Compuesto de referencia	(continuación) Estructura	HRMS
Compuesto de referencia G2	 ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-3-((tiazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia H2	 ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-3-((oxazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia I2	 ácido 9-(4-carbamoil-2-nitrofenil)-3-((oxazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia J2	 ácido 9-(4-carbamoil-2-nitrofenil)-3-((tiazol-2-ilamino)metil)-9H-carbazol-7-carboxílico	

(continuación)		
Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia K2	 ácido 2-metoxi-9H-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia L2	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-2-metoxi-9H-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia M2	 ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-2-metoxi-9H-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia N2	 ácido 3-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia O2	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-3-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol 7-carboxílico	

Compuesto de referencia	(continuación) Estructura	HRMS
Compuesto de referencia P2	 ácido 9-(4-aminocarbonyl-2-metilfenil)-3-[5-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)tien-2-il]-9<i>H</i>-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia Q2	 ácido 2-[(1<i>H</i>-imidazol-1-il)metil]-9<i>H</i>-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia R2	 ácido 3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia S2	 ácido 9-(4-aminocarbonylphenil)-3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol 7-carboxílico	
Compuesto de referencia T2	 ácido 9-(4-aminocarbonyl-2-metilfenil)-3-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol 7-carboxílico	

(continuación)		
Compuesto de referencia	Estructura	HRMS
Compuesto de referencia U2	 ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-2-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia V2	 ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-2-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	
Compuesto de referencia W2	 ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-2-(1<i>H</i>-imidazol-1-il)-9<i>H</i>-carbazol-7-carboxílico	

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, esta divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos divulgados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

En una realización, los compuestos de la presente divulgación, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o compuestos, se pueden administrar junto con un donante de NO. Un donante de NO dona el propio óxido nítrico o un agente activo redox relacionado y, de manera más general, proporciona una actividad que se identifica con el óxido nítrico. Los ejemplos de compuestos S-nitroso, incluyendo S-nitrosotioles útiles en el presente documento, incluyen, S-nitrosoglutatión, S-nitroso-N-acetilpenicilamina, S-nitroso-gamma-tio-L-leucina, S-nitroso-delta-tio-L-leucina, S-nitroso-cisteína y sus ésteres etílicos, S-nitroso-gamma-metil-L-homocisteína, S-nitroso-L-homocisteína, S-nitrosoalbúmina y S-nitroso-cisteinilglicina. Los ejemplos de otros donantes de NO útiles en el presente documento son portadores que incluyen perfluorocarbonos que se han saturado con NO o un donante de NO hidrófobo, nitroglicerina, isosorbida, nitroprusiato de sodio, nitrito de etilo, molsidomina, furoxaminas y N-hidroxi(N-nitrosamina). Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona una combinación de uno o más compuestos de la invención o sus tautómeros, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con inhibidor de GSNOR de R-(+) amlodipino, un liberador de NO conocido.

15

3. Composiciones y uso en métodos

20

Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

25

Los compuestos de la invención o sus tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden actuar eficazmente como inhibidores de GSNOR y tratar afecciones afectadas al menos en parte por una mayor nitrosilación debido a la inhibición de GSNOR. En un aspecto de la presente divulgación, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de esta divulgación, se proporciona el uso en un método para inhibir GSNOR y/o el uso en un método para tratar una enfermedad tratable mediante inhibición de GSNOR con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención como se proporciona en el presente documento.

30

En algunas realizaciones, esta divulgación proporciona el uso en métodos para tratar diversas enfermedades o trastornos que se pueden tratar inhibiendo GSNOR. Estas incluyen enfermedades mediadas, al menos en parte, por citocinas proinflamatorias, incluyendo, pero sin limitación: IL-4, -5, -6, -10, -12, 13, -17 y -23; y quimiocinas proinflamatorias, incluyendo, pero sin limitación: CCL-2 y CCL-11, así como células infiltrantes proinflamatorias, incluyendo, pero sin limitación: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos (colectivamente: mediadores proinflamatorios). En una realización, los compuestos y composiciones de esta invención son generalmente aplicables al tratamiento de trastornos que incluyen la inhibición de la inflamación de tejidos y/u órganos debido a mediadores proinflamatorios.

Determinadas realizaciones de esta divulgación se refieren al uso de compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como los descritos en el presente documento, para tratar afecciones en un sujeto que incluyen aquellas mediadas, al menos en parte, por la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios. Por consiguiente, en una realización, esta divulgación se refiere al uso en métodos para aliviar o mejorar una afección o trastorno, mediados, al menos en parte, por GSNOR, incluyendo afecciones que surgen de la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios.

En una realización, se proporciona el uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por la expresión o sobreexpresión de GSNOR y que puede tratarse mediante la inhibición de GSNOR, donde el método implica administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención o una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención.

Los compuestos de la presente divulgación son útiles para inhibir GSNOR y/o tratar trastornos relacionados con la sobreexpresión de IL-6. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para inhibir GSNOR y/o tratar trastornos relacionados con la sobreexpresión de IL-17. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para inhibir GSNOR y/o tratar trastornos relacionados con la sobreexpresión de IL-23. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para inhibir GSNOR y/o tratar trastornos relacionados con la sobreexpresión de IL-6, IL-17 o IL-23.

En uno de sus aspectos de uso, esta divulgación se refiere al uso en un método para inhibir GSNOR, cuyo método comprende poner en contacto células que contienen GSNOR (incluyendo neuronas/microglía/macrófagos invasores) con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se proporciona el uso en un método para inhibir GSNOR en donde el método comprende poner en contacto células *in vivo* o *in vitro* con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención.

En otro aspecto, se proporciona el uso en un método para terapia o tratamiento profiláctico de un sujeto que tiene un trastorno tratable mediante inhibición de GSNOR, en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención al sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, se proporciona el uso en un método para aumentar la nitrosilación de proteínas en donde el método comprende poner en contacto células con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención divulgados en el presente documento en condiciones en donde la inhibición de GSNOR da como resultado una mayor nitrosilación de proteínas. En un aspecto, el método para aumentar la nitrosilación de proteínas se realiza *in vitro* o *in vivo*.

En algunas realizaciones, esta divulgación se refiere al uso en un método para tratar afecciones relacionadas con mediadores proinflamatorios seleccionados del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, oncológicas, del envejecimiento, metabólicas, renales, hepáticas, cutáneas, autoinmunitarias, basadas en oxidantes, inflamatorias, fibróticas e inflamatorias intestinales, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un sujeto que lo necesite.

Algunas realizaciones proporcionan el uso en un método para tratar una afección relacionada con IL-6, IL-17 o IL-23 en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, y la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, oncológicas, del envejecimiento, metabólicas, renales, hepáticas, cutáneas, autoinmunitarias, basadas en oxidantes, inflamatorias, fibróticas e inflamatorias intestinales. En algunas realizaciones, esta divulgación se refiere al uso en un método para tratar una afección relacionada con IL-6 seleccionada del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, oncológicas, del envejecimiento, metabólicas, renales, hepáticas, cutáneas, autoinmunitarias, basadas en oxidantes, inflamatorias, fibróticas e inflamatorias intestinales, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un sujeto que lo necesite. Algunas realizaciones proporcionan el uso en un método para tratar una afección relacionada con IL-17 en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, y la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, oncológicas, del envejecimiento, metabólicas, renales, hepáticas, cutáneas, autoinmunitarias, basadas en oxidantes, inflamatorias, fibróticas e inflamatorias intestinales. Algunas realizaciones proporcionan el uso en un método para tratar una afección relacionada con IL-23 en un sujeto que lo

necesite, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, y la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, cardiovasculares, oncológicas, del envejecimiento, metabólicas, renales, hepáticas, cutáneas, autoinmunitarias, basadas en oxidantes, inflamatorias, fibróticas e inflamatorias intestinales.

- 5 En algunas realizaciones, esta divulgación se refiere al uso en un método para tratar una afección tratable mediante inhibición de GSNOR, afección que se debe a la toxicidad de la radiación. La toxicidad de la radiación induce la sobreexpresión de IL-6, IL-17 e IL-23. Por consiguiente, la inhibición de GSNOR da como resultado la inhibición de la sobreexpresión de IL-6, IL-17 e IL-23. Dichos métodos se pueden administrar en un entorno terapéutico o profiláctico
- 10 para sujetos sometidos a radioterapia o para soldados u otros socorristas en riesgo de o ya expuestos a niveles tóxicos de radiación. El método comprende la administración de uno o más compuestos de la invención a un sujeto que lo necesite para reducir el nivel de IL-6 inducido por la radiación. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos en métodos que comprenden la administración de un compuesto como se describe en el presente documento a un sujeto que lo necesite para reducir el nivel de IL-6, IL-17 o IL-23 inducido por la radiación.
- 15 En algunas realizaciones, el método comprende administrar uno o más compuestos de la invención a un sujeto que lo necesite para reducir el nivel de mediadores proinflamatorios inducidos por la radiación. En una realización, la afección es proctitis por radiación, colitis por radiación, fibrosis por radiación, dermatitis por radiación o lesión pulmonar por radiación.
- 20 En otro aspecto, esta divulgación también se refiere al uso en un método en donde uno o más compuestos de la invención pueden administrarse con otros agentes inhibidores de GSNOR, tales como anticuerpos anti GSNOR o fragmentos de anticuerpos, GSNOR no codificante, ARNi u otros inhibidores de GSNOR de molécula pequeña, o junto con otros agentes como se describe en detalle en el presente documento.
- 25 Las enfermedades y/o trastornos afectados, al menos en parte, por la inhibición de GSNOR de la producción de IL-6 incluyen aquellas seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma inducida por ejercicio, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, lesión pulmonar debida a fibrosis quística, diabetes tipo I y II, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, miocarditis, endocarditis, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia-reperfusión, choque séptico, síndrome de choque tóxico, hipertensión pulmonar arterial, reestenosis de las arterias coronarias,
- 30 miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, arteriopatía periférica, anemia de células falciformes, enfermedad embólica, accidentes cerebrovasculares, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefropatía crónica, enfermedades autoinmunitarias, glomerulonefritis, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatitis, acné, dermatitis atópica, dermatitis por radiación, proctitis por radiación, accidente cerebrovascular isquémico, traumatismo craneoencefálico, crisis epiléptica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, dolor crónico, envejecimiento y enfermedades del envejecimiento, hepatopatía alcohólica, cirrosis hepática, fibrosis hepática, esteatosis hepática (esteatosis hepática no alcohólica - EHNA), hepatitis y colangitis esclerosante primaria (PSC) y/o complicaciones de las mismas.
- 35 En algunas realizaciones, se proporciona el uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno afectado, al menos en parte, por la inhibición de GSNOR de la producción de IL-6, IL-17 o IL-23 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, dicha enfermedad o trastorno afectado, al menos en parte, por la inhibición de GSNOR de la producción de IL-6, IL-17 o IL-23 es asma, asma inducida por ejercicio, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, lesión pulmonar debida a fibrosis quística, diabetes tipo I y II, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, miocarditis,
- 40 endocarditis, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia-reperfusión, choque séptico, síndrome de choque tóxico, hipertensión pulmonar arterial, reestenosis de las arterias coronarias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, arteriopatía periférica, anemia de células falciformes, enfermedad embólica, accidentes cerebrovasculares, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefropatía crónica, enfermedades autoinmunitarias, glomerulonefritis,
- 45 psoriasis, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatitis, acné, dermatitis atópica, dermatitis por radiación, proctitis por radiación, accidente cerebrovascular isquémico, traumatismo craneoencefálico, crisis epiléptica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, dolor crónico, envejecimiento y enfermedades del envejecimiento, hepatopatía alcohólica, cirrosis hepática, fibrosis hepática, esteatosis hepática (esteatosis hepática no alcohólica - EHNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatitis o colangitis esclerosante primaria (PSC), o complicaciones de las mismas.
- 50
- 55

En algunas realizaciones, se proporciona el uso en un método para tratar ENA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la mitigación de los síntomas y afecciones de ENA se logra mediante la administración de uno o más compuestos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se va a administrar con otro agente terapéutico usado para reducir uno o más de los síntomas de ENA incluyendo, pero sin limitación, un agente usado para controlar los niveles de glucosa en sangre, un agente usado para controlar los niveles de lípidos, por ejemplo, un agente usado para controlar el colesterol, un antioxidante, un agente supresor del apetito, un agente

antiobesidad, un antibiótico o un agente antiinflamatorio. Los ejemplos no limitantes de tales agentes incluyen un agente usado para controlar los niveles de glucosa en sangre, tales como sulfonilureas, tales como clorpropamida (nombre comercial Diabinese), glipizida (nombres comerciales Glucotrol y Glucotrol XL), gliburida (nombre comercial Micronase, Glynase y Diabeta), y glimepirida (Amaryl); meglitinidas, tales como repaglinida (nombre comercial Prandin) y nateglinida (nombre comercial Starlix); biguanidas, tales como metformina (nombre comercial Glucophage®) y acarbosa (Precose); tiazolidinadionas, tales como rosiglitazona (nombre comercial Avandia®), troglitazona (nombre comercial Rezulin®) y pioglitazona (nombre comercial Actos®); inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa (nombre comercial Precose®) y meglitol (nombre comercial Glyset); e insulina, tales como pramlintida (nombre comercial Symlin), exenatida (nombre comercial Byetta), humalog (nombre comercial Lispro), novolog (nombre comercial Aspart), humulina, novolina, ultralente y lantus (nombre comercial Glargine); un agente usado para controlar los niveles de lípidos, tales como vytorin, agonistas de LXR, clofibrato y gemfibrozil, un agente para elevar el HDL en plasma, un agente para reducir el colesterol, tal como ácido ursodesoxicólico (una sal biliar sintética Actigall®,URSO® o Ursodiol®), un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (tal como una estatina, tal como Atorvastatina (Lipitor) Fluvastatina (Lescol) Lovastatina (Altacor, Mevacor) Pravastatina (Pravachol) Rosuvastatina (Crestor) Simvastatina (Zocor) y rosuvastatina cálcica), un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa o un inhibidor de la escualeno sintetasa (también conocido como inhibidor de la escualeno sintasa), un inhibidor de la acilcoenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), tal como melinamida; probucol, niacina (ácido nicotínico, vitamina B-3), ácido nicotínico y las sales del mismo y niacinamida; un inhibidor de la absorción de colesterol tal como beta-sitosterol y exetimiba (Zatia), un secuestrante de ácidos biliares, tal como colestiramina (Questran), colestipol (Colestid) y colesvelam (WelChol), o derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; e inductor del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), fibratos tales como clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil, vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina) e inhibidor de la enzima convertidora antagonista de la angiotensina II; y un inhibidor de la agregación plaquetaria, tal como antagonistas del receptor de fibrinógeno (es decir, antagonistas del receptor de fibrinógeno de glucoproteína IIb/IIIa); un antibiótico, tal como polimixina B; y un antioxidante, tal como selenio, betaína, vitamina C, vitamina E y betacaroteno: un betabloqueante; un agente usado para reducir el peso o suprimir el apetito, tal como sibutramina (Meridia), orlistat, (Xenical), anorexígenos (Anorexigenics), dexedrina, digoxina, antagonistas del receptor cannabinoide (CB 1), rimonabant, anfetaminas, inhibidores de la lipasa, bupropión, topiramato, zonisamida, fenfluramina, fentermina (Adipex-P, Fastin, Ionamin, Obytrim, Pro-Fast, Zantryl), fendimetrazina (Bontril, Plegine, Prelu-2, X-Trozone, Adipost), dietilpropión (Tenuate, Tenuate dospan), fluoxetina/fentermina, fendimetrazina/fentermina y orlistat/sibutramina. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es ácido obeticoólico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es Elafibranor.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad específica que provoca un efecto fisiológico específico que da como resultado la mejora del trastorno que se está tratando o protege contra un riesgo asociado con el trastorno. Por ejemplo, para el asma, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz broncodilatadora; para la fibrosis quística, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que mejora la obstrucción de las vías respiratorias; para el SDRA, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que mejora la hipoxemia; para una cardiopatía, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para aliviar la angina o inducir la angiogénesis; para la hipertensión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para reducir la presión arterial; para trastornos coronarios isquémicos, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz que aumenta el flujo sanguíneo; para la aterosclerosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una disfunción endotelial que revierte la cantidad eficaz; para una enfermedad autoinmunitaria, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz reductora autoinmunitaria; para enfermedades caracterizadas por angiogénesis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la angiogénesis; para trastornos donde existe riesgo de que se produzca trombosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la trombosis; para trastornos donde existe riesgo de que se produzca reestenosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la reestenosis; para enfermedades inflamatorias crónicas, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que reduce la inflamación; para trastornos donde existe riesgo de que se produzca apoptosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la apoptosis; para la impotencia, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que logra o mantiene una erección; para la obesidad, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que provoca saciedad; para el accidente cerebrovascular, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta el flujo sanguíneo o una cantidad eficaz que protege el AIT; para la lesión por reperfusión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta la función; y para el preacondicionamiento del corazón y el cerebro, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz protectora de las células, por ejemplo, según lo medido mediante triponina o CPK.

