(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년07월16일
(11) 등록번호 10-1878816
(24) 등록일자 2018년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/48 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
C07D 307/82 (2006.01) *C07D 309/12* (2006.01)
C07D 317/14 (2006.01) *C07D 333/62* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 311/48 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7029907(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년03월16일
심사청구일자 2016년11월22일
(85) 번역문제출일자 2016년10월26일
(65) 공개번호 10-2016-0128447
(43) 공개일자 2016년11월07일
(62) 원출원 특허 10-2014-7034138
원출원일자(국제) 2007년03월16일
심사청구일자 2014년12월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/006710
(87) 국제공개번호 WO 2007/109175
국제공개일자 2007년09월27일
(30) 우선권주장
60/783,556 2006년03월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US03751255 A1*
KR101595781 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
더 존스 홉킨스 유니버시티
미국 메릴랜드 21218 볼티모어 노스 찰스 스트리트 3400 존스 홉킨스 유니버시티
카르디옥실 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 노쓰캐롤라이나 27517 채플 힐 롤리 로드 1450 스위트 212 익스체인지 이스트
(72) 발명자
토스카노, 존, 피.
미국 메릴랜드 21057 글렌 암 트리 팜 코트 18
브룩필드, 프레드릭, 아더
영국 옥스포드셔 오엑스14 4에스에이 애빙던 밀톤 파크 114
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **신규의 생리적으로 유용한 니트록실 도너로서 N-히드록실술폰아미드 유도체**

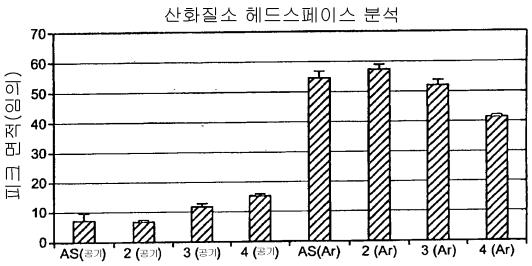
(57) 요 약

본 발명은 생리적 조건하에서 니트록실(HNO)를 공여하는 N-히드록시술폰아미드 유도체에 관한 것이며, 심부전 및 허혈/재관류 손상을 포함하는 니트록실 요법에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 신규의 N-히드록시술폰아미드 유도체는 생리적 조건하에서 조절된 속도에서 NHO를 방출하고, HNO 방출의 속도는 N-히드록시술폰아미드 유도체의 작용기의 성질 및 위치를 변경함으로써 조절된다.

[색인어]

니트록실 도너, 히드록실술폰아미드, 심부전, 허혈, 재관류

대 표 도 - 도1



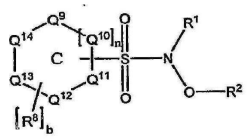
(52) CPC특허분류
C07D 307/82 (2013.01)
C07D 309/12 (2013.01)
C07D 317/14 (2013.01)
C07D 333/62 (2013.01)
(72) 발명자
코헨, 앤드류, 디.
미국 뉴욕 10021 뉴욕 아파트먼트 28에이 이. 80 스트리트 345
커트니, 스티븐, 마틴
영국 옥스포드셔 오엑스14 4에스에이 애빙던 밀톤 파크 114
프로스트, 리사, 마리
영국 옥스포드셔 오엑스14 4에스에이 애빙던 밀톤 파크 114
칼리쉬, 빈센트, 제이콥
미국 메릴랜드 21401 안나폴리스 두보이스 로드 344

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (III)의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



화학식 (III)

R^1은 H이고;

R^2는 H이고;

n은 0이고;

b는 1 내지 4의 정수이고;

각기 R^8는 할로, CF_3, NO_2, CN, 페닐, (C_1-C_8)알킬, SO_2NHOH, SO_2CH_3, SO_2페닐, $C(O)O(C_1-C_4)$알킬 및 C(O)모르폴리노로부터 독립적으로 선택되며;

Q^9, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 는 환 C가 푸란 또는 티오펜이도록 정의되며;

생체내 니트록실 수준의 조절, 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 치료, 심혈관 질병 또는 질환의 치료, 또는 심부전의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

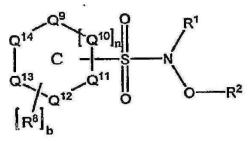
제1항에 있어서, 각기 R^8는 F, Br, Cl, CF_3, 페닐, 메틸, SO_2NHOH, 및 $C(O)O(C_1-C_4)$알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^8는 메틸이고, 환 C는 푸란인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

화학식 (III)의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



화학식 (III)

R^1은 H이고;

R^2는 H;

n은 0이고;

b는 1이고;

R^8는 Cl, Br, 니트로, 메틸 또는 시아노이고;

Q^9, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 는 환 C가 푸란 또는 티오펜이도록 정의되며;

생체내 니트록실 수준의 조절, 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 치료, 심혈관 질병 또는 질환의 치료, 또는 심부전의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^8는 메틸이고, 환 C는 푸란인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

생리적 조건 하에서 니트록실을 공여하는 청구항 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 정의된 바의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 심부전, 급성 대상부전 심부전 및 심혈관 질병 또는 질환으로부터 선택되는 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 또는 진행을 치료, 예방 또는 지연하기 위한 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 급성 대상부전 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심혈관 질병 또는 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

생리적 조건 하에서 니트록실을 공여하는 청구항 제4항 또는 제5항에 정의된 바의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 심부전, 급성 대상부전 심부전 및 심혈관 질병 또는 질환으로부터 선택되는 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 또는 진행을 치료, 예방 또는 지연하기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

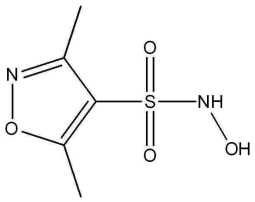
청구항 12

제10항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 급성 대상부전 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

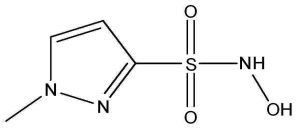
제10항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심혈관 질병 또는 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14



인 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15



의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

생리적 조건 하에서 니트록실을 공여하는 제14항 또는 제15항의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 심부전, 급성 대상부전 심부전 및 심혈관 질병 또는 질환으로부터 선택되는 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 또는 진행을 치료, 예방 또는 지연하기 위한 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 급성 대상부전 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 심혈관 질병 또는 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

청구항 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

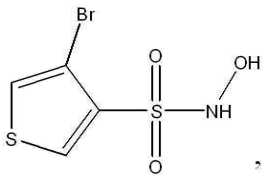
청구항 21

청구항 제3항 또는 제5항의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

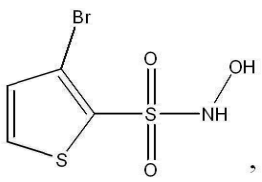
청구항 22

제21항에 있어서, 상기 화합물이 청구항 제5항의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

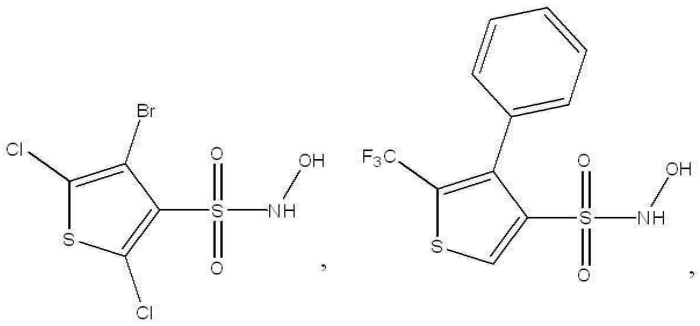
청구항 23



,



,



의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련출원과의 상호관련**

[0002] 본 출원은 그것 전체가 본원에 참고로써 포함되는, 2006년 3월 17일 출원되고, "신규의 생리적으로 유용한 니트록실 도너로서 N-히드록시술폰아미드 유도체"를 명칭으로 하는 미국의 가출원 일련번호 60/783,556호에 의거하여 우선권을 주장한다.

[0003] **연방 지원 연구 또는 개발에 대한 진술**

[0004] 본 발명은 국립과학재단(National Science Foundation)의 등록 번호 CHE-0518406 하에서 부분적으로 정부 지원되었다. 정부는 본 발명에 대해 일정한 권리를 가질 수 있다.

배 경 기 술

[0005] *심부전의 개요*

[0006] 울혈성 심부전(CHF)은 일반적으로 진행성이고, 심장이 혈액을 그것에 되돌리기 위해 적절하게 펌프작용을 할 수 없을 정도로 심근 수축성이 저하되는 생명을 위협하는 질환이며, 또한 대상부전으로서 언급된다. 증상은 호흡곤란, 피로, 쇠약, 다리부종 및 운동 불내성을 포함한다. 건강진단에서, 심부전이 있는 환자들은 종종 상승된 심장박동수 및 호흡수(폐 내의 체액의 징후), 부종, 경정맥 확장, 및 심장비대를 가진다. CHF의 가장 흔한 원인은 심장 근육에 혈류를 제공하는 관상동맥에서 차단을 야기하는 아테롬성 동맥 경화증이다. 궁극적으로, 이러한 차단은 이후에 심장 기능의 쇠태로 심근 경색 및 결과로서 심부전을 야기할 수 있다. CHF의 다른 원인은 판막심장병, 고혈압, 심장의 바이러스 감염, 알콜 섭취 및 당뇨병을 포함한다. CHF의 일부 경우는 뚜렷한 병인론없이 발생하며 특발성으로 불린다. 질환을 경험하는 환자에서 CHF의 효과는 치명적일 수 있다.

[0007] 다수의 CHF의 유형이 있다. CHF의 2가지 유형은 심장 펌핑 주기의 단계가 더 영향을 받음에 따라서 확인된다. 수축성 심부전은 수축하는 심장의 능력이 감소할 때 발생한다. 심장은 충분한 양의 혈액을 감소된 좌심실구혈률(left ventricular ejection fraction)을 이끄는 순환에 넣을만큼 충분한 힘으로 펌핑할 수 없다. 폐충혈은 수축성 심부전의 전형적인 증상이다. 확장성 심부전은 수축 사이에 이완하는 것과 심실에 충분한 혈액이 들어가도록 하는 것에서 심장의 무력을 말한다. 더 높은 충만압이 심박출량을 유지하는데 요구되지만, 좌심실구혈률로써 측정되는 바와 같은 수축성은 전형적으로 정상이다. 복부 및 다리에서 팽창(부종)은 확장성 심부전의 전형적인 증상이다. 종종, 심부전을 경험하는 환자는 일정한 정도의 수축성 심부전과 확장성 심부전 모두를 가질 것이다.

[0008] CHF는 또한 그것의 중증도에 따라서 분류된다. 뉴욕심장학회는 CHF를 4가지의 단계로 분류한다: 단계 I은 신체 활동에 어떤 제한도 없고, 어떤 명백한 증상도 없음을 의미하고; 단계 II는 경증의 신체 활동 제한과 함께 정상 활동 동안 또는 후에 일부 증상을 수반하며; 단계 III은 현저한 중간의 신체 활동 제한과 함께 보통의 활동 이하로 증상을 포함하며; 단계 IV는 중증의 전체 신체 활동 제한과 함께 휴식 중에도 상당한 증상을 수반한다. 전형적으로, 환자는 그들이 이 질병을 가지고 살아갈 때 이 단계로 진행한다.

[0009] 비록 CHF가 일반적으로 만성, 진행성 질환으로서 생각됨에도 불구하고, 그것은 또한 갑자기 발생할 수 있다. CHF의 이런 유형은 급성 CHF로 불리며, 이는 응급상황이다. 급성 CHF는 심근 경색과 같이 심근기능에 영향을 주

거나 또는 승모판 폐쇄 부전 또는 심실중격 파열과 같이 판막/방 완전성에 영향을 주는 급성 심근손상에 의해 야기될 수 있으며, 이는 좌심실에서 급성 상승 및 폐수종 및 호흡곤란을 야기하는 확장기 혈압을 초래한다.

[0010] CHF에 대한 보통의 치료제는 혈관확장신경제(혈관을 확장시키는 약물), 양성 근수축제(수축하는 심장의 능력을 증가시키는 약물), 및 이뇨제(체액을 감소시키는 약물)을 포함한다. 추가적으로, 베타-길항제(베타-아드레날린 수용체를 길항하는 약물)는 심부전을 자극 없이 완화하는 치료를 위한 표준 약제가 되었다. Lowes et al. Clin. Cardiol., 23:III11-6 (2000).