Los compuestos de esta divulgación también son útiles en el diagnóstico y tratamiento de una diversidad de enfermedades humanas seleccionadas del grupo que consiste en diabetes tipo I y II, enfermedades y trastornos oncológicos, aterosclerosis, hipertensión, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, miocarditis, endocarditis, cardiopatía congénita, cardiopatía reumática, valvulopatía cardíaca, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, lesión por isquemia-reperfusión, choque séptico, síndrome de choque tóxico, hipertensión pulmonar arterial, reestenosis de las arterias coronarias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, arteriopatía periférica, anemia de células falciformes, enfermedad embólica y accidentes cerebrovasculares. Por ejemplo, los compuestos de esta divulgación son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos que surgen del

estrés oxidativo y complicaciones del mismo.

En otro aspecto, esta divulgación se refiere al uso en un método en donde uno o más compuestos de la invención se usan como un medio para mejorar la señalización β -adrenérgica. En particular, los inhibidores de GSNOR solos o junto con β -agonistas podrían usarse para tratar o proteger contra la insuficiencia cardíaca u otros trastornos vasculares tales como la hipertensión y el asma. Los inhibidores de GSNOR también se pueden usar para modular los receptores acoplados a proteína G (GPCR) potenciando la proteína G Gs, lo que conduce a la relajación del músculo liso (por ejemplo, vías respiratorias y vasos sanguíneos) y atenuando la proteína G Gq, y previniendo así la contracción del músculo liso (por ejemplo, en las vías respiratorias y los vasos sanguíneos). Se ha demostrado que los inhibidores de GSNOR activan la guanilato ciclasa soluble para aumentar la molécula de señalización, el GMP cíclico.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos en métodos para tratar una enfermedad fibrótica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, lesión pulmonar inducida por radiación después de un tratamiento para el cáncer, cirrosis hepática, atresia biliar, ENA, fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, fibrosis de infarto de miocardio antiguo, cicatriz glial cerebral, rigidez arterial, artrofibrosis (rodilla, hombro otras articulaciones), enfermedad de Crohn, contractura de Dupuytren, queloides, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrótica, fibrosis pulmonar masiva progresiva, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, fibrosis retroperitoneal, esclerodermia/esclerosis sistémica o capsulitis adhesiva del hombro.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan usos en métodos para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es encefalomiелitis aguda diseminada, neuropatía axonal motora aguda, enfermedad de Addison, adiposis dolorosa, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, espondilitis anquilosante, nefritis antimembrana basal glomerular, vasculitis asociada a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, encefalitis anti receptor de N-metil-D-aspartato, síndrome antifosfolípido, síndrome anti sintetasa, anemia aplásica, angioedema autoinmunitario, enteropatía autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neutropenia autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario, síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 2, síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 3, dermatitis autoinmunitaria por progesterona, retinopatía autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, esclerosis concéntrica de Baló, enfermedad de Behçet, encefalitis de Bickerstaff, penfigoide ampolloso, enfermedad celíaca, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, enfermedad por crioglobulinas, síndrome de dolor regional complejo, síndrome CREST, enfermedad de Crohn, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, lupus eritematoso discoide, endometriosis, entesitis, artritis relacionada con entesitis, esofagitis eosinófila, fascitis eosinófila, epidermolisis ampollosa adquirida, eritema nodoso, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evans, síndrome de Felty, fibromialgia, gastritis, penfigoide gestacional, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, hidradenitis supurativa, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, enfermedad sistémica relacionada con IgG4, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), uveítis intermedia, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis lefosa, enfermedad lineal de IgA, nefritis lúpica, vasculitis lúpica, enfermedad de Lyme (crónica), enfermedad de Ménière, colitis microscópica, poliangeitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo, úlcera de Mooren, morfea, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miocarditis, miositis, neuromielitis óptica, neuromiotonía, síndrome de opsoclonía-mioclónia, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, reumatismo palindrómico, degeneración cerebelosa paraneoplásica, síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, trastorno neuropsiquiátrico pediátrico autoinmunitario asociado a *Streptococcus*, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, cirrosis biliar primaria, inmunodeficiencia primaria, colangitis esclerosante primaria, neuropatía inflamatoria progresiva, psoriasis, artritis psoriásica, aplasia pura de la serie roja, pioderma gangrenoso, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, policondritis recidivante, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, vasculitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda, síndrome de Susac, corea de Sydenham, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, trombocitopenia, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, urticaria, vasculitis urticarial, vasculitis o vitíligo.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos en métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es

- Alzheimer, espondilitis anquilosante, artritis (incluyendo, pero sin limitación, osteoartritis, artritis reumatoide ("AR") y artritis psoriásica), psoriasis, asma, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis, dermatitis atópica, diverticulitis, fibromialgia, hepatitis, ENA, síndrome del intestino irritable (SII), lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, endometriosis, preeclampsia, acné vulgar, acné vulgar, asma, una
- 5 enfermedad autoinmunitaria, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, diverticulitis, glomerulonefritis, hidradenitis supurativa, hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, cistitis intersticial, liquen plano, síndrome de activación de mastocitos, mastocitosis, otitis, enfermedad pélvica inflamatoria, lesión por reperusión, fiebre reumática, rinitis, sarcoidosis, rechazo de trasplante, vasculitis, fibromas uterinos o esofagitis eosinófila.
- 10 Se ha demostrado que determinados compuestos de esta divulgación tienen seguridad y potencia mejoradas, tal como la potencia de inhibir GSNOR en concentraciones nanomolares. En general, se ha demostrado que los compuestos de esta divulgación tienen potencia, mejoran y/o poseen eficacia en el tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen, como componente, alguna forma de estrés oxidativo.
- 15 La cantidad de compuesto activo administrado variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración, la edad, el peso y la gravedad de la enfermedad y otros factores bien conocidos por el médico tratante. Las dosis adecuadas para los compuestos de esta divulgación pueden ser, por ejemplo, entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, entre 1 mg y aproximadamente 500 mg, entre 1 mg y aproximadamente 300 mg, o entre 1 mg y aproximadamente 100 mg al día. Dichas dosis se pueden administrar una vez al día o más de una vez
- 20 al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día. En algunas realizaciones, la dosis total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración o de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia puede extenderse durante varios días, varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen
- 25 la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia, como bien entienden los expertos en el área.
- 30 4. Métodos de síntesis generales
- Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, reacciones molares de los reactivos,
- 35 disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.
- 40 Adicionalmente, como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley,
- 45 Nueva York, 1999, y referencias citadas en el mismo.
- Si los compuestos de esta divulgación contienen uno o más centros quirales, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o estereómeros d(l), o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito
- 50 de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.
- 55 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros se pueden preparar mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los
- 60 mismos, descritos en textos de referencia estándar tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5, y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5ª edición, 2001), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).
- 65

Síntesis de compuestos representativos de la divulgación

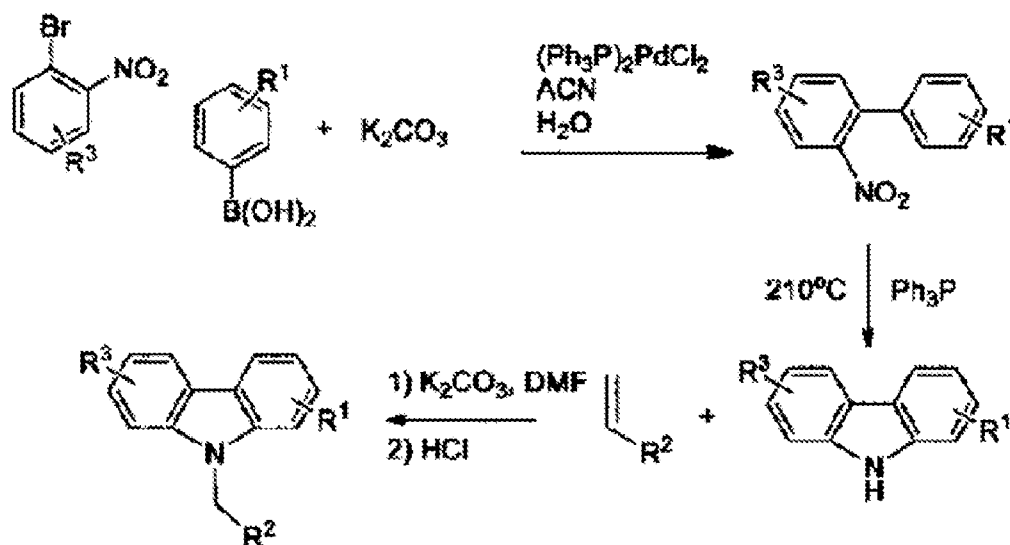
En una realización general, el método implica hacer reaccionar un compuesto de nitroarilo apropiado como material de partida con un compañero de acoplamiento de ácido arilborónico apropiado y paladio para dar un aducto de 2-nitro-1,1'-bifenilo (reacción de Suzuki) que a continuación se calienta en presencia de un exceso de trifenilfosfina para producir el carbazol correspondiente. Se aprecia que el componente de nitroarilo puede acoplarse a otros compuestos de arilo adecuados mediante una diversidad de métodos o reacciones que incluyen el acoplamiento de Ullmann, Stille, Negishi, Heck, Sonogashira, Gomberg-Bachmann y Kumada.

Adicionalmente, se observa que el experto apreciará que estos compuestos de carbazol también se obtienen mediante otras estrategias sintéticas que emplean diferentes compuestos de partida que poseen diferentes grupos funcionales. Por ejemplo, los carbazoles se pueden preparar mediante una reacción de Graebe-Ullmann usando N-fenil-1,2-diaminobencenos, mediante reacciones de inserción de nitreno usando compuestos de 2-nitro-1,1'-bifenilo o mediante una reacción de Bucherer usando arilhidrazinas y fenol. En cualquier caso, a continuación, los compuestos de carbazol aislados se pueden funcionalizar adicionalmente mediante etapas de reacción adicionales.

En otra realización general, el método implica hacer reaccionar un compuesto de carbazol apropiado funcionalizado, como se ha sintetizado anteriormente, con un compañero electrófilo en condiciones de reacción de sustitución electrófila. En otra realización general, el método implica hacer reaccionar un compuesto de carbazol apropiado funcionalizado, como se ha sintetizado anteriormente, con un compañero nucleófilo en condiciones de reacción de sustitución nucleófila. Se aprecia además que el compañero electrófilo o nucleófilo reacciona selectivamente con un grupo funcional del compuesto de carbazol. Por lo tanto, los reactivos no deben añadirse bajo ninguna condición de reacción en la que ese reactivo pueda reaccionar con cualquier otro grupo funcional.

Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar generalmente de acuerdo con el Esquema 1 representativo:

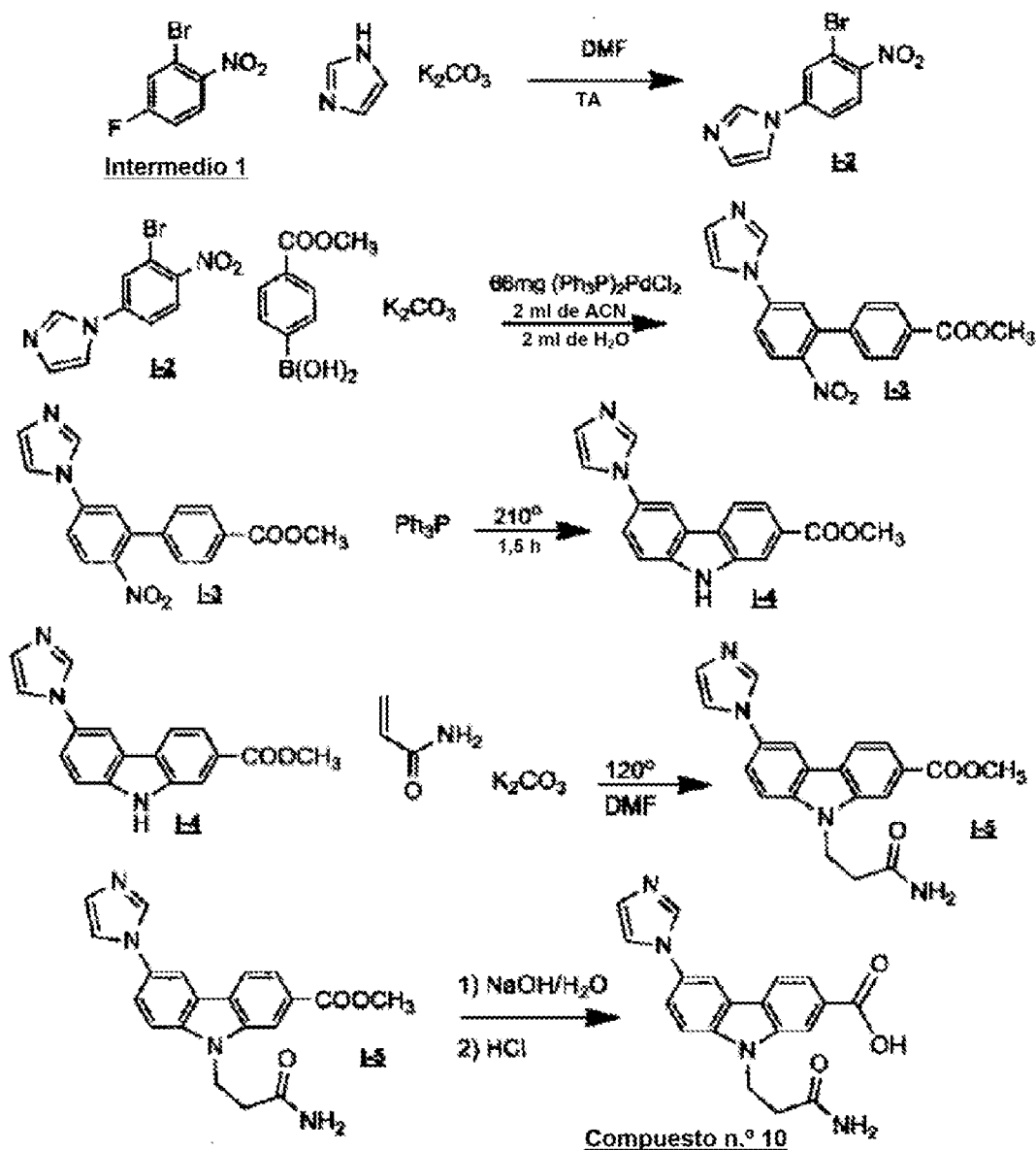
Esquema 1



Según sea adecuado, amino, ceto, hidroxilo y cualquier otro grupo protector necesario y sus métodos de desprotección se conocen en la técnica, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999.