[0011] 양성 근수축제는 도파민, 도부타민, 도펙사민 및 이소프로테레놀과 같은 베타-아드레날린 작용제를 포함한다. 그러나, 베타-작용제의 사용은 부정맥 발생 증가(arrhythmogenesis)와 같은 잠재적 합병증 및 심장에 의한 산소 요구를 증가시켰다. 추가로, 이들 약물로 얻어지는 심근작용의 처음 단기간의 개선 후에는 더 높은 빈도의 돌연사로부터 광범위하게 초래되는 가속화된 사망률이 따른다. Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT, Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

[0012] 베타-길항제는 베타-아드레날린 수용체 작용을 길항한다. 처음에 심부전의 고통을 덜어주는 한편, 그것들은 임상실험에서 사망 및 사망률의 현저한 감소를 제공하는 것으로 발견되었다. Bouzamondo et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 15: 95-109 (2001). 따라서, 그것들은 심부전에 대한 확립된 치료제가 되었다. 그러나, 베타-길항제 치료제하에서 개선된 환자에서 조차 이후에 보완되지 않을 수 있고 양성 근수축제로 신속한 치료를 요할 수도 있다. 불행하게도, 그것의 명칭이 제시하는 것과 같이, 베타-길항제는 응급 치료 센터에서 사용되는 양성 근수축제 베타-작용제의 작용의 메커니즘을 차단한다. Bristow et al., *J. Card. Fail*, 7: 8-12 (2001).

[0013] 니트로글리세린과 같은 혈관확장제는 심부전을 치료하기 위해 오랜기간 사용되어왔다. 그러나, 지난 세기 말에 일산화질소 분자(NO)가 니트로글리세린의 유리한 효과를 초래한다는 것이 발견되었을 때까지 니트로글리세린의 치료 효과의 원인은 알려져 있지 않았다. 심부전에 걸린 일부 환자에서, 일산화질소 도너는 혈관확장을 야기하고 심근작용을 증가시키는 양성 근수축제와 조합하여 투여된다. 그러나, 이 조합된 투여는 양성 근수축제 치료제의 효능을 손상시킬 수 있다. 예를 들어, Hart et al, *Am. J. Physiol Heart Circ. Pyhsiol,* 281:146-54 (2001)는 양성 근수축제, 베타-아드레날린성 작용제 도부타민과 조합하여 도부타민의 양성 근수축제 효능을 손상시키는 일산화질소 도너 니트로프루시드나트륨의 투여를 보고하였다. Hare et al., *Circulation*, 92:2198-203 (1995)는 또한 도부타민의 효능에서 일산화질소의 억제 효과를 개시한다.

[0014] 미국 특허 6,936,639호에서 기재되는 바와 같은, 생리적 조건하에서 니트록실(HNO)을 제공하는 화합물은 양성 근수축성과 루시트로픽(lusitropic) 효과를 가지며, 심장 발작에 대한 현재 치료 이상의 상당한 이점을 제공한다. 그것들의 수반하는 양성 근수축/루시트로픽 작용 및 무부하 효과에 기인하여, 니트록실 도너는 높은 저항부하와 불충분한 수축 성능을 특징으로 하는 심장혈관 질환을 치료하는데 도움을 주는 것으로 보고되었다. 특히, 니트록실-공여 화합물은 베타-길항제 치료제를 받는 환자에서 심부전을 포함하는 심부전의 치료에 유용한 것으로서 보고되었다.

[0015] *허혈의 개요*

[0017] 허혈은 조직에 대한 혈액의 중단 또는 부적절한 공급을 특징으로 하는 질환이며, 이는 영향받은 조직에서 산소 부족을 야기한다. 심근허혈은 죽상경화판 막힘 또는 파열과 함께 발생할 수 있는 것과 같은 하나 이상의 관상 동맥의 차단 또는 협착에 의해 야기되는 질환이다. 차단 또는 협착은 비관류 조직의 산소 부족을 초래하며, 이는 조직 손상을 야기할 수 있다. 추가로, 조직의 이후의 재산소화로 재관류시, 혈액이 다시 유입될 수 있을 때 또는 조직의 산소 요구가 가라앉을 때, 추가 손상이 산화 스트레스에 의해 야기될 수 있다.

[0018] 허혈/재관류 손상은 산소 부족 후 재산소화로 야기되는 조직 손상을 말한다. 질환을 겪고 있는 환자에서 허혈/재관류 손상의 효과는, 특히 손상이 심장 또는 뇌와 같은 중요한 기관에서 발생할 때 치명적이다.

[0019] 따라서, 허혈/재관류 손상에 대한 예방 또는 보호에 효과적인 화합물 및 조성물은 유용한 약제가 된다. 니트로글리세린과 같은 화합물이 혈관 긴장도의 조절과 허혈/재관류 손상에 대한 보호를 돕기 위해 장기간의 시간 동안 사용되었다. 일산화질소 분자는 니트로글리세린의 유익한 효과에 관련이 있는 것으로 발견되었다. 이 발견은 일산화탄소에 대한 의학적 사용에서 관심 및 니트록실과 같은 관련된 종류의 연구를 자극한다. 미국 특허 출원 일련번호 10/463,084 (미국 공개 No. 2004/0038947)에서 보고된 바와 같이, 허혈 전, 생리적 조건하에서 니트록실을 공여하는 화합물의 투여는 조직, 예를 들어, 심근 조직에서 허혈/재관류 손상을 약화시킬 수 있다. 이런 유리한 효과는 니트록실이 허혈/재관류 손상을 증가시키는 것으로 이전에 보고했던 것으로 주어진 놀라운 결과로서 보고되었다(마취된 토끼에 허혈동안 및 재관류 5분 전에 안겔리 염(Angeli's salt) (생리적 조건하에서 니

트록실 도너)의 투여가 심근 허혈/ 재관류 손상을 증가시키는 것으로 보고하는 Ma et al., "Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury," *Proc. Nat'lAcad. Sci*, 96(25): 14617-14622 (1999) 및 래트 신장조직의 허혈동안 및 재관류 5분 전에 안겔리 염의 투여가, 허혈/재관류 손상을 매개하는 것으로 믿어지는 조직안으로 호중구 침윤에 기여하는 것으로 보고하는 Takahira et al., "Dexamethasone Attenuates Neutrophil Infiltration in the Rat Kidney in Ischemia/Reperfusion Injury: The Possible Role of Nitroxyl," *Free Radical Biology & Medicine,* 31(6):809-815 (2001) 참조). 특히, 안겔리 염 및 이소프로필아민/NO의 허혈전 투여는 허혈/재관류 손상을 예방 또는 감소시키는 것으로 보고되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] *니트록실 도너의 개요*

[0022] 오늘까지, 광대한 대다수의 HNO의 생물학적 효과 연구는 도너 디옥소트리나이트레이트나트륨("안겔리 염" 또는 "AS")으로 사용되었다. 그러나, AS의 화학적 안정성은 치료제로서 개발에 부적당하게 제조되었다. N-히드록시벤젠술폰아미드("필로티 산" 또는 "PA")는 이전에 높은 ph(>9)에서 니트록실 도너가 되는 것으로 보여졌다 (Bonner, F.T.; Ko, Y. *Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). 그러나, 생리적 조건하에서, PA는 산화경로를 통하는 산화질소 도너이다(Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. *Biochem.* J. 1995, 312, 333-339). 따라서, AS 및 PA의 생리적 효과는, PA가 생리적 조건하에서 산화질소 도너인 반면 AS는 생리적 조건하에서 니트록실 도너이기 때문에 동일하지 않다.

[0023] 미국 특허 No. 6,936,639 및 미국 공개 No. 2004/0038947은 니트록실을 공여하는 화합물로서 PA를 기재하고 기타 술포히드록삼산 및 그것의 유도체들이 그 결과 니트록실 도너로서 유용함에 주목하고 있음에도 불구하고, PA는 사실 생리적 조건하에서 상당한 양의 니트록실을 전달하지 않는다(Zamora, supra 참조).

[0024] 다수의 치환된 N-히드록실벤젠술폰아미드가 HNO 생성의 어떤 언급도 없이 카르본산 무수물의 억제제로서 보고되었다(참조, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti., F; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, CT. *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284 및 (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687).

[0026] *중요한 의학적 필요*

[0027] 심부전 및 허혈/재관류 손상과 같은 질병 및 질환의 치료를 위한 신규 치료제의 개발에 대한 노력에도 불구하고, 이것들 및 관련된 질병 또는 질환의 발병 또는 중증도를 치료하고 예방하는 추가의 또는 다른 화합물에 대한 중요한 관심 및 필요가 존재한다. 특히, 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 치료를 위한 또 다른 또는 추가 치료제에 대한 중요한 의학적 필요가 남아있다. 생리적 조건하에서 니트록실을 공여하는 신규 화합물 및 생리적 조건하에서 니트록실을 공여하는 화합물을 사용하는 방법은 따라서 니트록실 치료제에 반응하는 심장병 및 허혈/재관류 손상을 포함하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하기 위한 치료제로서 사용을 찾을 수 있다. 바람직하게는, 치료제는 삶의 질을 개선하고 질병 또는 질환을 가지는 환자의 생존 기간을 연장할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0028] **<u>발명의 개요</u>**

[0029] 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 또는 진행을 치료 및/또는 예방하는 방법, 화합물 및 조성물이 기재된다. 생리적 조건하에서 니트록실을 전달하는 방향족 및 비-방향족 N-히드록시술폰아미드 유도체가 기재된다. 전자 당김기(electron-withdrawing group) 또는 술포닐 부분에 입체장애를 주는 기와 같은 적절한 치환기로 PA를 조절함으로써, 이들 유도체의 HNO 생성 용량은 이후에 생리적 조건하에서 실질적으로 향상된다. 의미심장하게, AS와 비교될 때, PA는 물리화학적 및 약물학적 특성의 최적화가 가능한 광범위한 치환체 변형에 대한 수용력을 가진다. 이러한 최적화가 본원에서 보고된다.

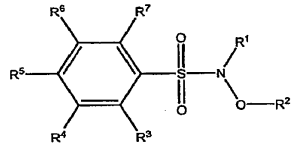
[0030] 한 구체예에서, 본 발명은 유도체가 생리적 조건하에서 니트록실을 공여하는 PA 유도체의 치료적으로 유효한 양을 그것을 필요로하는 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료 또는 예방하는 방법을 포함하며, 이 방법은 생리적 조건하에서 유효한 양의 니트록실을 전달하는 N-히드록실술폰아미드를 그것을 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함

한다. 또한 생리적 조건하에서 유효한 양의 니트록실을 전달하는 N-히드록시술폰아미드를 그것을 필요로하는 환자에게 투여함으로써 심부전 또는 허혈/재관류 손상을 치료하는 방법이 포함된다.

[0031] 본 화합물을 포함하는 키트는 또한, 예를 들어, 베타-아드레날린성 수용체 작용제일 수 있는 양성 근수축제 화합물과 같은 제2 치료제를 선택적으로 함유할 수 있음이 기재된다.

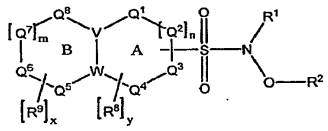
[0032] 본원에 기재된 발명에서 사용을 발견한 신규 화합물은 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 포함한다:

[0033] (화학식 I)



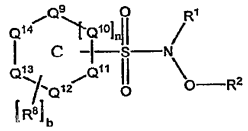
[0034]

[0035] (화학식 II)



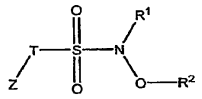
[0036]

[0037] (화학식 III)



[0038]

[0039] (화학식 IV)



[0040]

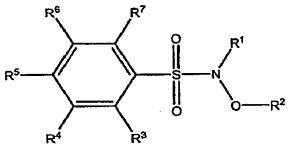
[0041] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴이고; m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; x 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 3의 정수이고; T는 알킬 또는 치환된 알킬이고; Z는 전자 당김기이고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 H, 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; (2) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 할로이외의 것이고; (3) R^3, R^4, R^6 및 R^7이 H일 때, R^5는 할로, 니트로, 시아노, 알킬 또는 알콕시 이외의 것이고; (4) R^3 또는 R^7 중의 하나가 할로이고 할로가 아닌 R^3 또는 R^7은 H이고, R^4 또는 R^6 중의 하나가 할로이며 할로가 아닌 R^4 또는 R^6는 H일 때, R^5는 할로이외의 것이고; (5) R^3, R^7 및 R^5가 H이고 R^4 및 R^6 중의 하나가 H일 때, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 N-히드록시술폰아미딜, 퍼할로알킬 또는 니트로 이외의 것이고; (6) R^4, R^5 및 R^6이 H이고 R^3 및 R^7 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 니트로 또는 알킬 이외의 것이고; (7) R^3 및 R^7이 H일 때, R^5는 니트로이고, R^4 및 R^6 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 할로 이외의 것이고; (8) R^4 및 R^6 가 니트로이고 R^3 및 R^7 중의 하나가 H일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이고; (9) R^4