En otro ejemplo, el compuesto 10 de la Tabla 1 se preparó de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2



5. Administración y composición farmacéutica

- 5 Esta divulgación proporciona compuestos novedosos que poseen actividad inhibidora de GSNOR que reduce la actividad del mediador proinflamatorio. También se proporcionan en el presente documento compuestos novedosos que poseen actividad inhibidora de GSNOR que reduce la actividad de IL-6, IL-17 o IL-23. Por consiguiente, estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones y/o trastornos afectados por (o al menos en parte) la inhibición de GSNOR. Tales afecciones incluyen asma, asma inducida por ejercicio, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, lesión pulmonar debida a fibrosis quística, diabetes tipo I y II, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, miocarditis, endocarditis, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia-reperfusión, choque séptico, síndrome de choque tóxico, hipertensión pulmonar arterial, reestenosis de las arterias coronarias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, arteriopatía periférica, anemia de células falciformes, enfermedad embólica, accidentes cerebrovasculares, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefropatía crónica, enfermedades autoinmunitarias, glomerulonefritis, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatitis, acné, dermatitis atópica, dermatitis por radiación, proctitis por radiación, accidente cerebrovascular isquémico, traumatismo craneoencefálico, crisis epiléptica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, dolor crónico, envejecimiento y enfermedades del envejecimiento, hepatopatía alcohólica, cirrosis hepática, fibrosis hepática, esteatosis hepática (esteatosis hepática no alcohólica - EHNA), hepatitis y colangitis
- 10
- 15
- 20

esclerosante primaria (PSC) y/o complicaciones de las mismas.

En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad real del compuesto de la presente divulgación, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la intensidad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, y otros factores bien conocidos por el experto en la técnica. El fármaco se puede administrar al menos una vez al día, preferentemente una o dos veces al día.

Una cantidad eficaz de tales agentes puede determinarse fácilmente mediante experimentación rutinaria, al igual que la vía de administración más eficaz y conveniente, y la formulación más apropiada. En la técnica están disponibles diversas formulaciones y sistemas de suministro de fármacos. Véase, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., Mack Publishing Co.

Una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente usando una diversidad de técnicas ya conocidas en la técnica. Las dosis iniciales usadas en estudios con animales pueden basarse en concentraciones eficaces establecidas en ensayos de cultivos celulares. Los intervalos de dosificación apropiados para sujetos humanos se pueden determinar, por ejemplo, usando datos obtenidos de estudios en animales y ensayos de cultivos celulares.

Una cantidad eficaz o una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un agente, por ejemplo, un compuesto de esta divulgación, se refiere a esa cantidad del agente o compuesto que da como resultado una mejora de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichas moléculas se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la dosis máxima tolerada (DMT), y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis de los efectos tóxicos con respecto a terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la relación DL50 o DMT/DE50. Se prefieren los agentes que exhiben un alto índice terapéutico.

La cantidad eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad del compuesto o composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Las dosificaciones particularmente se encuentran dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE50 con poca o ninguna toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y/o la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración, la dosificación y el intervalo de dosificación se deben elegir de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, en vista de las características específicas de la afección del sujeto.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para lograr los efectos deseados; es decir, la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de, por ejemplo, datos *in vitro* y experimentos con animales. Las dosificaciones necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y de la vía de administración. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de agente o composición administrada puede depender de una diversidad de factores, incluyendo el sexo, la edad y el peso del sujeto que se está tratando, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico a cargo del tratamiento.

Esta divulgación no se limita a ninguna composición o portador farmacéutico particular, ya que pueden variar. En general, los compuestos de esta divulgación se administrarán como composición farmacéutica mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma preferida de administración es oral usando una pauta posológica diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de aflicción. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada. Otra manera preferida de administrar compuestos de esta divulgación es la inhalación.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración de fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Para su suministro por inhalación, el compuesto puede formularse como solución líquida, suspensiones, propulsores de aerosol o polvo seco e introducido en un dispensador apropiado para administración. Existen diversos tipos de inhaladores dispositivos-nebulizadores de inhalación farmacéuticos, inhaladores de dosis controlada (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos de nebulizador producen una corriente de aire de alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en forma líquida) se pulvericen en forma de bruma que es transportada al interior del tracto respiratorio del sujeto. Los MDI típicamente son una formulación envasada con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico por medio del gas comprimido, permitiendo de este modo un procedimiento fiable para la administración de una cantidad fija de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye

libremente que se pueden dispersar en la corriente de aire inspirado por el sujeto durante la respiración mediante el dispositivo. Con el fin de conseguir un polvo de flujo libre, se formula el agente terapéutico con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una forma de cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

Las formas farmacéuticas de un compuesto de esta divulgación se pueden fabricar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, cribado, disolución, fusión, granulación, preparación de grageas, formación de comprimidos, suspensión, extrusión, secado por pulverización, levigación, emulsionado, (nano/micro)encapsulación, atrapamiento o liofilización. Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de esta divulgación pueden incluir uno o más principios inactivos fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de moléculas activas en preparaciones para uso farmacéutico.

Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad, en función del principio de que la biodisponibilidad puede aumentar al aumentar el área superficial, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, La Pat. de EE. UU. N.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas dentro del intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm, en el que el material activo se soporta en una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente de EE.UU. N.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador superficial y a continuación se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que muestra una biodisponibilidad extremadamente elevada. Dichas formulaciones se abarcan por la presente divulgación.

Las composiciones están compuestas, en general, por un compuesto de esta divulgación junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico de los compuestos reivindicados. Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que, en general, está disponible para los expertos en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada seca y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta divulgación en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Se describen otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18.^a ed., 1990).

Las composiciones de esta divulgación pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que contenga una o más formas farmacéuticas unitarias que contengan el principio activo. Tal envase o dispositivo puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blister, o vidrio, y tapones de caucho, tales como los de los viales. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de esta divulgación se pueden formular en un portador farmacéutico compatible, también se pueden preparar, disponer en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0,01 al 99,99 % en peso de un compuesto de esta divulgación en función de la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente el 1-80 % en peso. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas.

Ejemplos de formulación

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I, II, III, IV y/o V.

Ejemplo de formulación 1: Formulación en comprimido

Los siguientes ingredientes se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta divulgación	400

almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Ejemplo de formulación 2: Formulación en cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan minuciosamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

5

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
compuesto de esta divulgación	200
lactosa, secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

Ejemplo de formulación 3: Formulación en suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

10

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta divulgación	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro de sodio	2,0 g
metilparabeno	0,15 g
propilparabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,0 g
sorbitol (solución al 70 %)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo de formulación 4: Formulación inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

15

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta divulgación	0,2 mg-20 mg
solución de tampón de acetato de sodio, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 N)	c.s. a pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Ejemplo de formulación 5: Formulación en supositorio

Se prepara un supositorio con un peso total de 2,5 g mezclando el compuesto de esta divulgación con Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

20

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de esta divulgación	500 mg
Witepsol® H-15	resto

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar esta divulgación y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de esta divulgación. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.

25

Ejemplos

Esta divulgación se entiende mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser puramente ilustrativo de esta divulgación. Esta divulgación no está limitada en alcance por las realizaciones ilustradas, que pretenden ser ilustraciones de aspectos individuales de esta divulgación únicamente. Cualquier método que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de esta divulgación. Diversas modificaciones de esta divulgación, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas.

35

En los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no está definida una abreviatura, esta tiene el significado generalmente aceptado.

	ac. =	acuoso
	LC-MS =	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	MS =	espectrometría de masas
5	THF =	tetrahidrofurano
	NaHCO ₃ =	bicarbonato de sodio
	DIEA =	diisopropiletilamina
	MS =	espectrometría de masas
	NaH =	hidruro de sodio
10	u/n =	durante una noche
	HATU =	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-trizolo[4,5-b]piridinio
	t.a. =	temperatura ambiente
	LAH =	hidruro de litio y aluminio
	DCM =	diclorometano
15	DMF =	dimetilformamida
	DMSO =	dimetilsulfóxido
	equiv. =	equivalente
	EtOAc =	acetato de etilo
	EtOH =	etanol
20	g =	gramo
	h =	horas
	HCl =	ácido clorhídrico
	HPLC =	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HOAc =	ácido acético
25	M =	molar
	MeOH =	metanol
	mg =	miligramos
	ml =	mililitros
	mmol =	milimoles
30	p.f. =	punto de fusión
	m/z =	relación de masa con respecto a carga
	NaCl =	cloruro de sodio
	Na ₂ CO ₃ =	carbonato de sodio
	RMN =	resonancia magnética nuclear
35	NaOH =	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄ =	sulfato de sodio
	TLC =	cromatografía en capa fina
	UV =	ultravioleta
	% en peso =	porcentaje en peso
40	μM =	micromolar

Detalles experimentales generales:

Se confirmaron los compuestos finales mediante análisis GC/MS y se determinó que eran ≥90 %. Los espectros de ¹H y ¹³C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM 400 (que funcionaba a 400 y 101 MHz, respectivamente) o en un espectrómetro Bruker AVIII (que funcionaba a 500 y 126 MHz, respectivamente) en CDCl₃ (patrón interno residual CHCl₃ = δ 7,26), DMSO-*d*₆ (patrón interno residual CD₃SOCD₂H = δ 2,50), o acetona-*d*₆ (patrón interno residual CD₃COD₂H = δ 2,05). Los desplazamientos químicos (δ) informados se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están en Hercios (Hz). Las multiplicidades de espín se informan como s = singlete, sa = singlete ancho, ma = multiplete = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = pentuplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de doblete, dt = doblete de triplete, td = triplete de doblete, tt = triplete de triplete y m = multiplete.

El análisis por GC/MS se realizó con elución en gradiente de calor. La cromatografía líquida de media presión (MPLC) se realizó en un sistema de purificación Teledyne Isco CombiFlash Rf usando elución en gradiente a través de columnas RediSep Rf estándar. Las reacciones irradiadas con microondas se realizaron usando un sintetizador Biotage Initiator Classic.

Las siguientes son reacciones experimentales usadas para sintetizar intermedios y los compuestos de carbazol finales.

Síntesis general de compuestos aromáticos de ácido nitro y borónico:

El compuesto de ácido borónico o nitro aromático se transforma mediante una reacción de sustitución aromática electrófila o nucleófila. En el caso del desplazamiento nucleófilo, el material de partida del compuesto aromático posee un grupo saliente orgánico tal como flúor o bromo. El material de partida y un nucleófilo apropiado, tal como imidazol, en DMF u otro disolvente aprótico dipolar se hacen reaccionar con una base inorgánica tal como carbonato. La reacción se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con

HCl al 10 %, salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío.

En el caso de la sustitución electrófila, el compuesto aromático y el electrófilo se hacen reaccionar con un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, THF. La reacción se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato, salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío. El compuesto se somete a purificación ultrarrápida mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexano como disolventes eluyentes (65 % de rendimiento).

Síntesis general de carbazoles:

Se hace reaccionar un compuesto nitro aromático con un ácido arilborónico y un complejo de paladio (0) en condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki (por ejemplo, con una base inorgánica y un disolvente orgánico aprótico) para dar el aducto de 2-nitro-1,1'-bifenilo. La reacción se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío. Cromatografía ultrarrápida: MeOH/DCM.

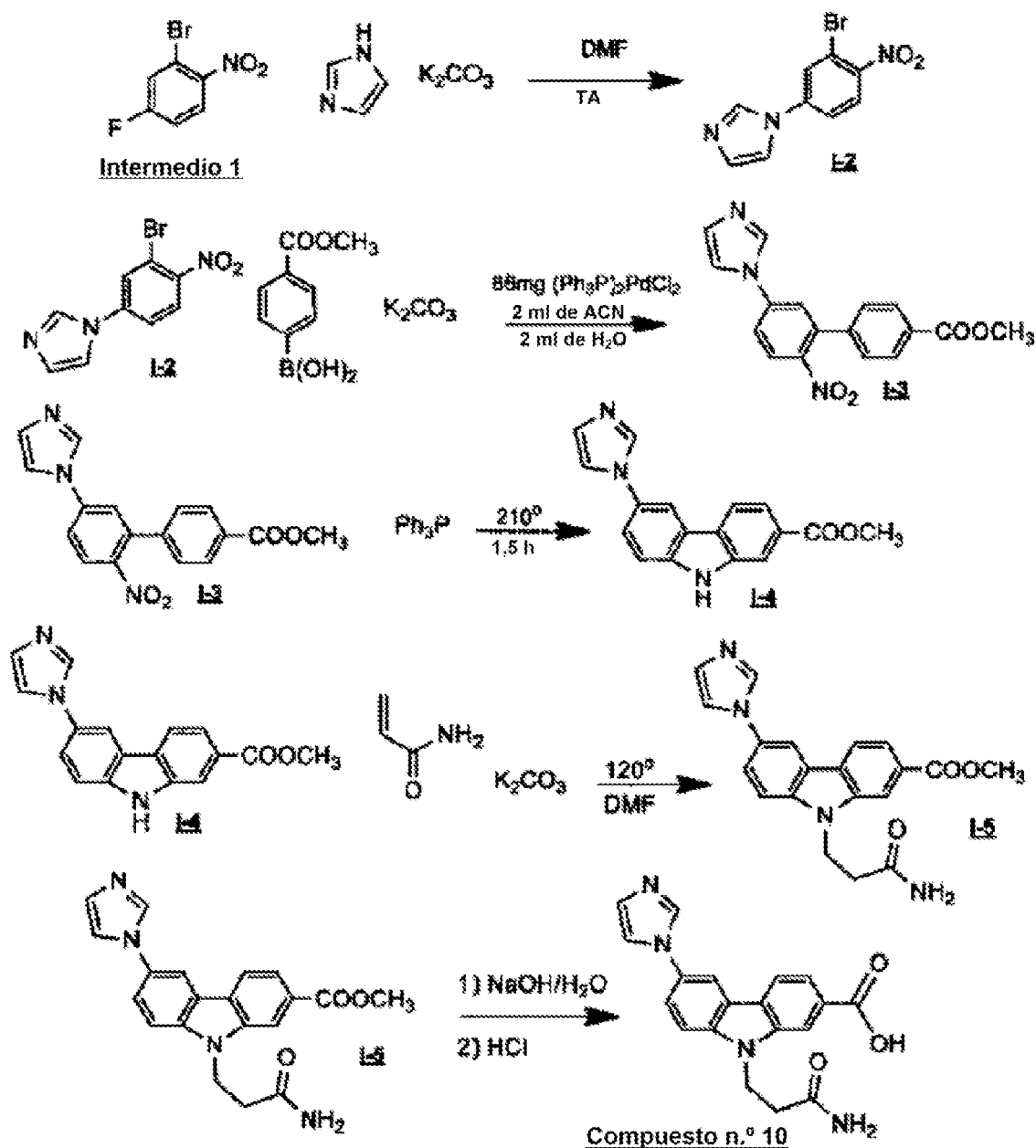
A continuación, este producto se calienta a 210 °C en exceso de trifenilfosfina en o-diclorobenceno. La mezcla de reacción oscura se añade a una columna de gel de sílice y se purifica usando un gradiente de metanol-diclorometano como disolvente de elución.

Por último, el nitrógeno del carbazol está opcionalmente sustituido; por ejemplo, mediante alquilación o mediante una reacción de adición en un centro sp^2 electrófilo. En el caso de la alquilación, el producto de carbazol se hace reaccionar con acrilonitrilo en DMF u otro disolvente aprótico dipolar con base de carbonato. La reacción se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl al 10 %, salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío.

En el caso de la adición, el carbazol se puede hacer reaccionar, por ejemplo, con anhídrido o cloruro acético. El compuesto de carbazol final se somete a purificación ultrarrápida mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como disolventes de elución. (50 % de rendimiento)

PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE EJEMPLO

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 10, ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1*H*-imidazo-1-il)-9*H*-carbazol-2-carboxílico



Etapa 1:

- 5 A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (Intermedio 1, 1,00 g) en 25 ml de DMF seca se le añadieron imidazol (325 mg) y carbonato de potasio (750 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se filtró y se lavó bien con agua. TLC: Una sola mancha, Fr 0,50 (MeOH al 5 % en DCM). El sólido húmedo de color amarillo claro se disolvió en EtOAc caliente, se filtró, se secó/ $MgSO_4$, se destiló para dar 986 mg de un sólido de color amarillo claro. Este material se disolvió fácilmente en DCM (~8 ml) y se puso en un cartucho de sílice de 25 g (40-75 u) y se sometió a cromatografía con MeOH al 0-5 %/DCM durante 10 min; hubo un pequeño precursor, y 1-(3-bromo-4-nitrofenil)-1H-imidazol, I-2, salió en su totalidad entre 6,5-8 minutos: 921 mg (75,6 % de rendimiento) después del bombeo.

Etapa 2:

- 15 El Intermedio I-2 (266 mg), ácido (4-(metoxycarbonil)fenil)borónico (150 mg) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (66 mg, catalizador) se mezclaron con 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua en un tubo para microondas, se desgasearon y se cargaron de nuevo con argón. Dio como resultado un sistema de 2 fases. Esta mezcla se calentó a 140 grados (alto) durante 3600 s, y a continuación durante 1800 segundos más. La reacción de aspecto negro y alquitranado se filtró, se repartió con EtOAc y agua, se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la cromatografía, como anteriormente, se obtuvieron 140 mg (44 %) de 5'-(1H-imidazol-1-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo de color amarillo claro
- 20

puro al 85 %, 1-3. GC/MS: 5,736 min, 15 %, m/e: 270, 239(base), [1,1'-bifenil]-4,4'-dicarboxilato de dimetilo (impureza) y 7,081 min (85 %, m/e: 323, 292, 235), 1-3.

Etapas 3:

Se disolvió I-3 (132 mg, 85 % de pureza) en 3 ml de dimetilacetamida, se añadió trifenilfosfina (227 mg), y la solución se calentó a 210 grados durante 1,5 horas. El análisis por TLC (MeOH al 5 %/DCM) mostró una nueva mancha. La reacción de color negro se vertió en agua, se repartió entre EtOAc y agua, se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró, se destiló a sequedad, se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía como anteriormente. El nuevo producto tenía un Fr de 0,24 en MeOH al 5 %/DCM, era activo frente a los rayos UV y fluorescente con luz de 365 nm, y se tiñó de color pardo con yodo. Se obtuvieron 65 mg (64 % de rendimiento), GC/MS: m/e: 291, 6-(1*H*-imidazol-1-il)-9*H*-carbazol-2-carboxilato de metilo, I-4.

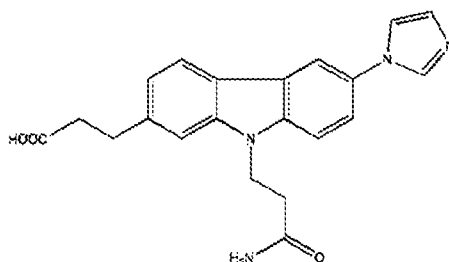
Etapas 4:

Se mezclaron I-4 (65 mg), acrilamida (32 mg) y carbonato de potasio (46 mg) en 2,5 ml de DMF seca y se calentaron a 120 grados durante varias horas, hasta que el I-4 no pudo verse mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua, se repartió entre EtOAc y agua, se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y se destiló para dar 48 mg (59 %) de un sólido de color canela claro, Fr 0,4 (análisis de dos veces MeOH al 5 %/DCM). El sólido se trituró con diclorometano para obtener 33,6 mg de cristales de color canela muy claro, 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-9*H*-carbazol-2-carboxilato de metilo, I-5. GC/MS: m/e: 362.

Etapas 5:

Se calentó I-5 en NaOH 1 N/agua hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió una solución 1 N de HCl para obtener un precipitado de color blanco, ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-9*H*-carbazol-2-carboxílico, el Compuesto 10, que se filtró y se secó al vacío.

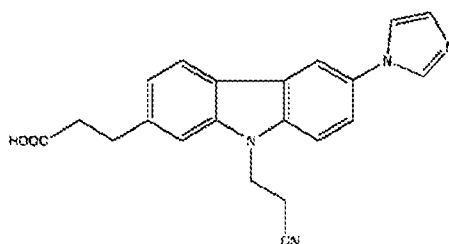
Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 17, 3-(imidazol-1(*H*)-il)-7-(2-carboxietil)-9(*H*)-(2-aminocarboniletil)carbazol,



Se preparó 3-(imidazol-1(*H*)-il)-9(*H*)-carbazol-7-carboxilato de metilo (Intermedio A) siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 con la excepción de que se usó ácido (4-(2-metoxycarboniletil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-(metoxycarbonil)fenil)borónico. A una solución del Intermedio A, (330 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en DMF (15 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol, 2 equiv.) y acrilamida (140 mg, 2 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 1 h. Se eliminó por filtración Cs₂CO₃ y la DMF se evaporó parcialmente. El producto en bruto se solubilizó en acetato de etilo y se lavó con salmuera (3 veces). Después de la evaporación, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH: 100/0 a 90/10). Se obtuvo un sólido de color blanco (250 mg, 62 %). La reacción se repitió en una escala de 700 mg y se obtuvieron 500 mg del éster metílico del compuesto del título (Intermedio B) (60 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 2,58 (t, J = 6,66 Hz, 2 H) 2,74 (t, J = 7,70 Hz, 2 H) 3,06 (t, J = 7,64 Hz, 2 H) 4,08 (d, J = 7,09 Hz, 2 H) 4,61 (t, J = 6,60 Hz, 2H) 6,89 (s a, 1 H) 7,08 □ 7,17 (m, 2 H) 7,39 (s a, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,66 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,69 □ 7,79 (m, 2 H) 8,09 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,36 (d, J = 1,47 Hz, 2 H).

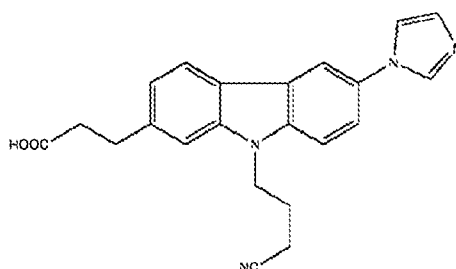
Esta etapa ilustra cómo convertir el éster metílico en el grupo carboxilo correspondiente. Específicamente, a una solución del Intermedio B (650 mg) en THF (40 ml) se le añade una solución de LiOH (650 mg) en agua (40 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade diclorometano (50 ml) y la solución se acidifica cuidadosamente con una solución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 1. El compuesto precipita en la capa acuosa y no es soluble en la capa orgánica. La capa acuosa se separa y se filtra a través de un embudo Buchner para dar un sólido blanco que se lava cuidadosamente con agua y se seca al vacío (400 mg, 65 %). El resto del producto es soluble en la fase acuosa y difícil de recuperar ya que no era soluble en disolvente orgánico.

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 26, 3-(imidazol-1(*H*)-il)-7-(2-carboxietil)-9(*H*)-(2-cianoetil)carbazol



El Intermedio A del Ejemplo 2 se convierte en el correspondiente derivado de 9-(2-cianoetil) usando acrilonitrilo en lugar de acrilamida. Una vez completada la reacción, la desacilación del éster metoxi siguiendo los procedimientos expuestos anteriormente proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 27, 3-(imidazol-1(H)-il)-7-(2-carboxietil)-9(H)-(3-cianopropil)carbazol



El Intermedio A del Ejemplo 2 se convierte en el correspondiente derivado de 9-(3-cianopropilo) usando 1-bromo-3-cianopropano en lugar de acrilamida. Una vez completada la reacción, la desacilación del éster metoxi siguiendo los procedimientos expuestos anteriormente proporciona el compuesto del título.

Los siguientes compuestos y compuestos de referencia también se preparan basándose en los métodos descritos en el presente documento, usando los materiales de partida adecuados. También se pueden preparar otros compuestos como los descritos en el presente documento basándose en los métodos descritos en el presente documento usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 3

Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura
Compuesto de referencia K1	ácido 7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico
Compuesto de referencia L1	ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico
Compuesto de referencia M1	ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-7-metoxi-9H-carbazol-2-carboxílico
Compuesto de referencia N1	ácido 6-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol-2-carboxílico
O1	ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-6-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol-2-carboxílico
P1	ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-6-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tien-2-il]-9H-carbazol-2-carboxílico
Compuesto de referencia Q1	ácido 7-[(1H-imidazol-1-il)metil]-9H-carbazol-2-carboxílico
Compuesto de referencia R1	ácido 6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico
S1	ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico
T1	ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico
U1	ácido 9-(3-amino-3-oxo-propil)-7-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico
V1	ácido 9-(4-aminocarbonilfenil)-7-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico
W1	ácido 9-(4-aminocarbonil-2-metilfenil)-7-(1H-imidazol-1-il)-9H-carbazol-2-carboxílico

Los siguientes compuestos y compuestos de referencia también se prepararon basándose en los métodos descritos en el presente documento, usando los materiales de partida adecuados. La Tabla 2a y la Tabla 2b también proporcionan el % de inhibición de GSNOR a 20 μ M de los compuestos descritos en el presente documento. El ensayo se realizó de la siguiente manera: Los siguientes reactivos se mezclaron y se usaron para determinar el % de inhibición de GSNOR a 20 μ M causado por cada compuesto de prueba: GSNO 0,240 mM, NaDH 0,240 mM, enzima GSNOR,

1,5 ug/ml, añadidos para comenzar la reacción. El tampón era tampón fosfato 100 mM (pH 7,4). La tasa de consumo de NADH para cada pocillo se determinó mediante espectroscopia ultravioleta. Las placas se leyeron en un lector de placas/espectrofotómetro UV/visible Spectra Max de Molecular Devices y se registró el cambio en la absorbancia de 340 nm a 25 °C para cada pocillo a intervalos de 10 s durante la duración del período de registro (2~5 minutos). La tasa se midió a partir de la porción lineal de la curva. La concentración final del compuesto de prueba fue 20 µM. El % de inhibición medio de 3 pocillos de compuesto de prueba y 5 pocillos de control se midió como el porcentaje de la media sin compuesto + enzima - la media sin enzima, sin control de compuesto.

La Tabla 2b también incluye datos biológicos adicionales de compuestos y compuestos de referencia descritos en el presente documento. El ensayo de LPS/citocina se realizó en ratones macho CD-1. El ensayo midió el nivel de diversas citocinas, incluyendo IL-6, IL-17 e IL-23, después de la inducción mediante liposacárido bacteriano (LPS). Los compuestos se dosificaron mediante vías de administración IP o IV en momentos variables antes y después de LPS y las concentraciones de citocinas se midieron en momentos variables, típicamente 6 h, después del LPS mediante métodos estándar usando kits de ELISA.

Tabla 2a

Compuesto/Compuesto de referencia	Estructura	% de inhib. a 20 µM
Compuesto de referencia A1 (también denominado Compuesto de referencia 8)	ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-7-[(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	80
B1 (también denominado 10)	ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-6-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	85
Compuesto de referencia 16	ácido 9-(4-aminocarbonil-2-nitrofenil)-7-[(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	89,0
17	9-(3-amino-3-oxo-propil)-6-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-(2-carboxietil)-9 <i>H</i> -carbazol	92,8
E1	ácido 9-(3-amino-3-oxopropil)-3-fluoro-6-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	18
Compuesto de referencia F1	ácido 7-(5-(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)tiofen-2-il)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia G1	ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-7-((tiazol-2-ilamino)metil)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	15
Compuesto de referencia H1	ácido 9-(4-ciano-2-nitrofenil)-7-((oxazol-2-ilamino)metil)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	0*
Compuesto de referencia I1	ácido 9-(4-carbamoil-2-nitrofenil)-7-((oxazol-2-ilamino)metil)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	0*
Compuesto de referencia J1	ácido 9-(4-carbamoil-2-nitrofenil)-7-((tiazol-2-ilamino)metil)-9 <i>H</i> -carbazol-2-carboxílico	9

*Se considera que estos compuestos tienen actividad en concentraciones más altas. En la medida en que uno o ambos de estos compuestos no tengan actividad, uno o ambos de estos compuestos están excluidos de algunas realizaciones divulgadas en el presente documento.

Tabla 2b

Compuesto/Compuesto de referencia	Cl ₅₀	% de GSNOR	LPS/
	Micromolar*	Inhibición a 20 uM	Activo más bajo ensayado de IL-6
Compuesto de referencia 8	++	80,0	
10	+++	75,0	30 mg/kg
Compuesto de referencia 16	++	89,0	
26	+++	92,4	0,3 mg/kg
31	+++	92,9	0,3 mg/kg
17	++	92,8	0,03 mg/kg
18	+	72,4	
19	++	81,3	
20	++	88,9	0,3 mg/kg
21	++	93,6	0,3 mg/kg
22		81,4	
23		93,4	
24		90,0	
25		92,0	

*La actividad se proporciona de la siguiente manera: +++ = Cl₅₀ inferior a 1 µM; ++ = 1 µM < Cl₅₀ < 5 µM, + = Cl₅₀ superior a 5 µM.

Ejemplo 5:

ENSAYOS BIOLÓGICOS: Los compuestos 10 y 17 de la Tabla 1 se ensayaron en un ensayo de inflamación en ratones. Brevemente, a los ratones CD-1 se les administró el compuesto, 12 h antes de inyectar a los ratones I.P. el potente inductor de citocinas, el lipopolisacárido bacteriano (LPS). Los ratones se sacrificaron 6 h después de que se les inyectara el LPS y se preparó su suero mediante métodos estándar. La concentración de IL-6 en el suero de cada animal de experimentación se midió usando un kit ELISA de IL-6 de Enzo. Los compuestos ensayados eran activos.

Ejemplo 6: Efecto del tratamiento con el Compuesto 17 sobre la esteatohepatitis no alcohólica (ENA)

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con el compuesto 17 sobre la esteatohepatitis no alcohólica (ENA) en ratones macho C57BL/6.

Resumen del protocolo: Se seleccionaron ratones preñados controlados (n = 44) para el estudio. A las crías nacidas se les inyectaron por vía subcutánea el segundo día posnatal 200 µg de estreptozotocina y se les permitió permanecer con la madre hasta que alcanzaron la edad de destete. Después del destete, las crías macho se seleccionaron y se alimentaron con una dieta rica en grasa con el 60 % de kcal (Research Diet-D12492) durante las siguientes 6 semanas. Todos los animales se observaron una vez al día para determinar los signos clínicos y dos veces al día para determinar la morbilidad y la mortalidad.

Procedimiento del estudio: A los ratones se les dosificó vehículo, Compuesto 17 (a razón de 3 mg/kg o 10 mg/kg) y 10 mg/kg de compuesto de referencia (ya sea ácido obeticolico (OCA) o Elafibranor (ELA, GFT505)) una vez al día antes del inicio del ciclo de oscuridad (6:00 p.m.) desde el día 0 al 21. Las mediciones del peso corporal de los animales se realizaron diariamente durante toda la duración del experimento. Los animales recibieron dosis durante 21 días (de la semana 9 a 12) con los compuestos de prueba y de referencia. La glucosa en sangre se estimó antes del inicio del tratamiento, el día 11 y el día de finalización. Se realizaron análisis histopatológicos que incluyeron tinción H&E, tinción tricrómica de Masson y tinción Oil-red-O (ORO) para los tejidos del hígado.

Resultados de glucosa: En relación con el control de la enfermedad, el Compuesto 17 (10 mg/kg, i.p.) redujo la glucosa en plasma en un 17,4 % (p<0,01), mientras que ni OCA ni ELA redujeron la glucosa.