및 R^6가 H이고 R^3 및 R^7이 알킬일 때, R^5는 알킬 이외의 것이고; (10) R^3 및 R^7이 H이고 R^4 및 R^6이 니트로일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이고; 각각의 R^8 및 R^9는 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, NH_2, OH, C(O)OH, C(O)O알킬, NHC(O)알킬C(O)OH, $C(O)NH_2$, NHC(O)알킬C(O)알킬, NHC(O)알케닐C(O)OH, $NHC(O)NH_2$, O알킬C(O)O알킬, NHC(O)알킬, $C(=N\text{-}OH)NH_2$, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; A는 V 및 W와 함께 환 A를 형성하는 환 모이어티 Q^1, Q^2, Q^3 및 Q^4를 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; B는 V 및 W와 함께 환 B를 형성하는 환 모이어티 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8을 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; V 및 W는 독립적으로 C, CH, N 또는 NR^{10}이고; Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, (1) 환 A 및 B가 나프탈렌을 형성할 때, x는 1 내지 3의 정수이고 y는 2 내지 4의 정수이고, 또는 R^8은 Cl 이외의 것이고 또는 (2) Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; C는 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 환 모이어티 Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14}를 함유하는 헤테로방향족 환이고, 단, Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이다. 약학적으로 허용가능한 앞서 설명한 어떤 염이 또한 기재된다. 한 변화에서, 화합물은 화학식 I, II, III 또는 IV이고, R^1은 H이고; R^2는 H이고; m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; x 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 3의 정수이고; T는 알킬 또는 치환된 알킬이고; Z는 전자 당김기이고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, 할로, 알킬술포닐, 치환된 알킬 술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 치환된 N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 치환된 퍼할로알킬(하나 이상의 할로가 치환기로 치환될 수 있다), 니트로, 아릴, 치환된 아릴, 시아노, 알콕시, 치환된 알콕시, 퍼할로알콕시, 치환된 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 알킬, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 치환된 알킬술파닐, 알킬술피닐, 치환된 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 치환된 디알킬아미노, 시클로알콕시, 치환된 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 치환된 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐, 치환된 아릴술파닐, 아릴술피닐 및 치환된 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; (2) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 할로 이외의 것이고; (3) R^3, R^4, R^6 및 R^7이 H일 때, R^5는 할로, 니트로, 시아노, 알킬 또는 알콕시 이외의 것이고; (4) R^3 또는 R^7 중의 하나가 할로일 때 할로가 아닌 R^3 또는 R^7은 H이고 R^4 또는 R^6 중의 하나는 할로이고 할로가 아닌 R^4 또는 R^6는 H이고, R^5는 할로 이외의 것이고; (5) R^3, R^7 및 R^5가 H이고 R^4 및 R^6 중의 하나가 H일 때, H가 아닌 R^4 또는 R^6은 N-히드록시술폰아미딜, 퍼할로알킬 또는 니트로 이외의 것이고; (6) R^4, R^5 및 R^6가 H이고, R^3 및 R^7 중의 하나가 H일 때, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 니트로 또는 알킬 이외의 것이고; (7) R^3 및 R^7이 H일 때, R^5는 니트로이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 할로 이외의 것이고; (8) R^4 및 R^6가 니트로이고 R^3 및 R^7이 H일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이고; (9) R^4 및 R^6가 H이고 R^3 및 R^7은 알킬일 때, R^5는 알킬 이외의 것이고; (10) R^3 및 R^7은 H이고 R^4 및 R^6가 니트로일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이고; 각각의 R^8 및 R^9는 할로, 알킬술포닐, 치환된 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 치환된 N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 치환된 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 치환된 아릴, 시아노, 알콕시, 치환된 알콕시, 퍼할로알콕시, 치환된 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 알킬, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 치환된 알킬술파닐, 알킬술피닐, 치환된 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 치환된 디알킬아미노, NH_2, OH, C(O)OH, C(O)O알킬, NHC(O)알킬C(O)OH, $C(O)NH_2$, NHC(O)알킬C(O)알킬, NHC(O)알케닐C(O)OH, $NHC(O)NH_2$, O알킬C(O)O알킬, NHC(O)알킬, $C(=N\text{-}OH)NH_2$, 시클로알콕시, 치환된 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 치환된 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐, 치환된 아릴술파닐, 아릴술피닐 및 치환된 아릴술피닐(상기 모이어티에서 알킬 또는 알케닐의 어떤 열거는 비치환 또는 치환된 알킬 또는 알케닐을 의도한다)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, Q^1, Q^2, Q^3 및 Q^4를

함유하는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고, 이는 V 및 W와 함께 환 A를 형성하고; B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 환 모이어티 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8을 함유하는 방향족 또는 헤테로방향족 환이며, 이는 V 및 W와 함께 환 B를 형성하고; V 및 W는 독립적으로 C, CH, N 또는 NR^{10}이고; Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 독립적으로 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단, (1) 환 A 및 B가 나프탈렌을 형성할 때, x는 1 내지 3의 정수이고 또는 y는 2 내지 4의 정수이고 또는 R^8은 Cl 이외의 것이고 또는 (2) Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; C는 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 환 모이어티 Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14}를 함유하는 헤테로방향족 환이고, 단, Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이다. 앞서 설명한 어떤 것의 약학적으로 허용가능한 염이 또한 기재된다.

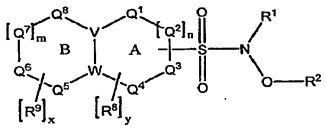
[0042] 생리적 조건하에서 니트록실을 전달하는 N-히드록시술폰아미드 및 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 또는 진행을 치료, 예방 또는 지연하는 방법을 포함하는 방법이 또한 기재된다. 한 변화에서, 방법은 화학식의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함한다:

[0043] (화학식 I)



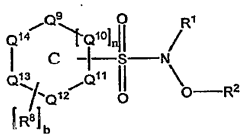
[0044]

[0045] (화학식 II)



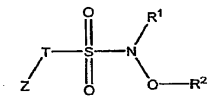
[0046]

[0047] (화학식 III)



[0048]

[0049] (화학식 IV)



[0050]

[0051] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H이고; m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; x 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 3의 정수이고; T는 알킬 또는 치환된 알킬이고; Z는 전자 당김기이고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 H, 할로, 알킬술포닐, N-히드록시술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H이외의 것이고; 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 치환기이고; A는 V 및 W와 함께 환 A를 형성하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 환 모이어티 Q^1, Q^2, Q^3 및 Q^4를 함유하는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; B는 V 및 W와 함께 환 B를 형성하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 환 모이어티 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8을 함유하는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; V 및 W는 독립적으로 C, CH, N 또는 NR^{10}이고; Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; C는 C, CH_2 CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 환 모이어티 Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14}를 함유하는 헤테로방향족 환이고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이다.

[0052] 정맥 주사로 받을 수 있는 약학 조성물 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 개시된다. 본 발명의 화합물 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 또한 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0054] 도 1은 니트록실 도너로서 시험되는 화합물의 아산화질소 헤드스페이스 분석을 니트록실 도너 안겔리 염(AS)의 아산화질소 헤드스페이스 분석과 비교하여 설명한다. 아산화질소(N_2O)는 니트록실 이합체화물(dimerization)의 생성물이며, 따라서 시험 조건하에서 화합물이 니트록실 도너인지 아닌지를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] **발명의 상세한 설명**

[0056] *정의*

[0057] 달리 명백히 나타나지 않는다면, 본원에서 사용되는 바와 같은 하기의 용어는 하기의 지시되는 의미를 가진다.

[0058] 단수 용어("a", "an" 등)은 하나 이상을 말한다.

[0059] "아랄킬"은 알킬 잔기를 통해 모 구조에 부착되는 아릴 모이어티의 잔기를 말한다. 실시예는 벤질($-CH_2-Ph$), 펜에틸($-CH_2CH_2Ph$), 페닐비닐 ($-CH=CH-Ph$), 페닐알릴 등을 포함한다.

[0060] "아실"은 -C(O)H, -C(O)알킬, -C(O)치환된 알킬, -C(O)알케닐, -C(O)치환된 알케닐, -C(O)알키닐, -C(O)치환된 알키닐, -C(O)시클로알킬, -C(O)치환된 시클로알킬, -C(O)아릴, -C(O)치환된 아릴, -C(O)헤테로아릴, -C(O)치환된 헤테로아릴, -C(O)헤테로고리, 및 -C(O)치환된 헤테로고리 기를 언급하고 포함하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리는 본원에 정의 또는 당업계에서 공지된 바와 같다.

[0061] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로알킬"은 1 내지 4개의 탄소가 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자로 대체되는 시클로알킬 잔기를 언급한다. 헤테로사이클의 라디칼의 예는 테트라히드로피란, 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘, 티아졸리딘, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 디옥산, 테트라히드로푸란 등을 포함하는 헤테로시클릴기이다. 헤테로시클릴 잔기의 특이적 예는 테트라히드로피란-2-일이다.

[0062] "치환된 헤테로시클로" 또는 "치환된 헤테로시클로알킬"은 1 내지 5개의 치환기를 가지는 헤테로시클릴 기를 언급한다. 예를 들어, 할로, 니트로, 시아노, 옥소, 아릴, 알콕시, 알킬, 아실, 아실아미노, 아미노, 히드록실, 카르복실, 카르복실알킬, 티올, 티오알킬, 헤테로시클릴, $-OS(O)_2$-알킬 등과 같은 1 내지 5개의 기로 치환되는 헤테로시클릴 기는 치환된 알킬이다. 치환된 헤테로시클로알킬의 특정 예는 N-메틸피페라지노이다.

[0063] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자 및 더 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 선형 탄화수소 구조를 의미한다. 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 "저급 알킬"로 불리는 약간의 탄소 원자의 알킬기가 포함된다. "알킬"은 또한 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자 및 더 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 분지 또는 고리 탄화수소 구조를 의미한다. 용어 "알킬"의 어떤 사용에 대해, 달리 언급되지 않는다면, 각각의 그리고 모든 알킬기는 각 어구의 용어에 대해 명확하고 개별적으로 열거되는 것처럼 동일한 탄소 원자의 수로써 측정되는 바와 같이 본원에 개시되는 알킬기

의 모든 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, R^3과 같은 기가 "알킬"일 수 있을 때, C_1-C_{20} 알킬 또는 C_1-C_{12} 알킬 또는 C_1-C_8 알킬 또는 저급 알킬 또는 C_2-C_{20} 알킬 또는 C_3-C_{12} 알킬 또는 C_3-C_8 알킬로 의도된다. 다른 정의하에서 기들을 포함할 수 있으며, 정의에 특정 수의 원자가 열거되는, 본원에 열거된 다른 기에 대해서도 동일하다. 알킬기가 고리일 때, 시클로알킬기로서 언급될 수 있고 예를 들어, 1 내지 20개의 환상 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 12개의 환상 탄소 원자 및 더 바람직하게는 1 내지 8개의 환상 탄소 원자를 가진다. 특정 수의 탄소를 가지는 알킬 잔기가 명명될 때, 다수의 탄소를 가지는 모든 기하이성질체가 포함되는 것으로 의도되며; 따라서, 예를 들어, "부틸"은 *n*-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸을 포함하는 것을 의미하고; "프로필"은 *n*-프로필 및 이소-프로필을 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *t*-부틸, *n*-헵틸, 옥틸, 시클로펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 노르보닐 등을 포함한다. 하나 이상의 불포화의 정도는 알킬기에서 발생할 수 있다. 따라서, 알킬기는 또한 알케닐 및 알키닐 잔기를 포함한다. "알케닐"은 2 이상의 탄소 원자, 예로써, 2 내지 10개의 탄소 원자 및 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자와 적어도 1개 및 바람직하게는 1-2개의 알케닐 불포화 자리를 가지는 것을 언급하는 것으로 이해된다. 알케닐기의 예는 $-C=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$ 및 $-CH_2CH=CH-CH=CH_2$를 포함한다. "알키닐"은 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 가지고 모이어티 -CCH와 같은 적어도 1개 및 바람직하게는 1-2개의 알케닐 불포화 자리를 가지는 것을 언급한다. 알킬은 또한 더 큰 작용기의 부분으로서 알킬 잔기를 정의하기 위해 본원에 사용되며, 이렇게 사용될 때, 다른 원자와 함께 다른 작용기를 형성한다. 예를 들어, -C(O)O알킬에 대한 언급은 에스테르 작용기를 의미하며, 모이어티의 알킬 부분은 어떤 알킬기일 수 있고, 단지 예로써, 작용기 $-C(O)OCH_3$, $-C(O)(O)CH=CH_2$ 등을 제공한다. 큰 구조의 부분으로서 알킬기의 다른 예는 잔기 -NHC(O)알킬C(O)OH를 포함하며, 예를 들어, 알킬이 $-CH_2CH_2-$ 일 때, NHC(O)CH_2CH_2C(O)OH 일 수 있다.

[0064] "치환된 알킬"은 1 내지 5개의 치환기를 가지는 알킬기를 언급한다. 예를 들어, 할로, 니트로, 시아노, 옥소, 아릴, 알콕시, 아실, 아실아미노, 아미노, 히드록실, 카르복실, 카르복실알킬, 티올, 티오알킬, 헤테로시클릴, $-OS(O)_2$-알킬, 등과 같은 기로 치환되는 알킬 기는 치환된 알킬이다. 마찬가지로, "치환된 알케닐" 및 "치환된 알키닐"은 1 내지 5개 치환기를 가지는 알케닐 또는 알키닐 기를 언급한다.

[0065] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "치환기" 또는 "치환된"은 화합물 또는 기(예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아랄킬, 치환된 아랄킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴)의 수소 라디칼이 화합물의 안정성에 실질적으로 나쁘게 영향을 미치지 않는 어떤 원하는 기로 대체되는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 원하는 치환기는 화합물의 활성에 나쁘게 영향을 미치지 않는 것이다. 용어 "치환된"은 각각 수소 원자를 대체하는 하나 이상의 치환기(동일 또는 다를 수 있다)를 언급한다. 치환기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 할로겐 (F, Cl, Br, 또는 I), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 시아노, 니트로, 머캅토, 옥소(즉, 카르보닐), 티오, 이미노, 포르밀, 카르바미도, 카르바밀, 카르복실, 티오우레이도, 티오시아네이토, 술포아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 알킬, 알케닐, 알콕시, 머캅토알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클릴, 헤테로시클릴을 포함하며, 알킬, 알케닐, 알킬옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클릴, 및 헤테로시클릴은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 히드록실, 아미노, 머캅토, 시아노, 니트로, 옥소(=O), 티옥소 (=S), 또는 이미노 (=N알킬)로 선택적으로 치환된다. 다른 구체예에서, 어떤 기(예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아랄킬, 치환된 아랄킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴)의 치환기는 이들 기의 어떤 원자(예로써, 치환된 알킬 기의 1차 탄소 사슬의 탄소 원자 또는 치환된 알킬기에서 이미 존재하는 치환기에서) 또는 어떤 원자에서 있을 수 있고, 치환될 수 있는 어떤 기(예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 시클로알킬, 시클릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로시클릴)은 각각 수소 원자로 치환하는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 적당한 치환기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 니트로, 알콕시, 아릴옥시, 히드록실, 히드록시알킬, 옥소(즉, 카르보닐), 카르복실, 포르밀, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카르보닐, 티오, 머캅토, 머캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐,

또는 알콕시카르보닐아미노; 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카르보닐, 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아랄킬아미노카르보닐, 아미도, 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 이미노, 카르바미도, 카르바밀, 티오우레이도, 티오시아네이토, 술포아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 또는 머캅토알콕시를 포함한다. 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 시클로알킬, 시클릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로시클릴의 추가의 적당한 치환기는, 제한없이, 할로겐, CN, NO_2, OR^{11}, SR^{11}, $S(O)_2OR^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_2퍼플루오로알킬, C_1-C_2 퍼플루오로알콕시, 1,2-메틸렌디옥시, (=O), (=S), (=NR^{11}), $C(O)OR^{11}$, $C(O)R^{11}R^{12}$, $OC(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(NR^{11}NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}R^{13}$, C(O)H, $C(O)R^{13}$, $NR^{11}C(O)R^{13}$, $Si(R^{11})_3$, $OSi(R^{11})$, $Si(OH)_2R^{11}$, $B(OH)_2$, $P(O)(OR^{11})_2$ $S(O)R^{13}$, 또는 $S(O)_2R^{13}$을 포함한다. 각각의 R^{11}은 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되는 수소, C_1-C_6 알킬이다. 각각의 R^{12}는 독립적으로 C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환되는 수소, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬이다. 각각의 R^{13}은 독립적으로 C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환되는 C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬이다. 각각의 R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 에서 각각의 C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 C_1-C_4 알킬은 할로겐, CN, C_1-C_4 알킬, OH, C_1-C_4 알콕시, COOH, $C(O)OC_1$-C_4 알킬, NH_2, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 C_1-C_4 디알킬아미노로 선택적으로 치환될 수 있다. 치환기는 또한 "전자 당김기"일 수 있다.

[0066] "전자 당김기"는 그것들이 부착되는 모이어티의 전자 밀도를 감소시키는 기들을 언급한다(치환기가 없는 모이어티의 밀도에 대해). 이러한 기들은, 예를 들어, F, Cl, Br, I, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, -SH, -C(O)H, -C(O)알킬, -C(O)O알킬, -C(O)OH, -C(O)Cl, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2NHOH$, $-NH_3$ 등을 포함한다.

[0067] "할로"는 플로린, 클로린, 브로민 또는 요오드를 언급한다.

[0068] "알킬술포닐"은 잔기 $-SO_2$시클로알킬, $-SO_2$치환된 시클로알킬, $-SO_2$알케닐, $-SO_2$치환된 알케닐, $-SO_2$알키닐, $-SO_2$치환된 알키닐을 포함하는 $-SO_2$알킬 및 $-SO_2$치환된 알킬 기를 언급하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0069] "N-히드록실술폰아미딜"은 $-S(O)_2NROH$를 언급하며, R은 H 또는 알킬이다.

[0070] "퍼할로알킬"은 알킬기를 언급하며, 탄화수소의 각각의 H는 F로 치환된다. 퍼할로기의 예는 $-CF_3$ 및 $-CF_2CF_3$를 포함한다.

[0071] "아릴"은 1고리, 2고리 또는 3고리 방향족 환을 의미한다. 아릴 기는 바람직하게는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 0-3개의 환상 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 환; O, N, 또는 S로부터 선택되는 0-3개의 환상 헤테로원자를 함유하는 2고리 9- 또는 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 환 시스템(9 또는 10개의 환상 원자를 가지는 환 시스템을 의미); 또는 O, N 또는 S로부터 선택되는 0-3개의 환상 헤테로원자를 함유하는 3고리 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 환 시스템(13 또는 14개의 환상 원자를 가지는 환 시스템을 의미)이다.

[0072] 라디칼의 기의 예는 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트랄린, 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 푸란, 벤지미다졸, 벤족사졸, 벤즈티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 포함한다.

[0073] "치환된 아릴"은 1 내지 3개의 치환기를 가지는 기를 언급한다. 예를 들어, 할로, 니트로, 시아노, 옥소, 아릴, 알콕시, 알킬, 아실, 아실아미노, 아미노, 히드록실, 카르복실, 카르복실알킬, 티올, 티오알킬, 헤테로시클릴, $-OS(O)_2$-알킬 등과 같은 1 내지 3개의 기로 치환되는 아릴 기는 치환된 아릴이다.

[0074] "알콕시"는 산소 원자 (-O-알킬)를 통하여 모구조와 연결되는 알킬기를 언급한다. 시클로알킬기가 산소 원자를 통해 모구조와 연결될 때, 기는 또한 시클로알콕시기로서 언급될 수 있다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이

소프로폭시, 시클로프로필옥시, 시클로헥실옥시 등을 포함한다. "퍼할로알콕시"는 잔기 $-O-CF_3$와 같이 산소를 통해 모구조에 부착되는 퍼할로알킬기를 의미한다.

[0075] "아릴옥시"는 산소 원자(-O-아릴)을 통해 모 구조에 연결되는 아릴기를 언급하며, 예로써, 잔기 페녹시, 나프톡시 등을 포함한다. "치환된 아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모구조에 연결되는 치환된 아릴기를 언급한다(-O-치환된 아릴).

[0076] "알킬술파닐"은 황 원자를 통해 모구조에 연결되는 알킬기(-S-알킬)를 언급하고, 잔기 -S-시클로알킬, -S-치환된 시클로알킬, -S-알케닐, -S-치환된 알케닐, -S-알키닐, -S-치환된 알키닐을 포함하는 -S-알킬 및 -S-치환된 알킬을 언급하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 시클로알킬 기는 황 원자를 통해 모구조에 연결될 때, 기는 또한 시클로알킬술파닐 기로서 언급될 수 있다. 예로써, 알킬술파닐은 $-S-CH(CH_3)$, $-S-CH_2CH_3$ 등을 포함한다.

[0077] "알킬술피닐"은 S(0) 모이어티를 통해 모구조에 연결되는 알킬 기를 언급하고 잔기 -S(0)시클로알킬, -S(0)치환된 시클로알킬, -S(0)알케닐, -S(0)치환된 알케닐, -S(0)알키닐, -S(0)치환된 알키닐를 포함하는 -S(0)알킬 및 -S(0)치환된 알킬 기를 언급하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 예로써, 알킬 술피닐은 잔기 $-S(O)CH(CH_3)$, $-S(O)CH_3$, -S(O)시클로펜탄 등을 포함한다.

[0078] "아릴술피닐"은 S(0) 모이어티를 통해 모구조에 연결되는 아릴기를 언급하며, 예로써, -S(O)Ph 잔기를 포함한다.

[0079] "디알킬아미노"는 $-NR_2$기를 언급하며 각각의 R은 알킬기이다. 디알킬아미노 기의 예는 $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CHa)_2$, 및 $N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$을 포함한다.

[0080] "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화학식 I, II, III 또는 IV 또는 다른 니트록실 도너와 같은 본원에 기재되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 언급하며, 분자가 염기성 작용기, 염산염, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 메실산염, 아세트산염, 말레이트, 독살레이트 등과 같은 유기 또는 무기 산의 염을 함유할 때, 염은 당업계에서 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도될 수 있고, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함한다. 예시적 염은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오드화물, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 에시드 포스페이트, 락테이트, 살리실레이트, 에시드 시트레이트, 타르타르산염, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 베실레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 및 p-톨루엔술포네이트 염을 포함한다. 따라서, 염은 카르복실산 작용기와 같은 산성 작용기 및 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기 염기를 가지는 본원에 개시된 어떤 하나의 화학식의 화합물로부터 제조될 수 있다. 적당한 염기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 수산화물; 비치환 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민과 같은 암모니아, 및 유기아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민과 같은 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-저급 알킬 아민), N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민과 같은 N,N-디-저급 알킬-N-(히드록시 저급 알킬)-아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 포함한다. 염은 또한 아미노 작용기와 같은 염기성 작용기를 가지는 본원에 개시된 화학식 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 중 어떤 하나의 화합물로부터 제조될 수 있다. 적당한 산은 황산수소, 시트르산, 아세트산, 염산(HCl), 브롬산(HBr), 요오드산(HI), 질산, 인산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔술폰산을 포함한다.

[0081] 달리 명확하게 나타나지 않는다면, 본원에 사용되는 바와 같은 "환자"는 인간에 제한하지 않고 포유동물을 의미한다.

[0082] 용어 "유효한 양"은 그것의 효능 및 독성의 변수 뿐 아니라 실행 전문가의 지식에 기초하여 주어진 치료 형태에서 유효하게 되도록 조합하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 이러한 양을 의미한다. 당업계에

서 이해되는 바와 같이, 유효한 양은 하나 이상의 투약이 될 수 있다.

[0083] 본원에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 임상적 결과를 포함하는 유익한 또는 원하는 결과를 얻기위한 접근이다. 본 발명의 목적을 위한, 유익한 또는 원하는 결과는 이에 제한되는 것은 아니지만, 질병 또는 질환의 중증도를 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 저해 및/또는 억제하거나 질병 또는 질환과 관련되는 증상의 수 및/또는 중증도를 감소시키는 것과 같은 이러한 질병 또는 질환의 중증도를 감소시키고, 질병 또는 질환을 겪고 있는 환자들의 삶의 질을 증가시키고, 질병 또는 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 약제의 투약을 감소시키고, 질병 또는 질환에 걸린 환자에서 다른 약제의 효과를 향상시키고, 질병 또는 질환을 가지는 환자의 생존을 연장하는 것을 포함한다. 질병 또는 질환은 심혈관 질병 또는 질환일 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 관상동맥 폐쇄, 관상동맥질환(CAD), 앙기나, 심장발작, 심근경색, 고혈압, 허혈성 심근증 및 경색, 이완성 심부전, 폐울혈, 폐부종, 심장섬유증, 판막심장병, 심낭질환, 순환울혈상태, 말초혈관 부종, 복수, 샤가스병, 심실비대, 심장판막질환, 이에 제한되는 것은 아니지만, 급성 울혈성 심부전 및 급성 대상부전 심부전을 포함하는 심부전을 포함한다. 본원의 방법에 의해 완화될 수 있는 관련 증상은 숨가쁨, 피로, 부은 발목 또는 다리, 앙기나, 식욕감퇴, 체중증가 또는 감소, 앞서 언급한 질병 또는 장애와 관련된 것을 포함한다.

[0084] 본원에 사용되는 바와 같은, "예방하는"은 질환 또는 질병을 가지고 있지는 않지만, 질환 또는 질병의 진행의 위험에 있는 환자의 질환 또는 질병의 진행의 개연성을 감소시키는 것을 언급한다.

[0085] "위험에 있는" 환자는 검출가능한 질병 또는 질환을 가질 수도 또는 가지지 않을 수도 있고, 본원에 기재된 치료 방법 이전의 검출가능한 질병 또는 질환을 나타낼 수도 나타내지 않을 수도 있다. "위험에 있는"은 질병 또는 질환의 진행과 관련되는 검출가능한 변수이며 당업계에 공지되어 있는 하나 이상의 위험 인자를 가지는 환자를 의미한다. 하나 이상의 이들 위험 인자를 가지는 환자는 이들 위험 인자(들)가 없는 환자보다 질병 또는 질환을 진행할 개연성이 더 크다.

[0086] "니트록실"은 HNO 종을 언급한다.