Resultados del peso corporal: Después de 21 días de tratamiento con los compuestos de prueba y de referencia, Elafibranor exhibió un aumento estadísticamente significativo (*p <0,05) en el peso corporal el día 7 (*p <0,05) y el día 12 (**p <0,01) después del tratamiento (Tabla 4). El Compuesto 17 en dosis de 3 y 10 mg/kg produjo el segundo menor y el menor aumento de peso corporal y ambos fueron menores que los controles de la enfermedad. Los animales con Elafibranor ganaron el mayor peso (+43 % en relación con los controles sin tratar el día 21), seguido del ácido obeticolico (+28 % con respecto a los controles sin tratar el día 21), ambos más que los controles de la enfermedad y cualquiera de las dosis del Compuesto 17 (3 mg/kg: +1,3 %; 10 mg/kg: -43 % en relación con los controles sin tratar el día 21).

Tabla 4. Efecto de los compuestos sobre el cambio de peso corporal (g)

Día	Control sin tratar		Control de la enfermedad		Compuesto 17 (3 mg/kg)		Compuesto 17 (10 mg/kg)		Ácido obetolico (10 mg/kg)		Elafibranor (10 mg/kg)	
	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	-0,23	0,07	0,09	0,23	0,54	0,27	0,65	0,13	0,43	0,19	0,70	0,25
3	0,54	0,15	0,07	0,28	0,85	0,50	0,96	0,11	0,57	0,17	1,18	0,34
4	0,71	0,12	-0,29	0,28	0,48	0,42	0,76	0,18	0,43	0,20	0,93	0,33
5	0,94	0,13	0,09	0,31	0,35	0,44	0,81	0,28	0,45	0,06	1,42	0,38
6	0,52	0,19	0,07	0,34	0,68	0,36	0,84	0,21	0,78	0,15	1,31	0,53
7	0,49	0,22	-0,10	0,40	0,54	0,39	0,19	0,26	0,58	0,13	1,43	0,47
8	0,30	0,22	-0,18	0,23	0,21	0,38	0,78	0,26	0,89	0,16	1,49	0,57
9	0,77	0,25	0,31	0,29	0,53	0,40	0,80	0,14	0,85	0,13	1,71	0,59
10	0,42	0,29	0,62	0,32	0,56	0,43	0,89	0,18	1,06	0,11	1,69	0,50
11	0,88	0,19	0,42	0,34	0,40	0,40	0,91	0,18	0,78	0,14	1,47	0,54
12	-0,11	0,17	-0,74	0,37	-0,49	0,38	-0,08	0,28	0,06	0,14	-0,17	0,56
13	1,06	0,21	-0,29	0,65	0,81	0,39	0,74	0,31	0,82	0,20	1,73	0,57
14	1,36	0,31	0,52	0,62	1,10	0,40	0,71	0,28	1,05	0,17	1,96	0,62
15	1,43	0,34	0,70	0,54	0,84	0,42	1,01	0,23	0,54	0,22	2,00	0,57
16	1,42	0,28	1,13	0,68	1,32	0,44	1,09	0,23	0,82	0,24	1,64	0,54
17	1,41	0,32	1,34	0,46	1,38	0,44	1,13	0,31	1,43	0,20	1,82	0,61
18	1,46	0,30	1,63	0,69	1,11	0,37	0,97	0,45	1,52	0,22	2,15	0,68
19	1,40	0,32	1,53	0,61	1,22	0,43	1,16	0,41	1,81	0,23	2,26	0,63
20	1,68	0,29	1,65	0,64	1,56	0,44	0,80	0,41	1,62	0,19	1,88	0,60
21	1,55	0,37	1,87	0,54	1,57	0,42	0,89	0,36	1,98	0,35	2,22	0,72

Resultados del peso del hígado/peso corporal: En comparación con el control de la enfermedad, el Compuesto 17 en dosis de 3 y 10 mg/kg redujo la relación del peso del hígado con respecto al peso corporal de 0,066 a 0,054 (#p <0,05) y 0,055, respectivamente (-18,5 % y -16,2 %). El ácido obeticólico redujo la relación a 0,058 (-11 %), y Elafibranor aumentó la relación en +40 % a 0,092 (###p <0,001).

Depósitos de colágeno en el hígado: En comparación con el grupo de control de la enfermedad (donde se observó un aumento de depósitos de colágeno), todos los grupos de tratamiento exhibieron una disminución de depósitos de colágeno en los tejidos del hígado. La cuantificación del área de tinción tricrómica de Masson revela que el porcentaje de área de proporción de colágeno (CPA) disminuyó en un 29 % y un 20 % con el Compuesto 17 a dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. El ácido obeticólico y Elafibranor disminuyeron los depósitos de colágeno en los tejidos del hígado en un 50 % y un 54 %, respectivamente.

Resultados de la puntuación NAS: El Compuesto 17 disminuyó significativamente NAS tanto a 3 (*p <0,05) como a 10 mg/kg (*p <0,05). La NAS para el ácido obeticólico fue de 3,20 y para Elafibranor fue de 2,67 (**p < 0,05). Sin embargo, cabe señalar que la puntuación de esteatosis medida mediante la tinción Oil-Red-O (ORO) se considera la medida más precisa de esteatosis. La puntuación ORO fue mucho más baja para los animales tratados con el Compuesto 17 (-28 % y -52 % en relación con el control de la enfermedad) que para el ácido obeticólico (-1 %) o Elafibranor (-11 %).

Los resultados anteriores demuestran que el Compuesto 17 (en dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg) redujo notablemente la esteatosis y la inflamación lobulillar en el hígado de manera similar al Elafibranor y más que el ácido obeticólico según lo indicado por la NAS. El Compuesto 17 también redujo el aumento de peso, la relación entre el peso del hígado y corporal, la glucosa en ayunas y la acumulación de grasa en el hígado, según lo medido mediante tinción con ORO. El Compuesto 17 tendía a reducir la tinción de colágeno según lo determinado por la tinción tricrómica de Masson más que el ácido obeticólico y Elafibranor. Estos estudios demuestran que el Compuesto 17 puede ser útil para tratar ENA.

Ejemplo 7: Efecto del tratamiento con el Compuesto 17 sobre la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del Compuesto 17 en el modelo de fibrosis pulmonar idiopática inducida por bleomicina en ratones macho C57BL/6.

Procedimiento del estudio: El Compuesto 17 se preparó de nuevo cada 4 días. Se pesó una cantidad requerida del compuesto de prueba en un vial de vidrio y se calculó el factor de pureza. Se preparó una solución madre de 1 mg/ml (10 mg/kg) en agua destilada (pH 8) y las dosis (concentraciones) posteriores de 3 y 1 mg/kg se obtuvieron mediante diluciones en serie de la solución madre de 1 mg/ml. Se observó una solución clara y transparente. A los animales se les administró el Compuesto 17 a razón de 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg, *i.p.* (intraperitoneal), una vez al día desde el día 14 al 28.

Se pesó la pirfenidona en un vial de vidrio y se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % para obtener una formulación de 10 mg/ml. Se observó una suspensión clara y homogénea. Los animales recibieron una dosis de pirfenidona de 100 mg/kg, *p.o.*, 2.v.d., desde el día 14 a 28.

Resultados: Se demostró fibrosis pulmonar significativa tanto en el día 14 como en el día 28 (figura 2) en el grupo con enfermedad en comparación con el grupo normal mediante la clasificación de fibrosis basada en el sistema Ashcroft y el porcentaje de área proporcional de colágeno basado en la tinción tricrómica de Masson. Hubo una notable mitigación de la fibrosis pulmonar tanto en el grupo de Pirfenidona, 100 mg/kg como en el del Compuesto 17, 10 mg/kg, en comparación con el grupo de control de la enfermedad, como lo revela la puntuación de Ashcroft reducida y el porcentaje de área proporcional de colágeno.

Conclusiones: El análisis mediante tinción con H&E y tinción tricrómica de Masson (figura 1; *p.o.* = por vía oral; 2.v.d. = dos veces al día) indicó una fibrosis grave en los tejidos pulmonares del grupo de control de la enfermedad los días 14 y 28 después de la instilación de bleomicina. En el modo terapéutico, la administración diaria del Compuesto 17, 10 mg/kg desde el día 14 al 28 después de la instilación de bleomicina, disminuyó la fibrosis pulmonar. Según el análisis y los datos histopatológicos, la eficacia de la pirfenidona y el Compuesto 17 (dosis de 10 mg/kg) fue comparable.

Ejemplo 8: Efecto del tratamiento con el Compuesto 17 sobre las tolerancias a la insulina y la glucosa

El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas más críticas para mantener la salud cardiovascular y forma parte de la vía de señalización de la insulina. La generación de NO por la enzima constitutiva, óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y de la forma de almacenamiento celular de NO, S-nitrosoglutatión (GSNO), son esenciales para la regulación fisiológica normal del flujo sanguíneo y el suministro de nutrientes a los tejidos. NO y GSNO son dos de las moléculas de señalización más importantes de nuestro organismo; la pérdida de la función de NO y GSNO es uno de los primeros indicadores o marcadores de enfermedad cardiovascular y diabetes. Numerosos estudios clínicos también han documentado claramente una disfunción endotelial grave en personas que padecen diabetes mellitus. Además, se cree que la vía disfuncional del NO en los diabéticos es la causa del aumento de la incidencia de complicaciones

cardiovasculares.

Se ha demostrado de forma independiente que el aumento de la glucosa, la insulina y las citocinas circulantes que se produce en la diabetes tipo II ("DT2") altera la actividad de la enzima eNOS en estudios experimentales. Todas estas condiciones, actuando de forma independiente o al unísono, podrían hacer que la enzima eNOS sea disfuncional. Además, los productos finales de glucosilación avanzada que se generan en el plasma de pacientes diabéticos pueden inactivar muy fácilmente cualquier NO formado por el endotelio y se cree que este es un mecanismo importante responsable de la vasodilatación defectuosa dependiente del endotelio en los diabéticos. La importancia fisiológica de la función alterada de eNOS y las reducciones en la biodisponibilidad vascular de NO pueden servir para reducir el flujo sanguíneo a diversos órganos en pacientes con diabetes mellitus. Por lo tanto, desarrollar nuevas estrategias para restaurar y reponer la nitrosilación y la señalización basada en nitrosilación es de suma importancia y podría potencialmente salvar millones de vidas en todo el mundo y reducir las cargas cardiovasculares y de otro tipo en los diabéticos.

Procedimiento del estudio: El Compuesto 17 se estudió en pruebas intragástricas de tolerancia a la insulina y la glucosa durante 6 semanas en ratones db/db a los que se les administró por vía oral el Compuesto 17 a razón de 10 mg/kg durante 6 semanas 1.v.d. Los ratones macho db/db comenzaron el estudio a las 6 semanas de edad y se les dio una dieta rica en grasas al 60 % para aumentar el fenotipo diabético.

Reactividad vascular: Se equilibraron segmentos de aorta de ratón Db/db en PBS oxigenado (O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %) a 37 °C. Después del equilibrio, se añadió fenilefrina 1 µM a cada anillo para una contracción submáxima. Después de la estabilización, se añadió el Compuesto 17 a los anillos y se controló el efecto sobre el tono muscular de los segmentos de la aorta con un tensómetro como respuesta a la dosis de 10⁻⁸ M a 10⁻⁵ M para acetilcolina ("Ach") y A23187 (5-(metilamino)-2-((2R,3R,6S,8S,9R,11R)-3,9,11-trimetil-8-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)etil]-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-il)metil)-1,3-benzoxazol-4-carboxílico). El 8-isoprostano se midió en plasma y homogeneizados de corazón mediante métodos estándar de Elisa.

Los resultados muestran que el Compuesto 17 redujo estadísticamente de manera significativa las tolerancias a la insulina y la glucosa (figura 3 a figura 6). Además, el Compuesto 17 aumentó la supervivencia en ratones diabéticos gravemente debilitados en un 66 % y aumentó su reactividad vascular (figura 8 a figura 10).

El estrés oxidativo, producido por radicales libres que contienen oxígeno, se encuentra entre las causas fundamentales de muchas enfermedades inflamatorias, basadas en oxidantes y fibróticas. Los productos del estrés oxidativo se miden mejor cuantificando la cantidad de F2-isoprostanos en un tejido diana del daño en la enfermedad bajo consideración. Los isoprostanos son una serie única de compuestos similares a las prostaglandinas formados *in vivo* mediante un mecanismo no enzimático que implica la peroxidación del ácido araquidónico iniciada por radicales libres. La cuantificación de F2-isoprostanos ("F2-IsoP") representa un método preciso para evaluar el estado de estrés oxidativo *in vivo*. Los F2-IsoP son compuestos similares a las prostaglandinas que se producen mediante un mecanismo catalizado por radicales libres no ciclooxigenasa que implica la peroxidación de ácidos grasos araquidónicos y otros. Los datos mostrados en la figura 10 demuestran que el Compuesto 17 reduce significativamente la cantidad de F2-IsoP en el tejido cardíaco (es decir, 8-isoprostano miocárdico), una de las dianas de la patología DT2. La capacidad del Compuesto 17 para reducir los F2-IsoP también indica que el Compuesto 17 puede reducir el daño oxidante e inducir el sistema de respuesta antioxidante Nrf-2. Dado que el daño oxidante impulsa la fisiopatología subyacente a muchas enfermedades fibróticas e inflamatorias importantes, se contempla que el Compuesto 17 y otros inhibidores de GSNOR de esta divulgación pueden ser activos contra muchas de esas enfermedades.

Ejemplo 9: Efecto del tratamiento con el Compuesto 17 sobre la inflamación

Este ensayo de LPS/citocina se realizó en ratones sanos y midió el nivel de inducción de citocinas IL-6, IL-17 y 23 por LPS. Los compuestos se dosifican (ya sea por vía oral ("p.o.") o por vía intravenosa ("i.v.") en momentos variables antes y después del LPS, y las citocinas se miden en momentos variables después del LPS. El efecto de los compuestos ensayados (Tabla 5) sobre IL-6 se muestra en la figura 7. El efecto de los compuestos ensayados (Tabla 6) sobre la liberación de IL-17 e IL-23 se muestra en la figura 11 y la figura 12, respectivamente.

Tabla 5

Número de grupo	Material	Vía farmacológica	Suministro (mg/kg)	Dosis del fármaco horas antes de LPS	Recogida horas después de LPS
1	Vehículo	p.o.	n/a	12	6
2	Dex	p.o.	1,0	12	6
3	Compuesto 17	i.v.	0,03	12	6
4	Compuesto 17	i.v.	0,10	12	6
5	Compuesto 17	i.v.	0,3	12	6
6	Compuesto 17	i.v.	1,0	12	6

(continuación)

Número de grupo	Material	Vía farmacológica	Suministro (mg/kg)	Dosis del fármaco horas antes de LPS	Recogida horas después de LPS
7	Compuesto 17	i.v.	10,0	12	6
8	Compuesto 17	p.o.	0,03	12	6
9	Compuesto 17	p.o.	0,10	12	6
10	Compuesto 17	p.o.	0,3	12	6
11	Compuesto 17	p.o.	1,0	12	6
12	Compuesto 17	p.o.	10,0	12	6
n/a = no aplicable. Dex = dexametasona.					

Tabla 6

Número de grupo	Material	Vía farmacológica	Suministro (mg/kg)	Dosis del fármaco horas antes de LPS	Recogida horas después de LPS
1	Vehículo	p.o.	n/a	12	6
2	Dex	p.o.	1	12	6
3	Compuesto 17	p.o.	1	12	6
4	Compuesto 17	p.o.	3	12	6
5	Compuesto 17	p.o.	10	12	6
6	Compuesto 17	p.o.	30	12	6
7	Compuesto 17	p.o.	60	12	6
8	Compuesto 17	i.v.	1	12	6
9	Compuesto 17	i.v.	3	12	6
10	Compuesto 17	i.v.	10	12	6
11	Compuesto 17	i.v.	30	12	6
12	Compuesto 17	i.v.	60	12	6
n/a = no aplicable. Dex = dexametasona.					