[0087] 본원에 사용되는 바와 같은, 화합물은 생리적 조건하에서 니트록실을 공여한다면 "니트록실 도너"이다. 본원에 사용되는 바와 같은, 본 발명의 니트록실 도너는 또 다르게는 "화합물"로서 언급될 수도 있다. 바람직하게는, 니트록실 도너는 생체내에서 유효한 양의 니트록실을 공여할 수 있고 치료적 효과를 이루는데 필요한 양으로 환자에 의해 견뎌지는 화합물을 나타내는 안전 프로필을 가진다. 당업자는 특정 화합물을 투여하는 안전성과 환자를 살리기 위한 투약량을 결정할 수 있다. 당업자는 또한 생리적 조건하에서 HNO를 방출하는지 여부를 평가함으로써 화합물이 니트록실 도너인지 여부를 결정할 수 있다. 화합물은 통상적인 실험으로 니트록실 공여를 위해 용이하게 시험된다. 비록 니트록실이 공여되는지 여부를 직접적으로 평가하는 것이 비현실적이라고 하더라도, 몇몇의 시험은 화합물이 니트록실을 공여하는지 여부를 결정하기 위해 받아들여진다. 예를 들어, 관심의 화합물은 밀봉된 용기 내 용액, 예를 들어, 수 중에 두어질 수 있다. 결합해제를 위한 충분한 시간, 예로써, 몇 분 내지 몇 시간이 경과된 후, 헤드스페이스 기체는 회수되고 그것의 조성물을 결정하기 위해, 예로써, 크로마토그래피 및/또는 질량분석으로 분석된다. 기체 N_2O가 형성되면(HNO 이합체화로 발생됨), 시험은 니트록실 공여에 양성이며 화합물은 니트록실 도너이다. 니트록실 공여능의 수준은 화합물의 이론적 최대치의 백분율로서 표현될 수 있다. "니트록실의 상당한 수준"을 공여하는 화합물은 니트록실의 이론적 최대값의 40% 또는 50% 이상을 공여하는 화합물을 의도한다. 한 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 60% 이상을 공여한다. 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 70% 이상을 공여한다. 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 80% 이상을 공여한다. 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 90% 이상을 공여한다. 이제 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 약 70% 내지 약 90%를 공여한다. 또 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 약 85% 내지 약 95%를 공여한다. 또 다른 변화에서, 본원에 사용을 위한 화합물은 니트록실의 이론적 최대량의 약 90% 내지 약 95%를 공여한다. 니트록실의 이론적 양의 40% 이하 또는 50% 이하를 공여하는 화합물도 니트록실 도너이며 본원에 개시되는 발명에 사용될 수 있다. 니트록실의 이론적 양의 50% 이하를 공여하는 화합물은 기재된 방법으로 사용될 수 있고, 상당한 수준의 니트록실을 주는 화합물과 비교하여 더 높은 투약 수준을 요구할 수 있다. 니트록실 공여는 또한 메트미오글로빈(Mb^{3+})과 비교하여 시험 화합물을 노출시킴으로써 검출될 수 있다. 니트록실은 Mb^{3+}와 반응하여 자외선/가시광선 스펙트럼 또는 전자 상자성 자기공명(EPR)에서 변화로 검출될 수 있는 Mb^{2+}-NO 착화합물을 형성한다. Mb^{2+}-NO 착화합물은

약 2의 g-값 주변으로 집중되는 EPR 신호를 가진다. 반면에, 일산화질소는 Mb^{3+}와 반응하여 EPR 침묵인 Mb^{3+}-NO 착화합물을 형성한다. 따라서, 후보자 화합물이 Mb^{3+}와 반응하여 자외선/가시광선 또는 EPR과 같은 통상의 방법으로 검출가능한 복합체를 형성한다면, 시험은 니트록실 공여에 양성이다. 니트록실 공여를 위한 시험은 생리적으로 적절한 pH에서 수행될 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 "양성 근수축제"는 심근수축기능에서 증가를 야기하는 약제이다. 이러한 약제는 베타-아드레날린 수용체 작용제, 포스포디에스트라제 활성의 억제제 및 칼슘-증강제를 포함한다. 베타-아드레날린성 수용체 작용제는, 다른 것들 사이에서, 도파민, 도부타민, 터부탈린 및 이소프로테레놀을 포함한다. 이러한 화합물의 유사체 및 유도체가 또한 의도된다. 예를 들어, 미국 특허 4,663,351호는 경구적으로 투여될 수 있는 도부타민 프로드러그를 기재한다. 당업자는 화합물이 양성 근수축제 효과 및 추가의 베타-작용 화합물을 야기할 수 있다면 결정할 수 있다. 특정 구체예에서, 베타-수용체 작용제는 베타-1 수용체에 선택적이다. 그러나, 다른 구체예에서, 베타-작용제는 베타-2 수용체에 선택적이고, 어떤 특정 수용체에 선택적이지 않다.

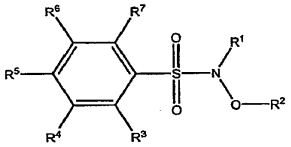
[0089] "니트록실 치료제에 반응하는" 질병 또는 질환은 본원에 정의되는 용어와 같은 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 생리적 조건하에서 유효한 양의 니트록실을 주는 화합물의 투여에서 어떤 질병 또는 질환을 의도한다. 니트록실 도너의 투여시 억제 또는 감소되는 질병 또는 질환의 증상은 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환이다. 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 비-제한적 예는 관상동맥 폐쇄, 관상동맥질환(CAD), 앙기나, 심장발작, 심근경색, 고혈압, 허혈성 심근증 및 경색, 이완성 심부전, 폐울혈, 폐부종, 심장섬유증, 판막심장병, 심낭질환, 순환울혈상태, 말초혈관 부종, 복수, 샤가스병, 심실비대, 심장판막질환, 이에 제한되는 것은 아니지만, 급성 울혈성 심부전 및 급성 대상부전 심부전을 포함하는 심부전을 포함한다. 다른 심혈관질병 및 질환은 또한, 허혈/재관류 손상을 포함하는 질병 또는 질환이다.

[0090] *N-히드록시술폰아미드 화합물*

[0091] 본 발명 및 본원에 기재되는 방법에서 사용을 위한 본 화합물은 생리적 조건 하에서 니트록실을 공여하는 N-히드록시술폰아미드를 포함한다. 바람직하게는, 화합물은 생리적 조건하에서 우세하게 니트록실을 공여하며, 일산화질소보다 더 많은 니트록실을 공여하는 생리적 조건하에서 니트록실과 일산화질소를 공여하는 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 본원에서 사용을 위한 화합물은 생리적 조건하에서 상당한 수준의 산화질소를 공여하지 않는다. 가장 바람직하게는, 본원에서 사용을 위한 화합물은 생리적 조건하에서 니트록실의 상당한 수준을 공여한다.

[0092] 한 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함한다:

[0093] (화학식 I)



[0094]

[0095] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 또는 아릴술피닐이고, 단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; (2) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 할로 이외의 것이고; (3) R^3, R^4, R^6 및 R^7이 H일 때, R^5는 할로, 니트로, 시아노, 알킬 또는 알콕시 이외의 것이고; (4) R^3 또는 R^7 중의 하나가 할로이고, 할로가 아닌 R^3 및 R^7은 H이고 R^4 또는 R^6 중의 하나는 할로이고 할로가 아닌 R^4 또는 R^6는 H일 때, R^5는 할로 이외의 것이고; (5) R^3, R^7 및 R^5가 H이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 N-히드록시술폰아미딜, 퍼할로알킬 또는 니트로 이외의 것이고; (6) R^4, R^5 및 R^6가 H일 때, R^3 및 R^7 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 니트로 또는 알킬 이외의 것이고; (7) R^3 및 R^7이 H일 때, R^5는 니트로이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^4

또는 R^6는 할로 이외의 것이고; (8) R^4 및 R^6가 니트로이고 R^3 및 R^7은 H일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이고; (9) R^4 및 R^6가 H이고 R^3 및 R^7은 알킬일 때, R^5는 알킬 이외의 것이고; (10) R^3 및 R^7이 H이고 R^4 및 R^6는 니트로일 때, R^5는 디알킬아미노 이외의 것이다.

[0096] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 I이며, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 상기 정의한 바와 같고, 단, (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; (2) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F 이외의 것이고; (3) R^3, R^4, R^6 및 R^7이 H 일 때, R^5는 F, Cl, Br, I, NO_2, CN, CH_3 또는 OCH_3 이외의 것이고; (4) R^3 또는 R^7 중의 하나는 Cl이고, Cl이 아닌 R^3 또는 R^7은 H이고 R^4 또는 R^6 중의 하나는 Cl이고 Cl이 아닌 R^4 또는 R^6는 H일 때, R^5는 Cl 이외의 것이고; (5) R^3, R^7 및 R^5는 H이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 SO_2NHOH, CF_3 또는 NO_2 이외의 것이고; (6) R^4, R^5 및 R^6가 H이고 R^3 및 R^7 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 NO_2 또는 CH_3 이외의 것이고; (7) R^3 및 R^7이 H일 때, R^5는 NO_2이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 Cl이외의 것이고; (8) R^4 및 R^6는 니트로이고 R^3 및 R^7은 H일 때, R^5는 C_1-C_5 디알킬아미노 이외의 것이고; (9) R^4 및 R^6가 H일 이고 R^3 및 R^7은 알킬일 때, R^5는 CH_3 이외의 것이고; (10) R^3 및 R^7가 H이고 R^4 및 R^6는 니트로일 때, R^5는 C_1-C_5 디알킬아미노 이외의 것이다.

[0097] 다른 구체예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물이며, R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴이고; R^4, R^5 및 R^6는 독립적으로 H, 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 또는 아릴술피닐이고; R^3 및 R^7 중 적어도 하나는 전자 당김기 또는 술포닐 모이어티에 입체장애를 주는 기이고, 단: (1) R^3 또는 R^7 중의 하나가 할로이고 할로가 아닌 R^3 또는 R^7은 H이고 R^4 또는 R^6 중의 하나는 할로이고 할로가 아닌 R^4 또는 R^6는 H일 때, R^5는 할로 이외의 것이고 (2) R^4, R^5 및 R^6가 H이고 R^3 및 R^7 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 니트로 또는 알킬 이외의 것이다. 한 변형에서, R^3 또는 R^7 중 적어도 하나는 전자 당김기이다. 다른 변형에서, R^3과 R^7은 둘 다 전자 당김기이다. 다른 변형에서, R^3 또는 R^7 중 적어도 하나는 화합물 I의 술포닐 모이어티를 입체적으로 방해하는 기이다. 한 변형에서, R^3 또는 R^7 중 적어도 하나는 *i*-프로필 또는 t-부틸과 같은 분지 알킬기이다. 다른 변형에서, 기들이 둘 다 이소프로필일 때 또는 하나의 기는 에틸이고 나머지는 sec-부틸일 때와 같이, R^3과 R^7은 둘 다 알킬기이며, 단, 알킬기 중 하나는 분지 알킬기이다. 한 변형에서, R^3 및 R^7 중의 하나는 전자당김기이고, 전자 당김기가 아닌 R^3 또는 R^7은 알킬기이고, 이는 이소프로필과 같은 분지 알킬기일 수 있다.

[0098] 또한 화학식 I의 화합물이 포함되며, R^1은 H이고; R^2는 H, 벤질 또는 테트라히드로피란-2-일이고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 H, Cl, F, I, Br, SO_2CH_3, SO_2NHOH, CF_3, NO_2, 페닐, CN, OCH_3, OCF_3, t-Bu, O-*i*Pr, 4-니트로페닐옥시(OPh_4-NO_2), 프로판-2-티일($SCH(CH_3)_2$), 프로판-2-술피닐($S(O)CH(CH_3)_2$), 모르폴리노, N-메틸-피페라지노, 디메틸아미노, 피페리디노, 시클로헥실옥시, 시클로펜틸술파닐, 페닐술파닐 및 페닐술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; (2) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이외의 것이고; (3) R^3, R^4, R^6 및 R^7이 H일 때, R^5는 F, Cl, Br, I, NO_2, CN 또는 OCH_3 이외의 것이고; (4) R^3 또는 R^7 중의 하나가 Cl이고 Cl이 아닌 R^3 또는 R^7은 H이고 R^4 또는 R^6 중의 하나는 Cl이고 Cl이 아닌 R^4 또는 R^6 중의 하나는 H일 때, R^5는 Cl이외의 것이고; (5) R^3, R^7 및 R^5이 H이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H이고 H가 아닌 R^4 또는 R^6는 H일 때, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 SO_2NHOH, CF_3 또는 NO_2이외의 것이고; (6) R^4, R^5 및