5 Ejemplo 10: Efecto del tratamiento con el Compuesto 17 sobre la artritis reumatoide

Se ensayó el Compuesto 17 en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones DBA/J1. El Compuesto 17 se inició el día 8 cuando se estableció la artritis, como en un modelo terapéutico, y a continuación, los ratones DBA/J1 se trataron diariamente con el Compuesto 17 (15 mg/kg). Los ratones se expusieron a colágeno bovino II + adyuvante completo el día 0. Las puntuaciones clínicas se determinaron de la siguiente manera: 0 = normal; 0,5 = eritema y edema en un solo dedo; 1 = eritema y edema leve de la almohadilla plantar o del tobillo o de dos a cinco dedos; 2 = eritema y edema moderado de dos articulaciones (almohadilla plantar, tobillo, de dos a cinco dedos); 3 = eritema y edema severo de toda la pata; 4 = reducción de la hinchazón y deformación que conduce a una extremidad incapacitada. Los datos se muestran en la figura 13 (10 ratones por grupo, media $\pm$ DE), que demuestra que el Compuesto 17 inhibe la artritis en un modelo de ratón.

La medición de anticuerpos anti colágeno en el modelo de artritis reumatoide inducida por colágeno en ratones DBA/J1 se realizó mediante un kit ELISA anti colágeno mediante métodos estándar. Los datos mostrados en la figura 14 demuestran que el Compuesto 17 inhibe la producción de anticuerpos anti colágeno en un modelo de ratón de artritis inducida por colágeno.

Si bien se han ilustrado y descrito algunas realizaciones, un experto en la técnica, después de leer la memoria descriptiva anterior, puede realizar cambios, sustituciones de equivalentes y otros tipos de alteraciones a los compuestos de esta divulgación o sales, composiciones farmacéuticas, derivados, tautómeros o mezclas racémicas de los mismos como se expone en el presente documento. Cada aspecto y realización que se ha descrito anteriormente también puede haber incluido o incorporado dichas variaciones o aspectos como se divulga con respecto a cualquiera o todos los otros aspectos y realizaciones. Dichas variaciones, sin embargo, no forman parte de la invención a menos que se encuentren en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Esta divulgación tampoco debe limitarse en términos de los aspectos particulares descritos en el presente documento, que pretenden ser ilustraciones únicas de aspectos individuales de esta divulgación. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de esta divulgación. Los métodos funcionalmente equivalentes dentro del alcance de esta divulgación, además de los enumerados en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de las descripciones anteriores. Debe entenderse que esta divulgación no se limita a métodos, reactivos, compuestos, composiciones, compuestos marcados o sistemas biológicos particulares, que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir aspectos particulares, y no pretende ser limitante. Por lo tanto, se pretende que la memoria descriptiva se considere únicamente a modo de ejemplo.

Las realizaciones, descritas ilustrativamente en el presente documento, pueden ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgadas específicamente en el

presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, las expresiones "que comprende/n", "que incluye(n)", "que contiene/n", etc. se leerán de forma amplia y sin limitación. Adicionalmente, los términos y expresiones que se emplean en el presente documento se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no existe ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Adicionalmente, se entenderá que la expresión "que consiste esencialmente en" incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afecten materialmente a las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La expresión "que consiste esencialmente en" excluye cualquier elemento no especificado.

Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Cada una de las especies más estrechas y grupos subgenéricos que están dentro de la divulgación genérica también forman parte de esta divulgación. Esto incluye la descripción genérica de esta divulgación con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia objeto del género, independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en el presente documento.

Como entenderá el experto en la técnica, para todos y cada uno de los fines, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos desvelados en el presente documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos. Cualquier intervalo enumerado puede reconocerse fácilmente como lo suficientemente descriptivo y permite que el mismo intervalo se divida en al menos mitades equivalentes, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. Como ejemplo no limitante, cada intervalo analizado en el presente documento se puede dividir fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Como también entenderá un experto en la técnica, todos los términos lingüísticos tales como "hasta", "al menos", "superior a", "inferior a", y similares, incluyen el número citado y se refieren a intervalos que posteriormente pueden dividirse en subintervalos como se ha analizado anteriormente. Por último, como entenderá un experto en la técnica, un intervalo incluye cada elemento individual.

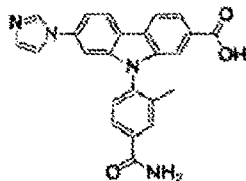
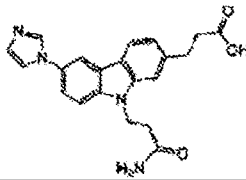
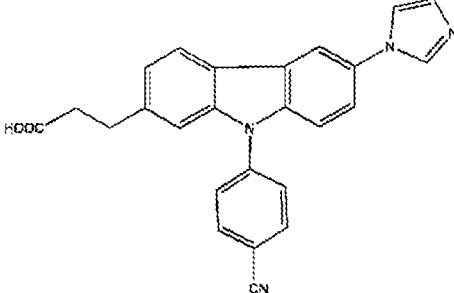
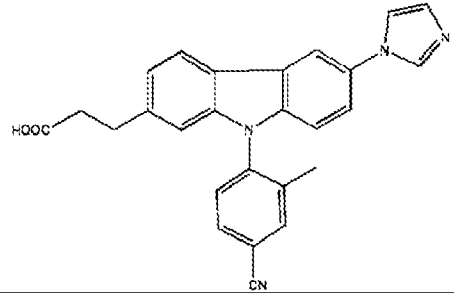
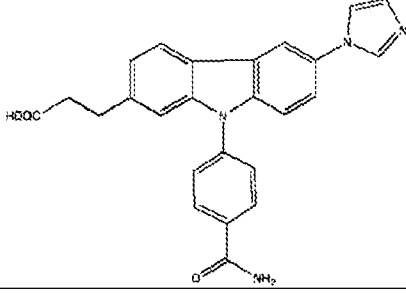
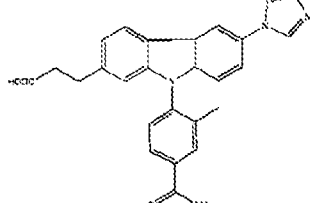
La invención se define en las siguientes reivindicaciones, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

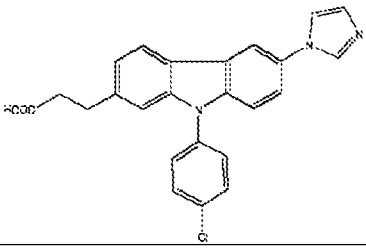
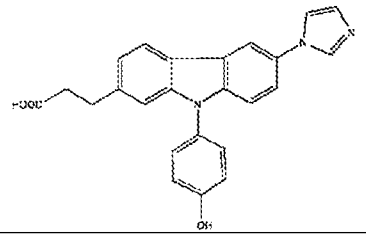
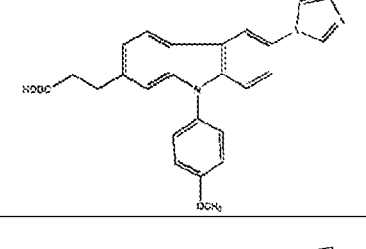
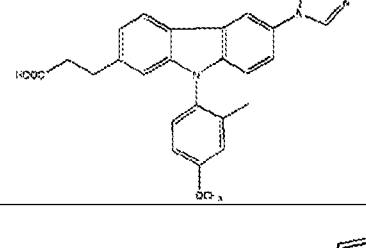
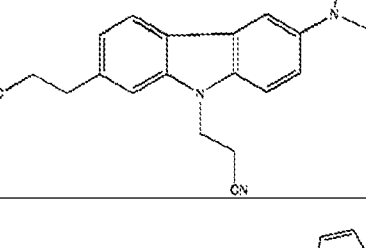
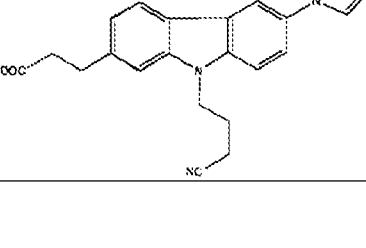
1. Un compuesto de fórmula:

Compuesto	Estructura
5	
6	
10	
11	
12	
13	
14	

(continuación)

Compuesto	Estructura
15	
17	
18	
19	
20	
21	

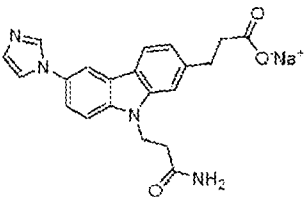
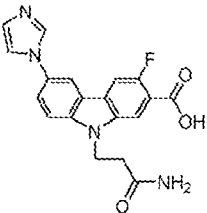
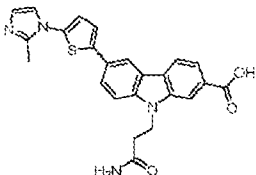
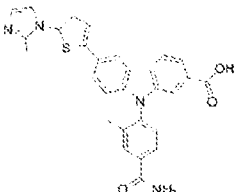
(continuación)

Compuesto	Estructura
22	
23	
24	
25	
26	
27	

(continuación)

Compuesto	Estructura
28	
31	
32	
36	
39	
40	
43	
46	

(continuación)

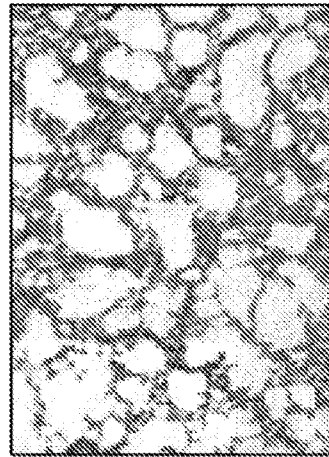
Compuesto	Estructura
54	
E1	
O1	
P1	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la S-nitrosoglutatión reductasa.

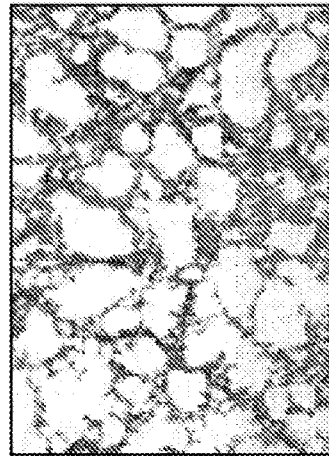
Tinción tricrómica de Masson. Modelo de FPI de ratón inducida por BLM