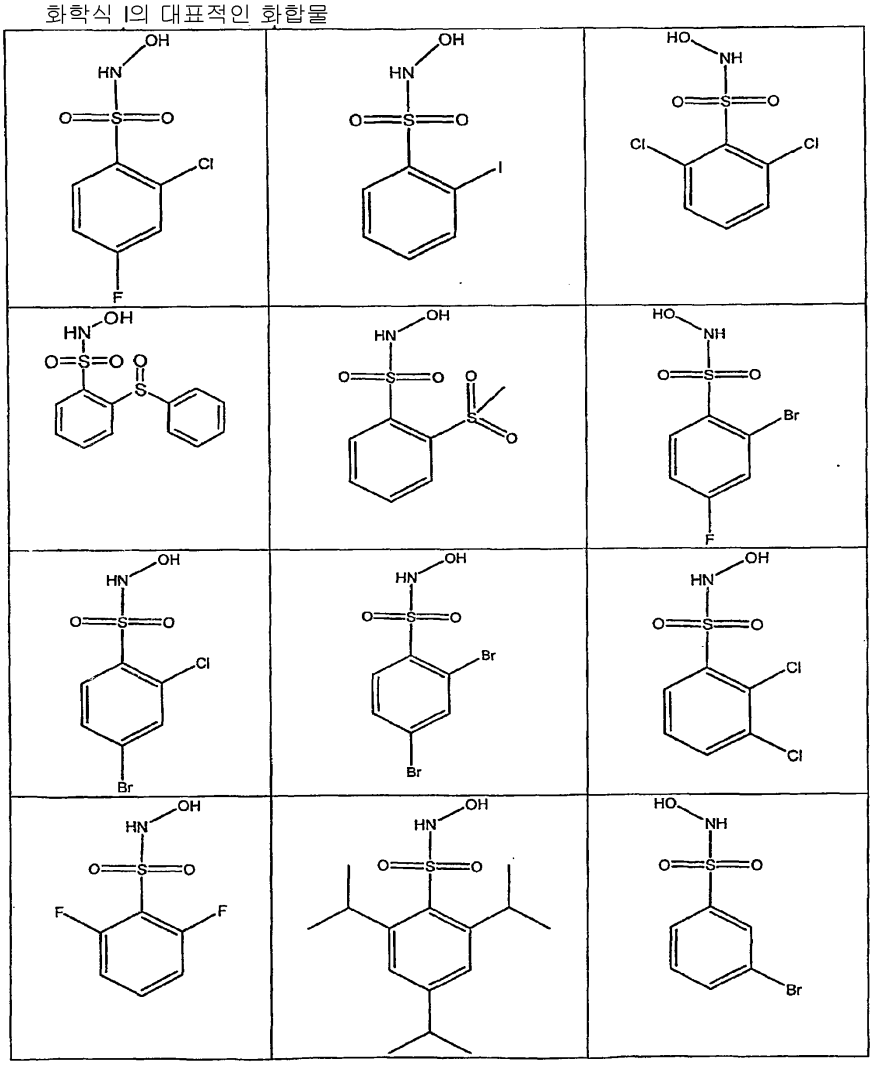
R^6가 H일 때 R^3 및 R^7 중의 하나는 H이고, H가 아닌 R^3 또는 R^7은 NO_2이외의 것이고; (7) R^3 및 R^7이 H이고, R^5는 NO_2이고 R^4 및 R^6 중의 하나는 H일 때, H가 아닌 R^4 또는 R^6는 Cl 이외의 것이다.

[0099] 화학식 I에 기재된 어떤 변형에 대해, 화학식 I의 변형이 포함되며, R^1은 H이고 R^2는 H, 벤질 또는 테트라히드로피란-2-일이다. 한 변형에서, 화합물은 화학식 I의 화합물이며, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 두 개는 화합물 I의 화합물과 같은 할로이며, R^5는 할로(예로써, F 또는 Br)이고 R^3 및 R^7 중의 하나는 할로(예로써, Br 또는 Cl)이고 또는 R^3과 R^7 둘 다 또는 R^3과 R^4 둘 다는 할로이고(예로써, 둘 다 Cl 또는 둘 다 F이거나 하나가 Cl이고 하나는 F일 때), 남은 치환기는 상기 변형에 기재된 바와 같다. 한 변형에서, 화합물은 R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 -S(O)O알킬이며, 예컨대 R^3 또는 R^7 중의 하나가 $-S(O)OCH_3$인 화학식 I의 화합물이다. 한 변형에서, 화합물은 R^3가 CF_3일 때 또는 R^3 및 R^5가 CF_3일 때와 같이 R^3, R^5 및 R^7 중 적어도 하나는 퍼할로알킬인 화학식 I이다. 한 변형에서, 화합물은 R^5가 CF_3이고 R^3가 NO_2 또는 Cl일 때와 같이, R^5는 CF_3이고 R^3 및 R^7 중 적어도 하나는 H이외의 것인 화학식 I이다. 한 변형에서, 화합물은 화학식 I이며, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 아릴기이며, 예컨대 R^3 및 R^7 중 적어도 하나는 페닐과 같은 아릴기이다. 한 변형에서, 화합물은 R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 헤테로시클릴 기이며, 예컨대 R^3, R^5 및 R^7 중 적어도 하나는 헤테로시클릴 기 또는 치환된 헤테로고리기, 예컨대 모르폴리노, N-메틸, 피페리지노 및 피페리디노인 화학식 I이다. 한 변형에서, 화합물은 R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 시클로알콕시 또는 시클로알킬술파닐기이며, 예컨대 R^3, R^5 및 R^7 중 적어도 하나가 시클로헥실옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실술파닐 또는 시클로펜틸술파닐기인 화학식 I이다. 한 변형에서, 화합물은 R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 아릴술파닐 또는 알릴술피닐기이며, 예컨대 R^3, R^5 및 R^7 중 적어도 하나가 페닐술파닐 또는 페닐술피닐기인 화학식 I이다.

[0100] 화학식 I의 대표적인 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 표 1에 열거된 화합물을 포함한다.

[0101] [표 1a]

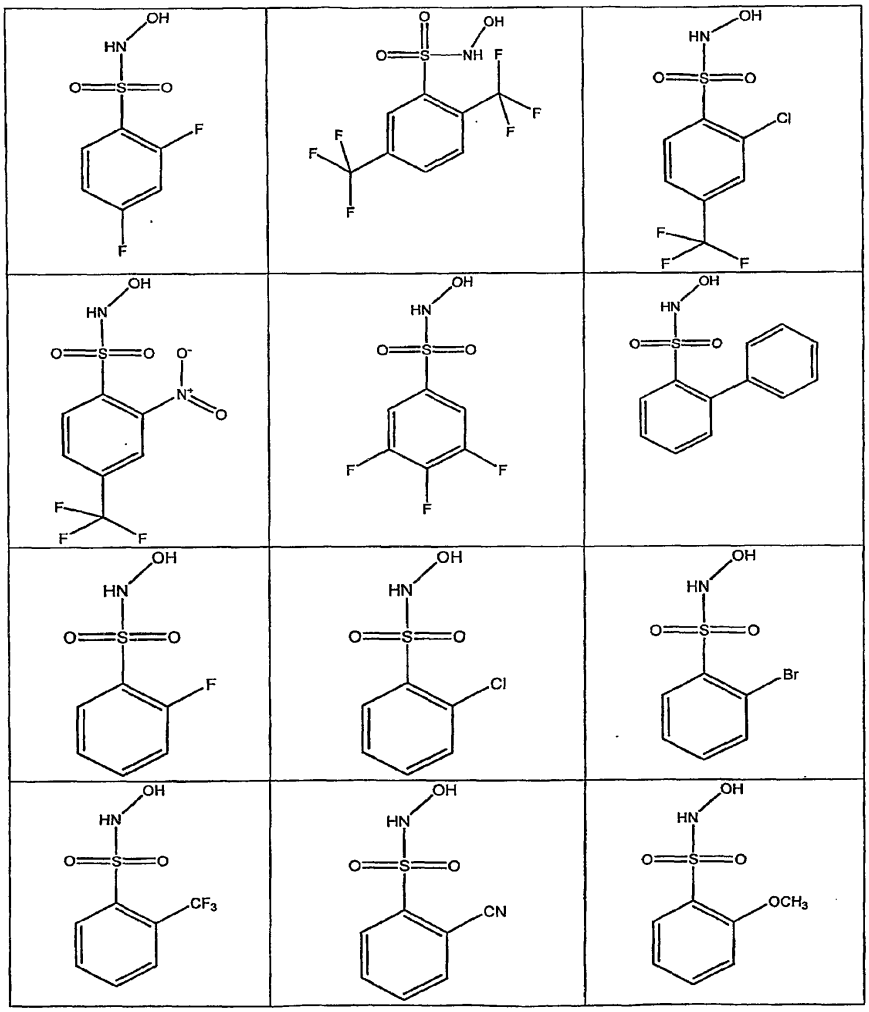
화학식 I의 대표적인 화합물



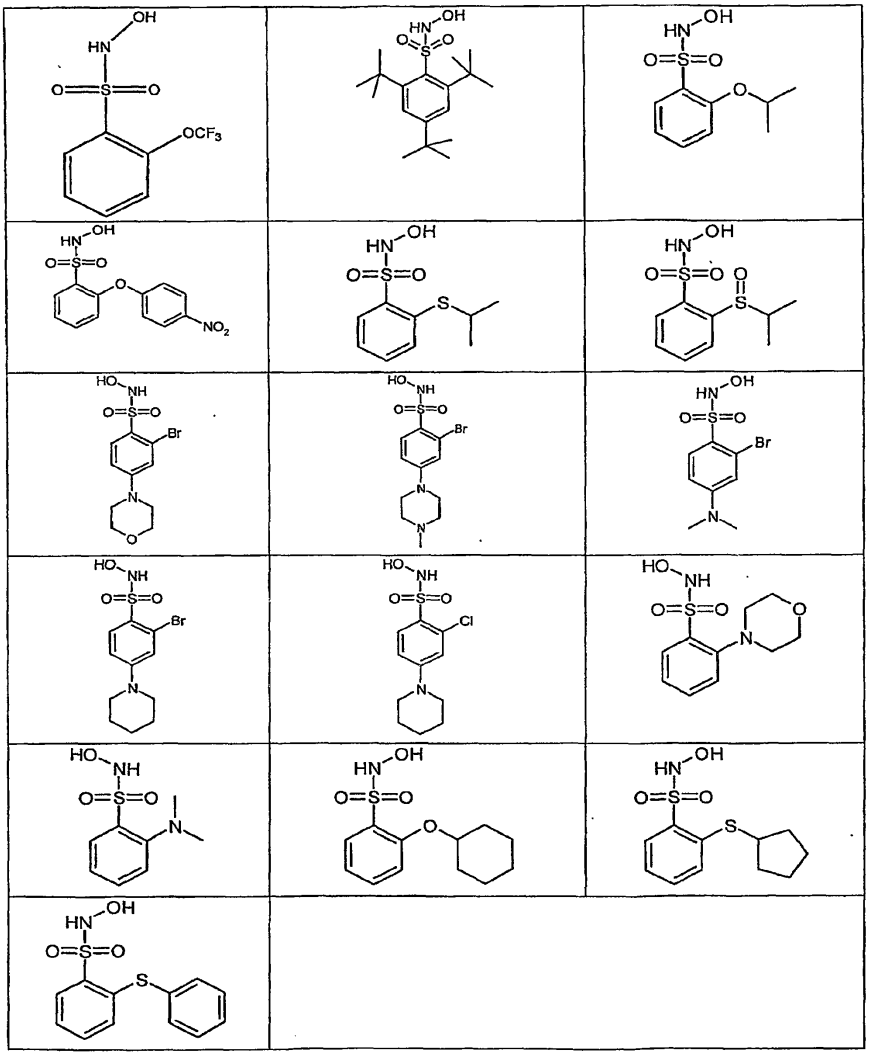
[0102]

[0103] [표 1b]

[0104]



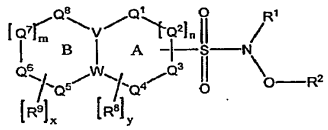
[0105] [표 1c]



[0106]

[0107] 한 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 화학식 II의 화합물이며:

[0108] (화학식 II)



[0109]

[0110] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴이고; m 및 n은 독립적으로 0 내지 1의 정수이고; x는 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 3의 정수이고; A는 a 및 a' 위치에서 탄소 원자와 함께 환 A를 형성하는 환 모이어티 Q^1, Q^2, Q^3 및 Q^4를 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; B는 a 및 a'위치에서 탄소와 함께 환 B를 형성하는 환 모이어티 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8을 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 독립적으로 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단, (1) 환 A 및 B가 나프탈렌일 때, x는 1 내지 3의 정수이거나 y는 2 내지 4의 정수이고 또는 R^8은 Cl이외의 것이고 또는 (2) Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; 각각의 R^8 및 R^9는 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤

테로시클로알킬, 디알킬아미노, NH_2, OH, C(O)OH, C(O)O알킬, NHC(O)알킬C(O)OH, $C(O)NH_2$, NHC(O)알킬C(O)알킬, NHC(O)알케닐C(O)OH, $NHC(O)NH_2$, O알킬C(O)O알킬, NHC(O)알킬, $C(=N-OH)NH_2$, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐, 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{10}은 H, 알킬, 아실, 또는 술포닐이다.

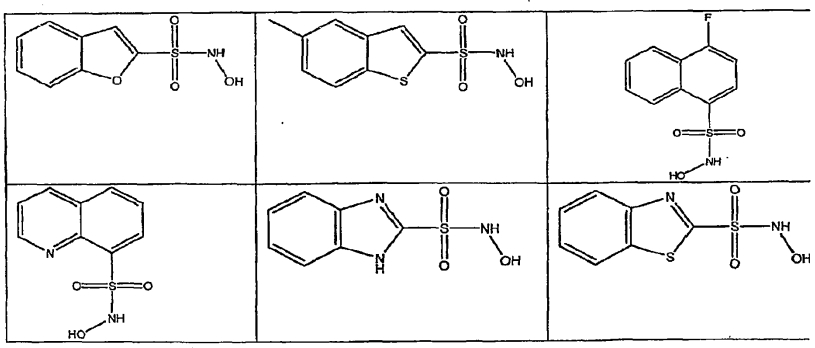
[0111] 한 변형에서, 화합물은 화학식 II이며, 각각의 R^8 및 R^9는 Cl, F, I, Br, SO_2CH_3, SO_2NHOH, CF_3, CH_3, NO_2, 페닐, CN, OCH_3, OCF_3, t-Bu, O-*i*Pr, 4-니트로페닐옥시(OPh_4-NO_2), 프로판-2-티일($SCH(CH_3)_2$), 프로판-2-술피닐($S(O)CH(CH_3)_2$), 모르폴리노, N-메틸-피페라지노, 디메틸아미노, 피페리디노, 시클로헥실옥시, 시클로펜틸술파닐, 페닐술파닐 및 페닐술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이고, 단, 환 A 및 B가 나프탈렌을 형성할 때, x는 1 내지 3의 정수이고 또는 y는 2 내지 4의 정수이다.

[0112] 화학식 II에 대해 기재된 어떤 변형에 대해, 화학식 II의 변형이 포함되며, R^1은 H이고 R^2는 H, 벤질 또는 테트라히드로피란-2-일이다. 한 변형에서, A 및 B는 벤조푸란 또는 벤조티오펜 또는 벤조이미다졸 또는 N-알킬벤조이미다졸 (예로써, N-메틸벤조이미다졸) 또는 N-아실벤조이미다졸(예로써, $N-C(O)CH_3$벤조이미다졸) 또는 벤조티아졸 또는 벤조옥사졸을 형성한다. 한 변형에서, A 및 B는 벤조푸란이다. 한 변형에서, A 및 B는 벤조푸란을 형성하고 x 및 y 는 0이다. 한 변화에서, A 및 B는 벤조티오펜을 형성한다. 한 변형에서, A 및 B는 벤조티오펜을 형성하며, y는 0이고 x는 1이다. 한 변형에서, A 및 B는 나프틸을 형성하고, x는 0이고, y는 1이며, R^8은 할로기이다. 한 변형에서, 환 A 및 B가 퀴놀린을 형성하고 환 B가 질소 함유 환을 형성할 때와 같이, 환 A는 페닐이고 환 B는 헤테로아릴기이다. 본 발명은 또한 화학식 II의 어떤 변형에 따르는 화합물을 포함하며, y는 0이고, x는 1이고 R^9는 할로, 알킬 또는 퍼할로알킬기이다. 본 발명은 또한 화학식 II에 대한 어떤 변형에 따르는 화합물을 포함하며, x는 2이고, y는 0이다.

[0113] 화학식 II의 대표적인 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 표 2에 열거되는 화합물을 포함한다.

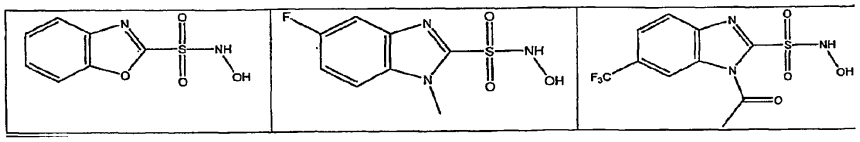
[0114] [표 2a]

화학식 II의 대표적인 화합물



[0115]

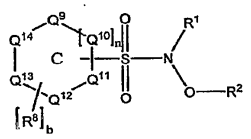
[0116] [표 2b]



[0117]

[0118] 다른 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 화학식 III의 화합물이다:

[0119] (화학식 III)



[0120]

[0121] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴이고; n은 0 내지 1의 정수이고; b는 0 내지 4의 정수이고; C는 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 환 모이어티 Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 를 함유하는 헤테로방향족 환이고, 단, Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14} 중 적어도 하나는 N, NR^{10}, O 또는 S이고; 각각의 R^8은 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, NH_2, OH, C(O)OH, C(O)O알킬, NHC(O)알킬C(O)OH, $C(O)NH_2$, NHC(O)알킬C(O)알킬, NHC(O)알케닐C(O)OH, $NHC(O)NH_2$, O알킬C(O)O알킬, NHC(O)알킬, $C(=N\text{-}OH)NH_2$, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐, 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이다.

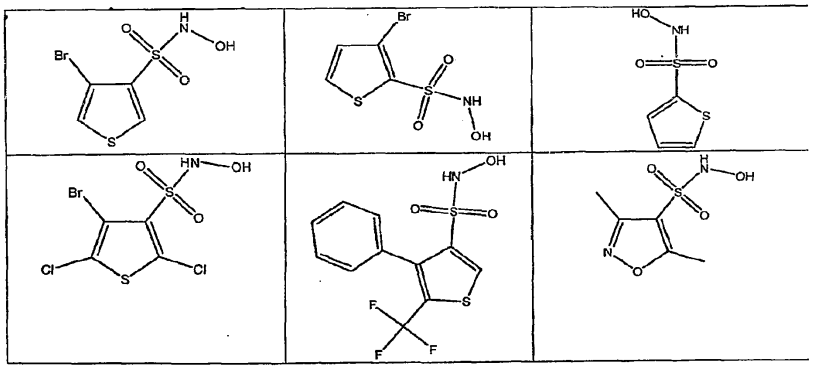
[0122] 한 변형에서, 화합물은 화학식 III이고 각각의 R^8은 Cl, F, I, Br, SO_2CH_3, SO_2NHOH, CF_3, CH_3, NO_2, 페닐, CN, OCH_3, OCF_3. *t*-Bu, O-*i*Pr, 4-니트로페닐옥시(OPh4-NO_2), 프로판-2-티일($SCH(CH_3)_2$), 프로판-2-술피닐($S(O)CH(CH_3)_2$), 모르폴리노, N-메틸-피페라지노, 디메틸아미노, 피페리디노, 시클로헥실옥시, 시클로펜틸술파닐, 페닐술파닐 및 페닐술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 다른 변형에서, 화합물은 화학식 III이고 각각의 R^8은 F, Br, Cl, CF_3, 페닐, 메틸, SO_2NHOH, 모르폴리노, 피페리디노, 4-메틸-피페라지노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0123] 화학식 III에 대해 기재되는 어떤 변형에 대해, 화학식 III의 변형이 포함되며, R^1은 H이고 R^2는 H, 벤질 또는 테트라히드로피란-2-일이다. 한 변형에서, n은 0이고, C는 티오펜 또는 이속사졸 또는 피라졸 또는 피롤 또는 이미다졸 또는 푸란 또는 티아졸 또는 트리아졸 또는 N-메틸이미다졸 또는 티아디아졸이다. 다른 변형에서, n은 0이고, C는 티오펜 또는 이속사졸 또는 피라졸 또는 피롤 또는 이미다졸 또는 푸란 또는 티아졸 또는 트리아졸 또는 N-메틸이미다졸 또는 티아디아졸이고 (1) b는 1이고 R^8은 할로(예로써, Cl 또는 Br), 니트로, 알킬(예로써, 메틸), 시아노이고 또는 (2) b는 2이고 각각의 R^8은 할로기이다. 한 변형에서, n은 1이고 C는 피리미딘 또는 피라진 또는 피리딘이다. 한 변형에서, n은 1이고 C는 피리미딘 또는 피라진 또는 피리딘이고 b는 0 또는 1이고, b가 1이라면 R^8은 할로 또는 헤테로시클릴이다. 한 변형에서, n은 1이고 C는 피리미딘 또는 피라진 또는 피리딘이고, b는 1이고, R^8은 클로로 또는 모르폴리노 또는 피페리디노 또는 N-메틸피페리지노이다. 한 변형에서, C는 티오펜이고 b는 1이다. 한 변형에서, C는 티오펜이고, b는 1이고, R^8은 할로이다. 한 변형에서, C는 티오펜이고 b는 0이다.

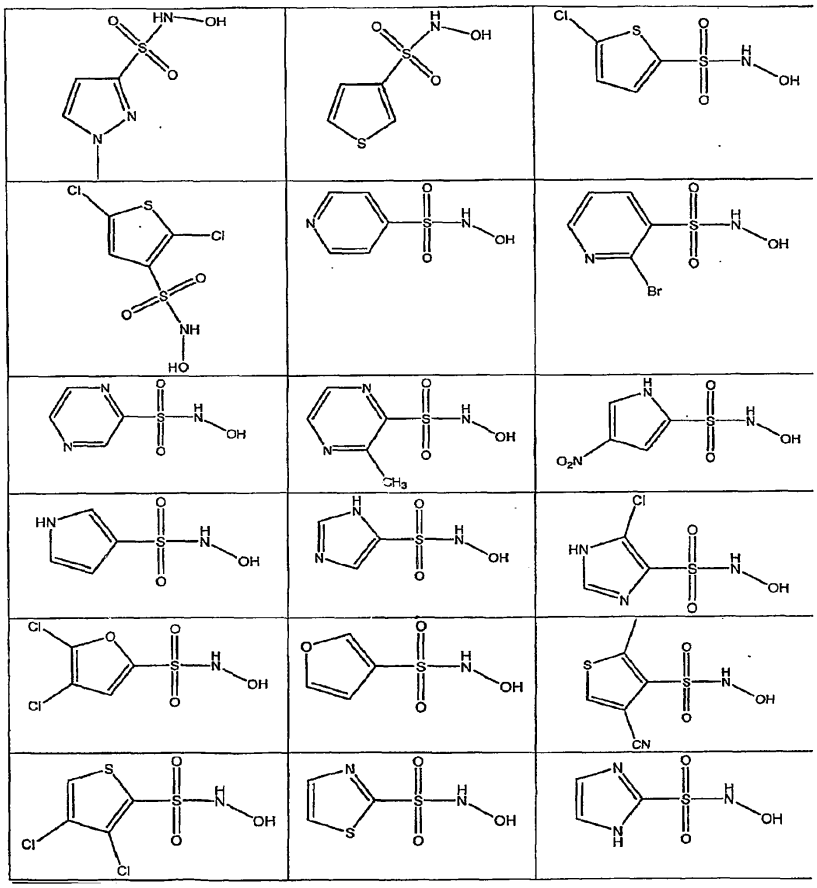
[0124] 화학식 III의 대표적인 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 표 3에 열거되는 화합물을 포함한다.

[0125] [표 3a]

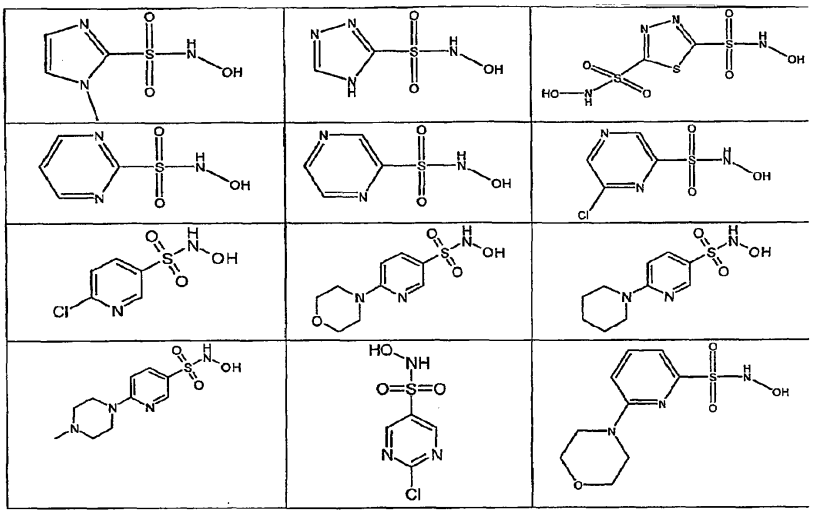
화학식 III의 대표적인 화합물

[0126] 

[0127] [표 3b]

[0128] 

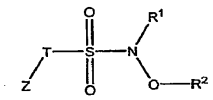
[0129] [표 3c]



[0130]

[0131] 한 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 화학식 IV이다:

[0132] (화학식 IV)



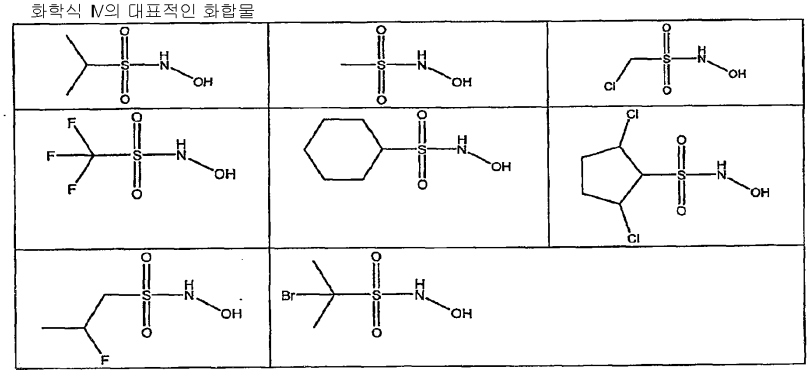
[0133]

[0134] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H, 아랄킬 또는 헤테로시클릴이고; T는 알킬 또는 치환된 알킬이고(시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬을 포함) Z는 전자당김기이다. 한 변형에서, T는 C_1 내지 C_6 분지 알킬, 예로써, 이소프로필, t-부틸 또는sec-부틸이다. 다른 변형에서, T는 C_1 내지 C_6 분지 알킬, 예로써, 이소프로필, t-부틸 또는 sec-부틸이고 Z는 F, Cl, Br, I, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, -SH, -C(O)H, -C(O)알킬, -C(O)O알킬, -C(O)OH, -C(O)Cl, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2NHOH$, $-NH_3$로 구성되는 군으로부터 선택된다. 화학식 IV에 대해 기재된 어떤 변형에 대해, R^1은 H이고 R^2는 H, 벤질 또는 테트라히드로피란-2-일이다.