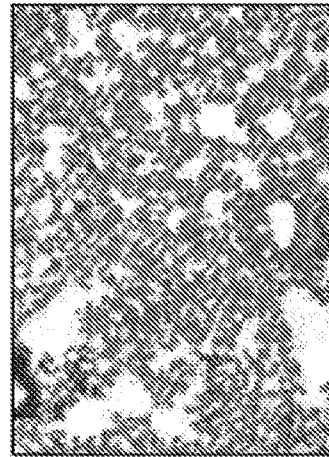
Sin tratar



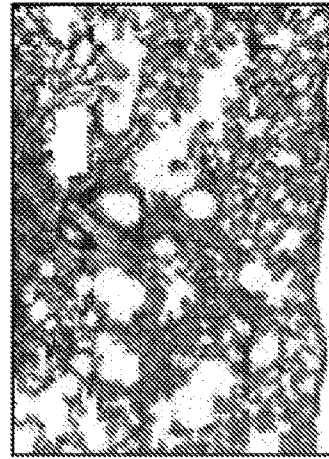
Control positivo de 28 días



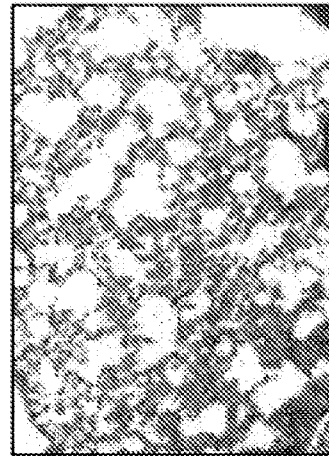
Pirfenidona, 100 mg/kg, *i.p.*, *b.i.d*



Compuesto 17, 1 mg/kg, *i.p.*,



Compuesto 17, 3 mg/kg, *i.p.*,



Compuesto 17, 10 mg/kg, *i.p.*,

FIG. 1

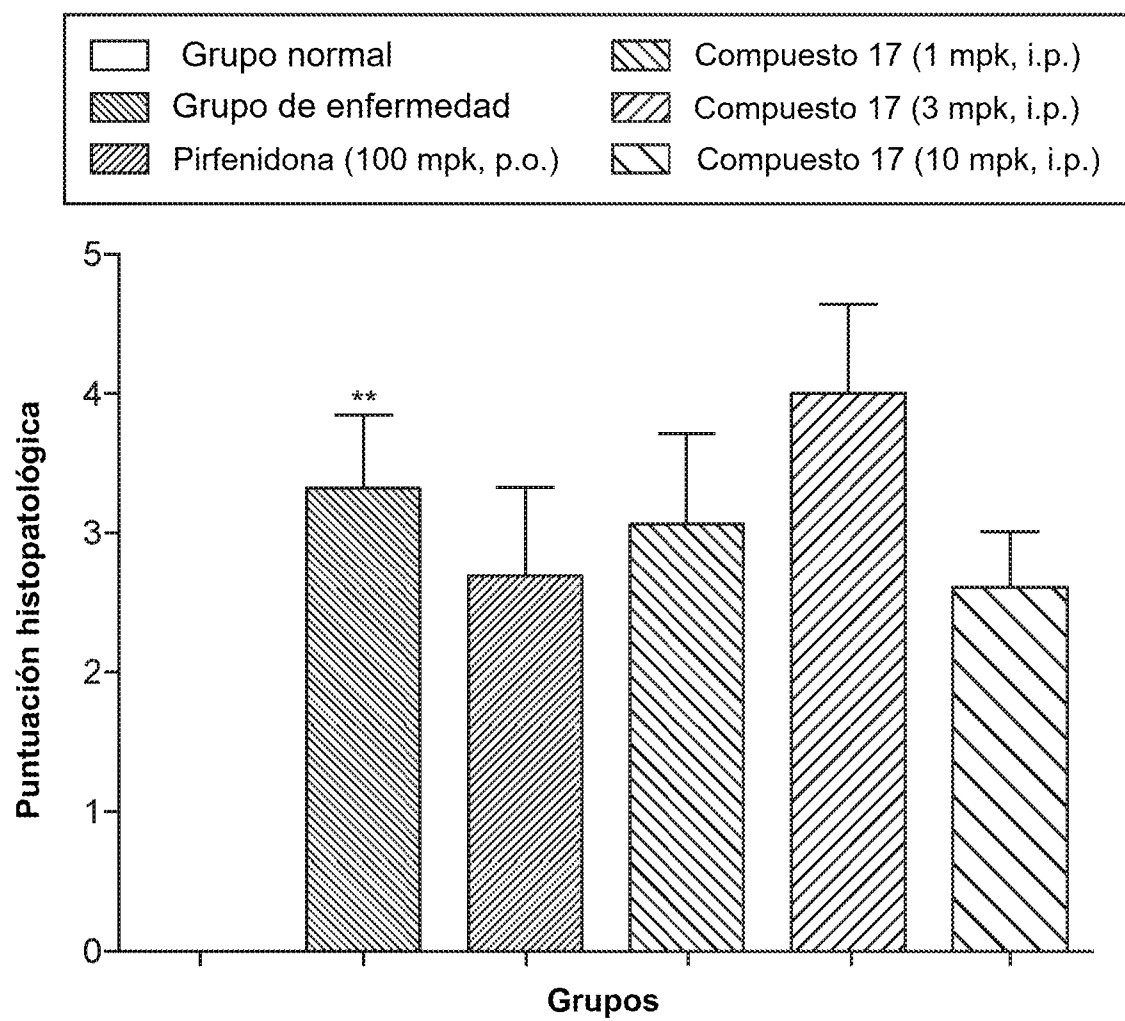


FIG. 2

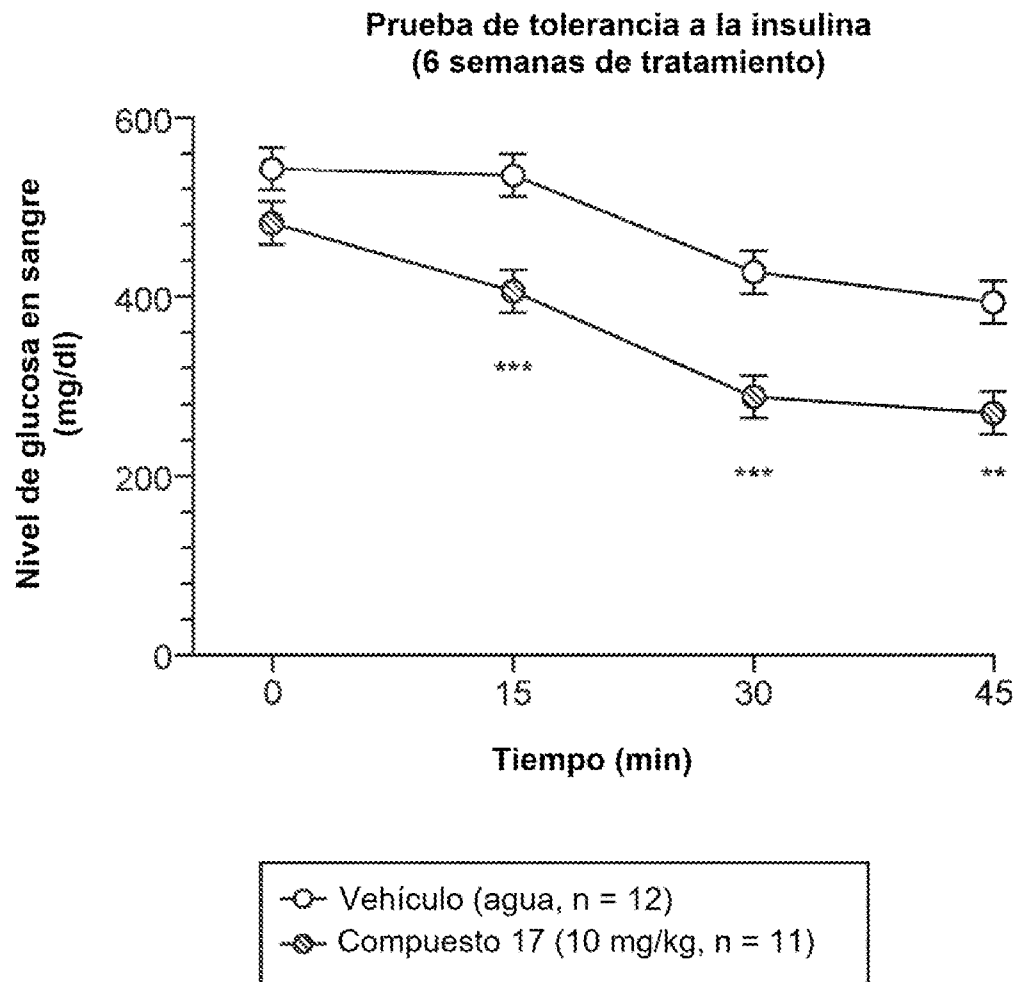


FIG. 3

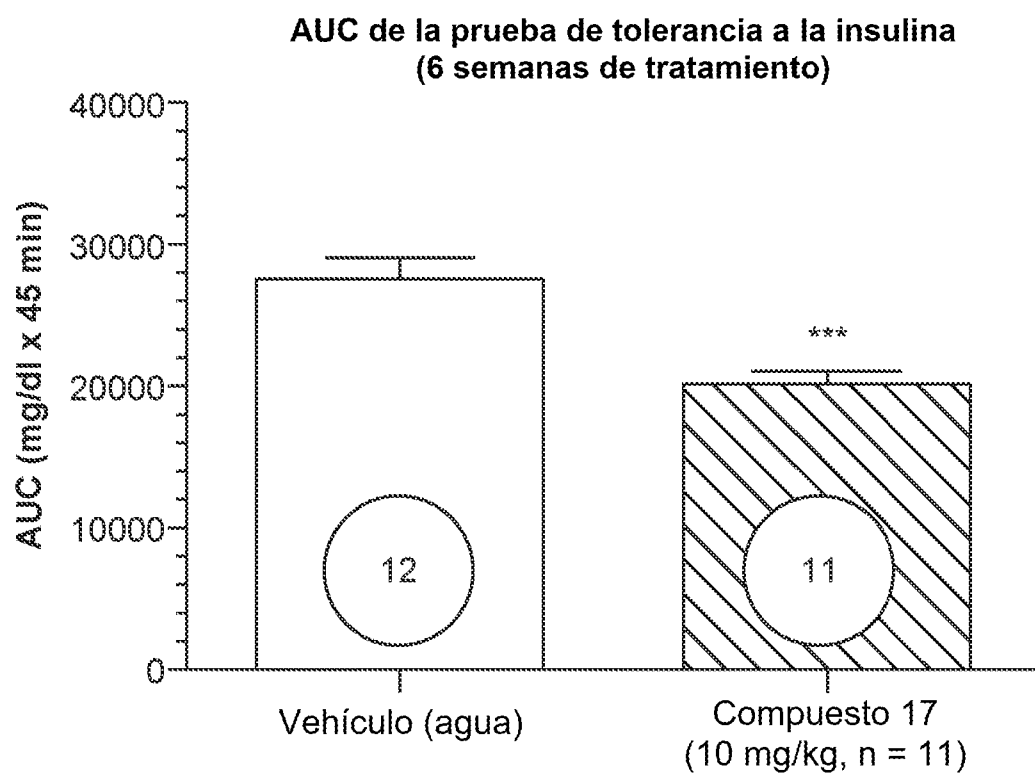


FIG. 4

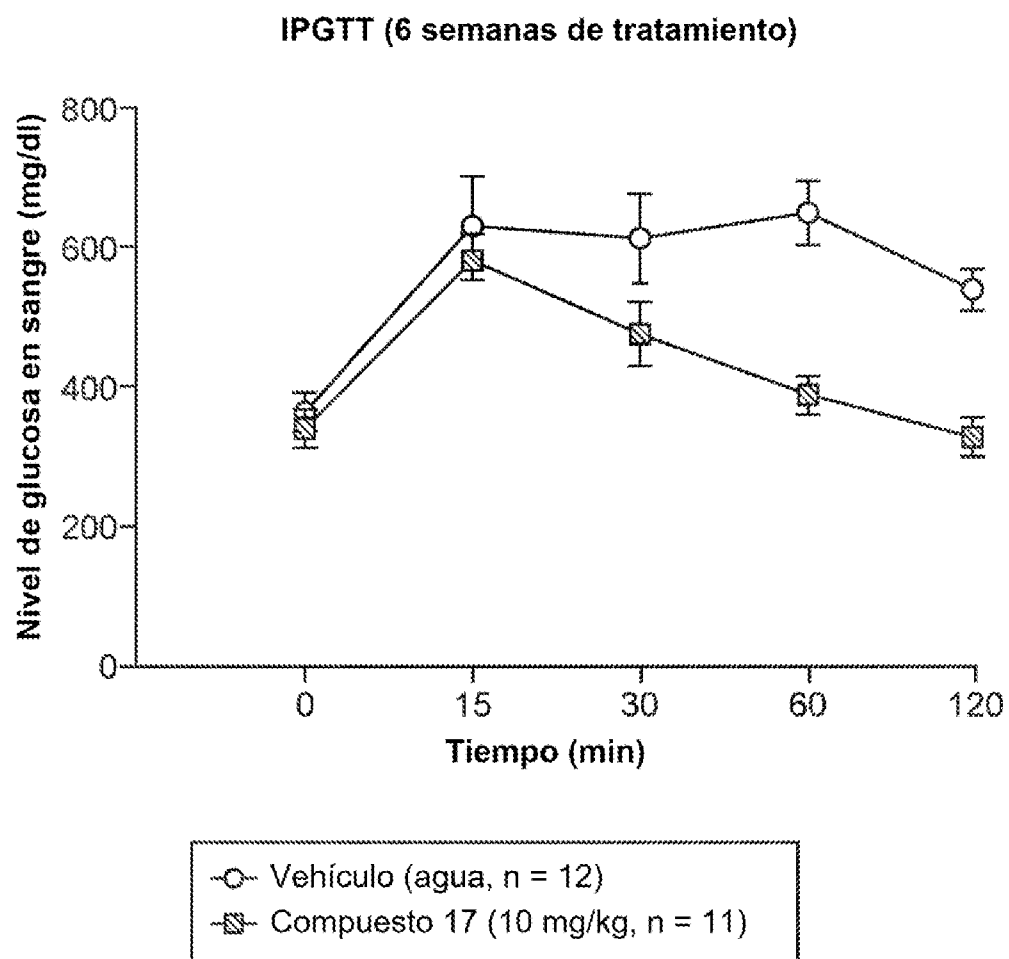


FIG. 5

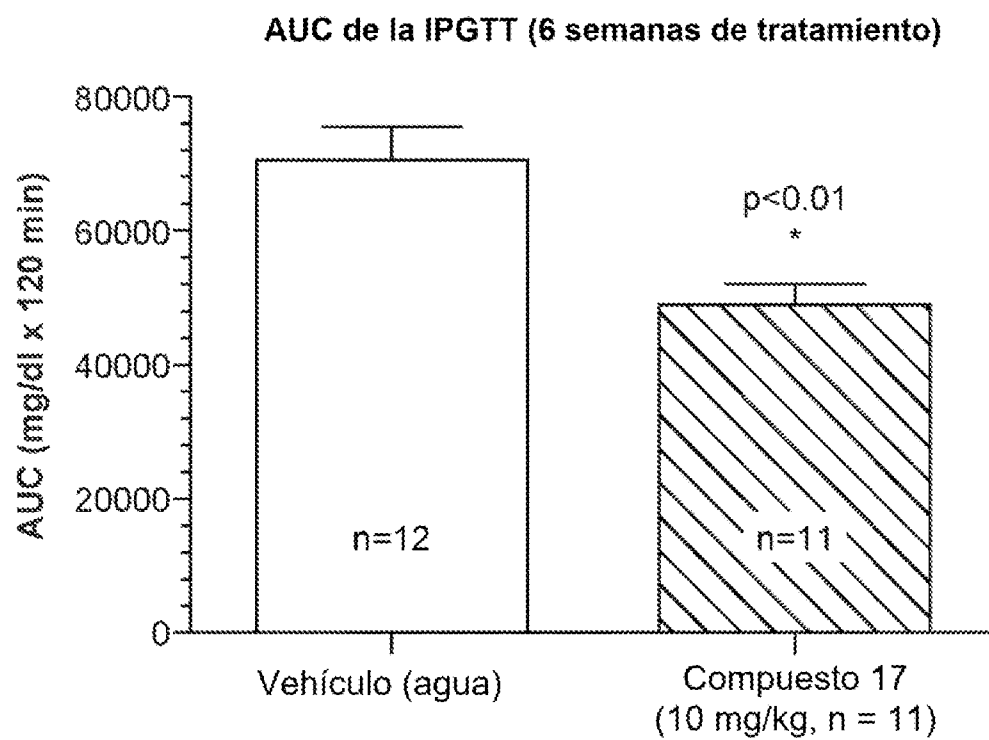


FIG. 6

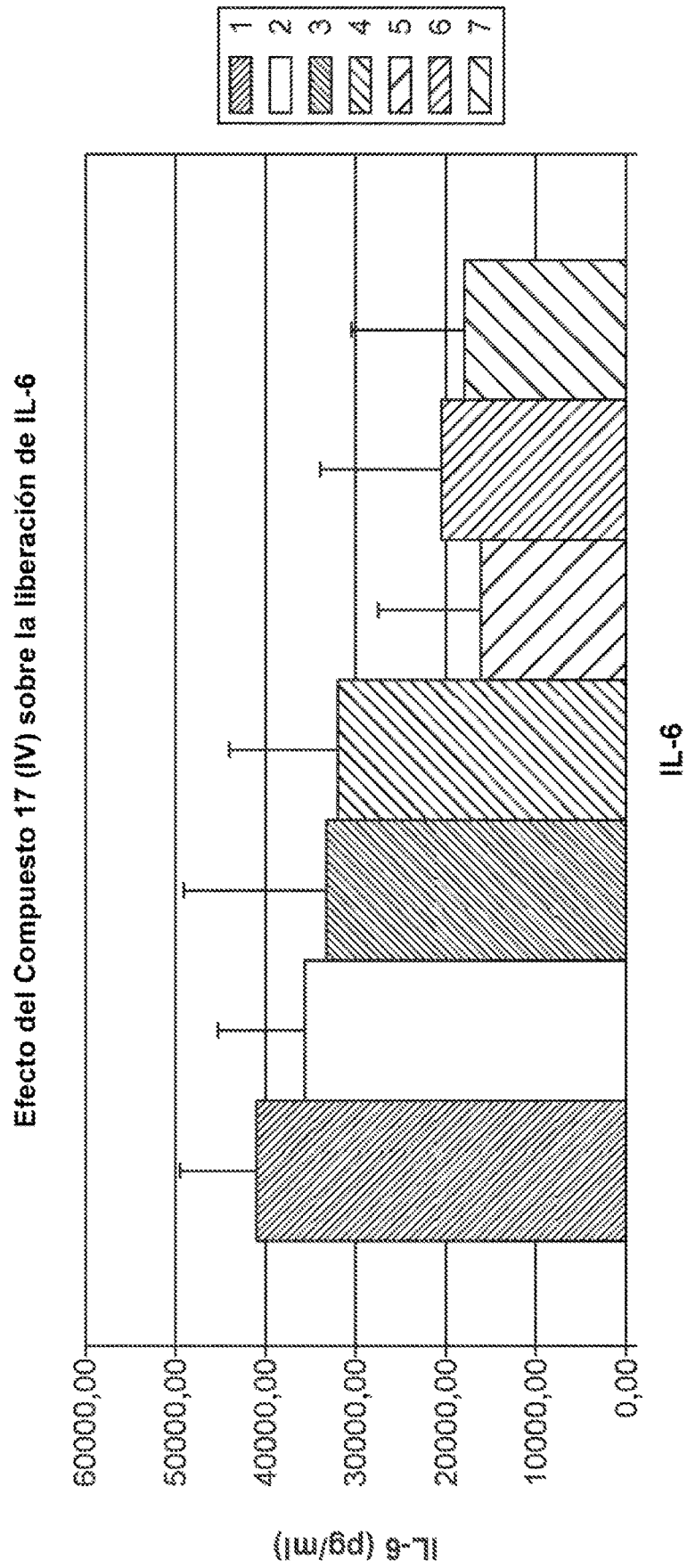


FIG. 7

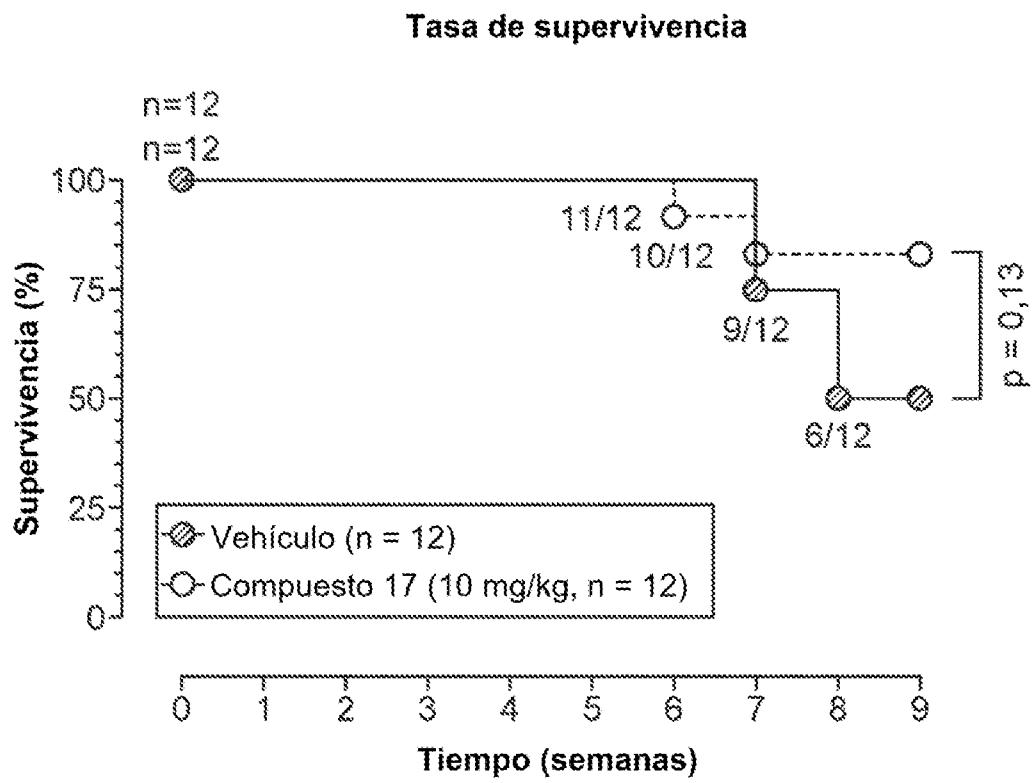


FIG. 8

Reactividad vascular

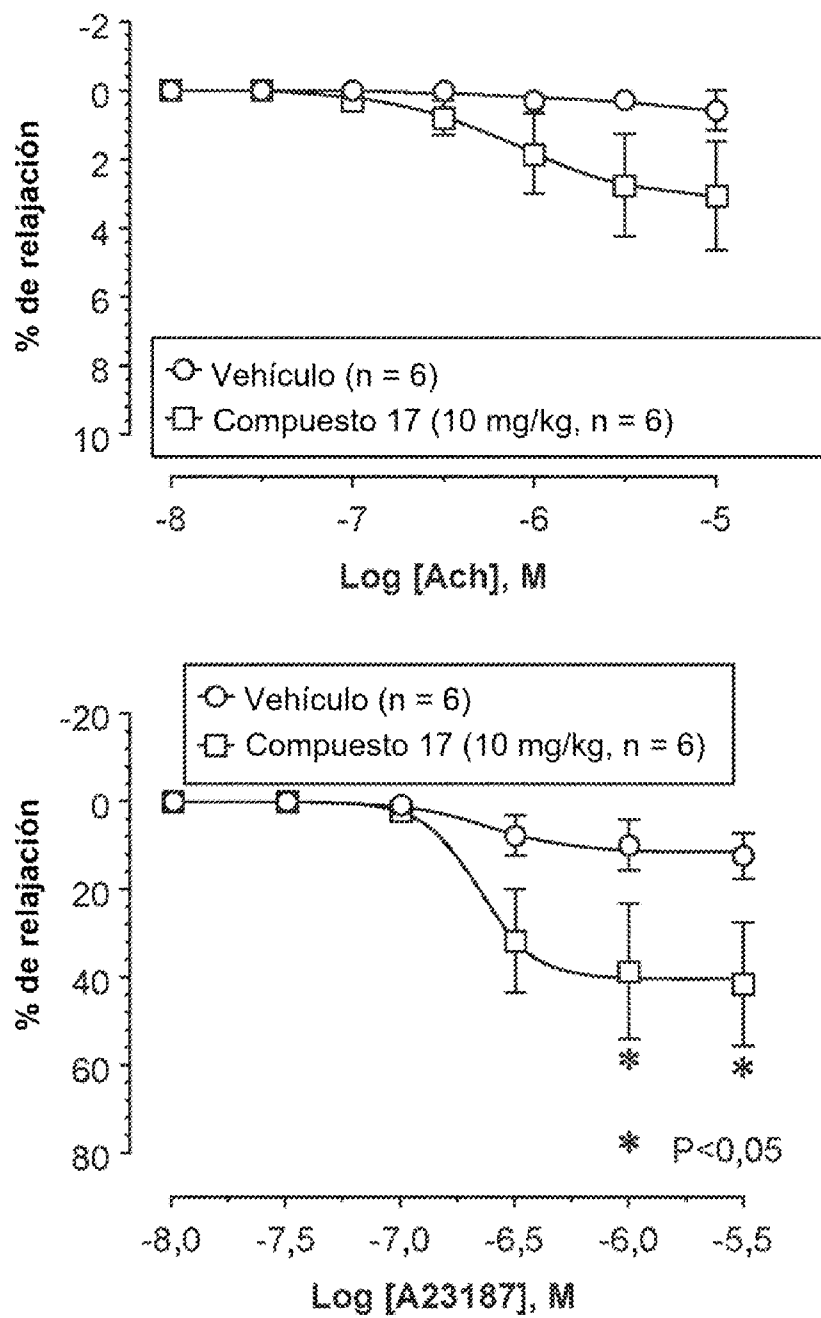


FIG. 9

8-Isoprostano circulante y miocárdico

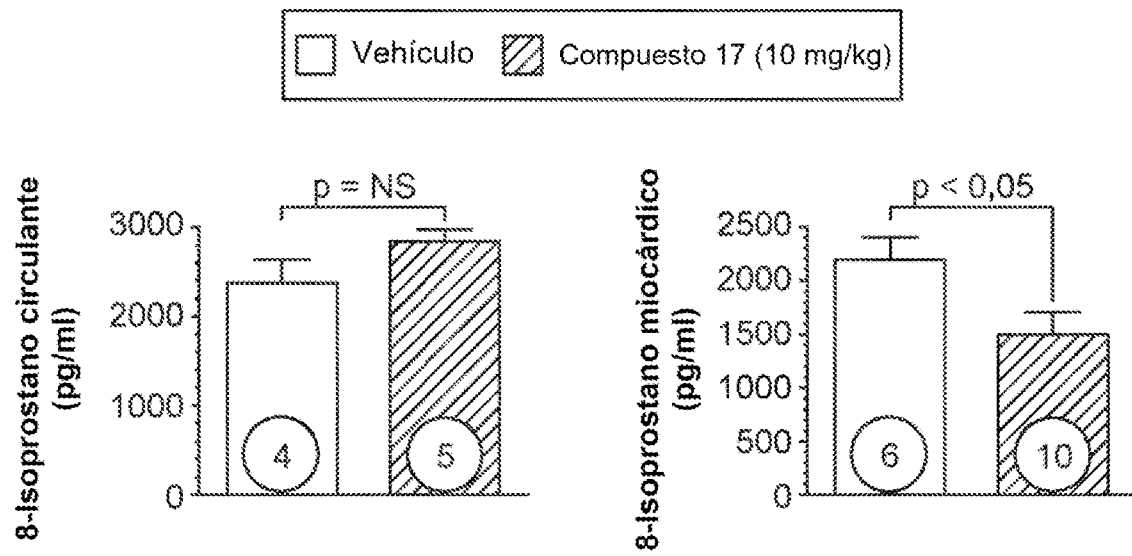


FIG. 10

EFFECTO DEL PRETRATAMIENTO SOBRE LA LIBERACIÓN (IV) DE IL-17 INDUCIDA POR LPS

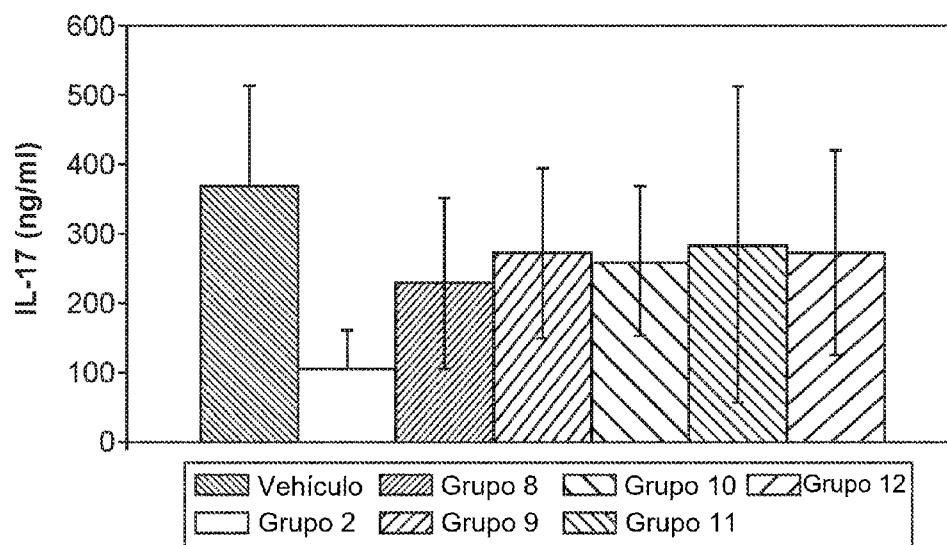


FIG. 11

EFFECTO DEL PRETRATAMIENTO SOBRE LA LIBERACIÓN (IV) DE IL-23 INDUCIDA POR LPS

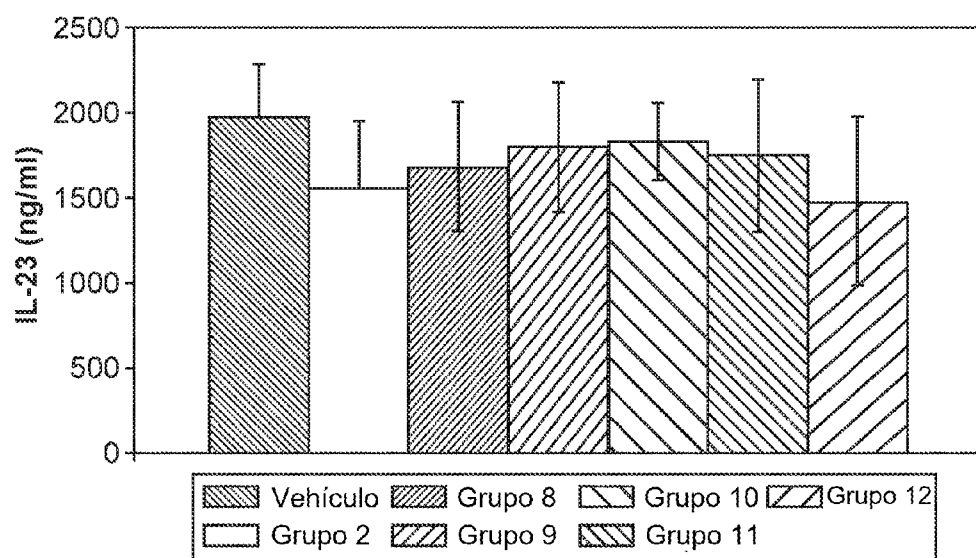


FIG. 12

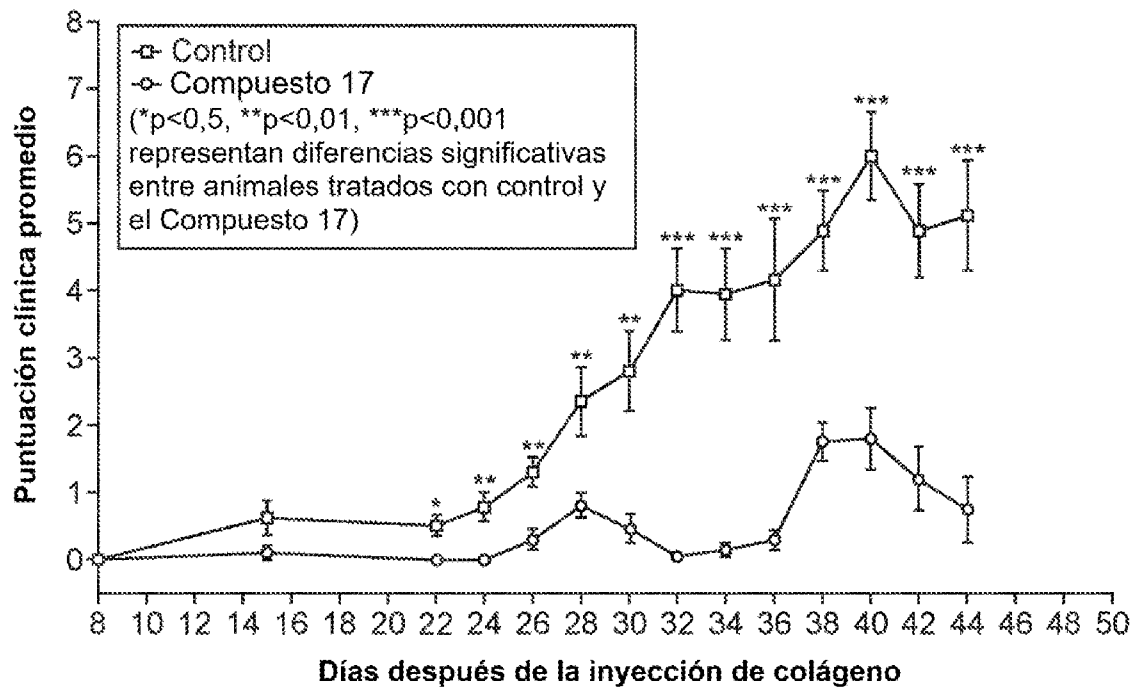


FIG. 13

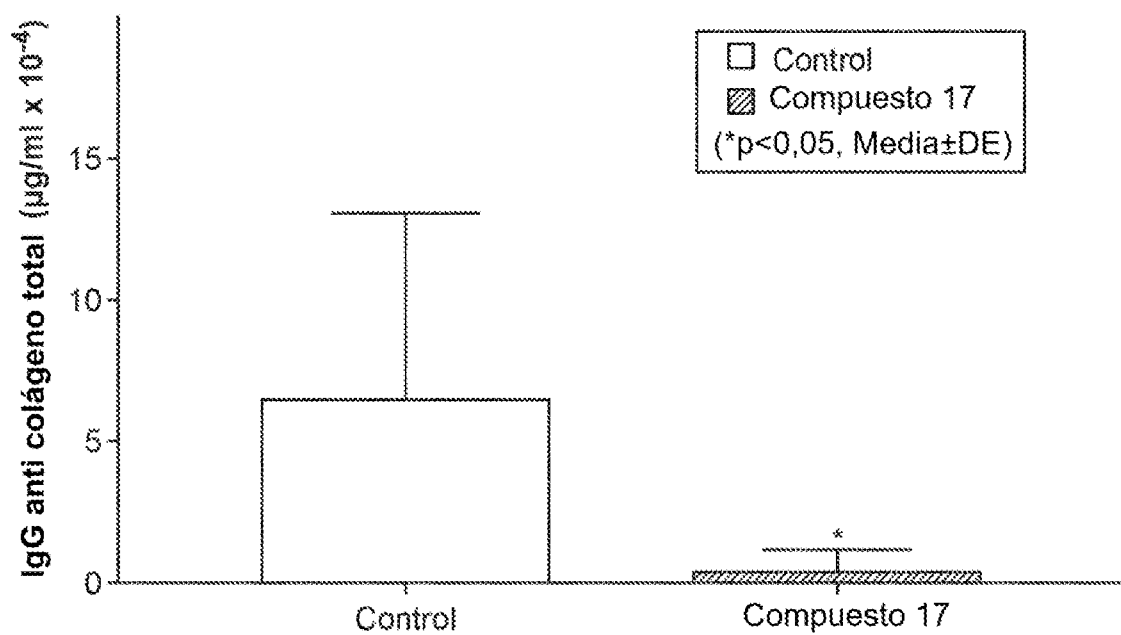


FIG. 14