[0135] 화학식 IV의 대표적인 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 표 4에 열거된 화합물을 포함한다.

[0136] [표 4]

화학식 IV의 대표적인 화합물



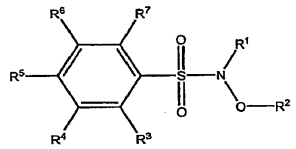
[0137]

[0138] *방법에서 사용을 위한 화합물*

[0139] 기재된 방법은 생리적 조건하에서 니트록실의 유효한 양을 공여하는 N-히드록시술폰아미드를 사용한다. 어떤 방법은 "N-히드록시술폰아미드 화합물" 하에서 상기 기재된 N-히드록시술폰아미드 화합물을 사용할 수 있다. 방법은 또한 생리적 조건 하에서 하기 화학식으로 기재되는 것을 포함하는 유효한 양의 니트록실을 공여하는 다른

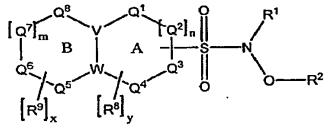
N-히드록시술폰아미드를 사용할 수 있다:

[0140] (화학식 I)



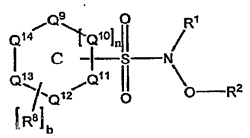
[0141]

[0142] (화학식 II)



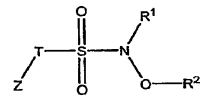
[0143]

[0144] (화학식 III)



[0145]

[0146] (화학식 IV)



[0147]

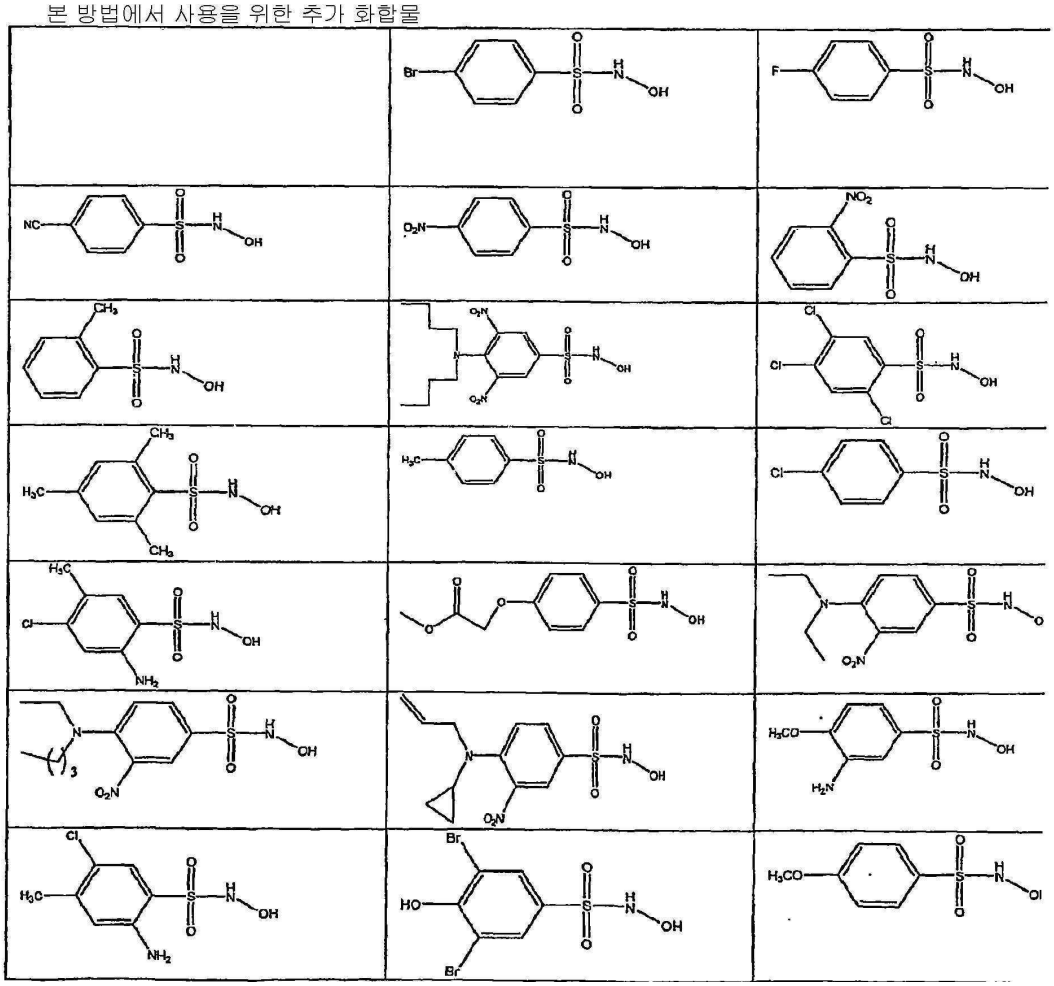
[0148] 상기식에서 R^1은 H이고; R^2는 H이고; m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; x 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; y는 0 내지 3의 정수이고; T는 알킬 또는 치환된 알킬이고; Z는 전자당김기이고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 H, 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단: (1) R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; 각각의 R^8 및 R^9는 할로, 알킬술포닐, N-히드록실술폰아미딜, 퍼할로알킬, 니트로, 아릴, 시아노, 알콕시, 퍼할로알콕시, 알킬, 치환된 아릴옥시, 알킬술파닐, 알킬술피닐, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 디알킬아미노, NH_2, OH, C(O)OH, C(O)O알킬, NHC(O)알킬C(O)OH, C(O)NH_2, NHC(O)알킬C(O)알킬, NHC(O)알케닐C(O)OH, NHC(O)NH_2, O알킬C(O)O알킬, NHC(O)알킬, C(=N-OH)NH_2, 시클로알콕시, 시클로알킬술파닐, 아릴술파닐, 및 아릴술피닐로 구성되는 군으로부터 선택되고; A는 a 및 a'에서 탄소와 함께 환 A를 형성하는 환 모이어티 Q^1, Q^2, Q^3 및 Q^4를 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; B는 a 및 a' 위치에서 탄소와 함께 환 B를 형성하는 환 모이어티 Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8을 함유하는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 환이고; Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7 및 Q^8은 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; C는 C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 환 모이어티 Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13} 및 Q^{14}를 함유하는 헤테로방향족 환이고; R^{10}은 H, 알킬, 아실 또는 술포닐이다.

[0149] 어떤 방법은 또한 표 1-4에 열거된 어떤 특이적 N-히드록시술폰아미드 화합물을 사용할 수 있다. 방법은 또한

표 5에 열거된 어떤 화합물을 사용할 수 있다. 표 5의 화합물은 문헌에 기재되었지만(예를 들어, Mincione, F.; Menabuoni, L.; Brigand, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, CT. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 및 Scozzafava, A.; Supuran, CT. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687 참조) 급성 울혈성 심부전 또는 허혈성/재관류 손상을 포함하는 심부전의 치료에서 사용과 같은 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에서 사용을 위해 제안되지 않았다. 니트록실을 공여하지만 니트록실의 상당한 수준을 공여하지 않는 화합물이 본 방법으로 사용될 수 있지만, 일반적으로 니트록실의 상당한 수준을 공여하는 화합물과 비교하여 동일한 생리적 효과를 생성하기 위해 더 높은 투약량을 필요로 할 것이다.

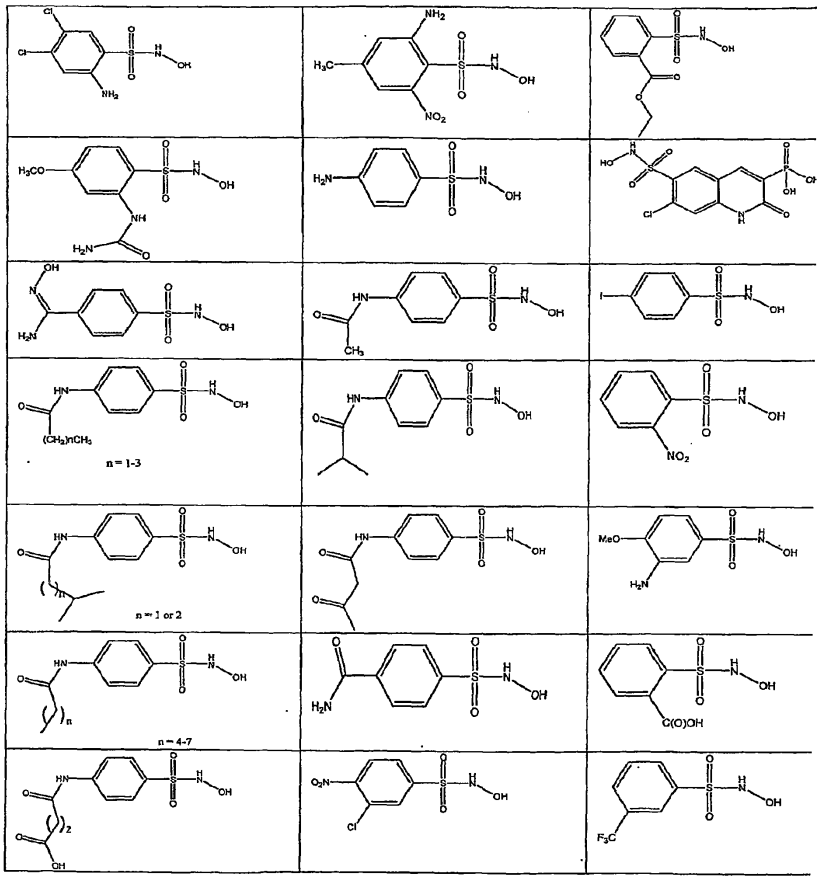
[0151] [표 5a]

본 방법에서 사용을 위한 추가 화합물



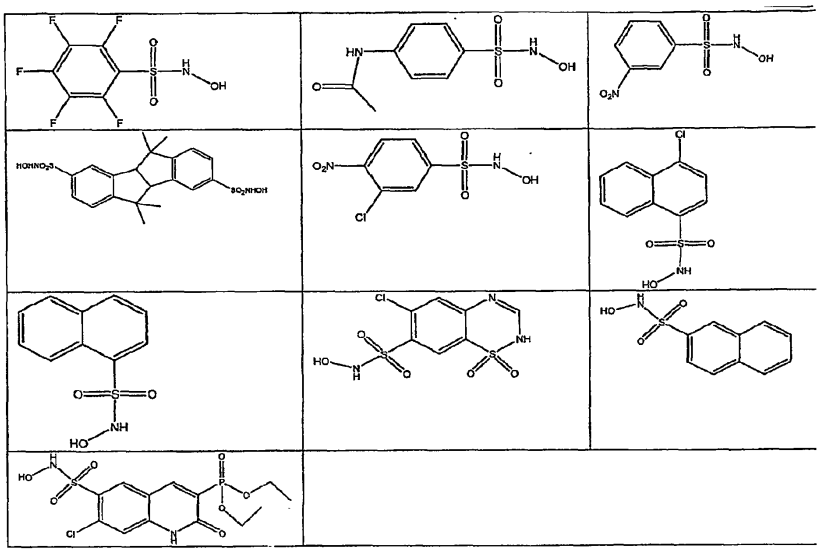
[0152]

[0153] [표 5b]



[0154]

[0155] [표 5c]



[0156]

[0157] 본원에 기재되는 방법으로 사용을 위한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 기타 화합물과 같은 본 발명의 어떤 화합물에 대해, 본 발명은 적용가능한 그것의 모든 염, 용매화합물, 수화물, 다형체 또는 프로드러그를 의도하고 포함한다. 이와 같이, 모든 염, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물, 다형체 및 프로드러그는 본 발명에 분명히 포함되며 각각의 염 및 모든 염, 용매화합물, 수화물, 다형체 또는 프로드러그가 구체적이고 개별적으로 열거된다면 동일물로서 본원에 기재된다.

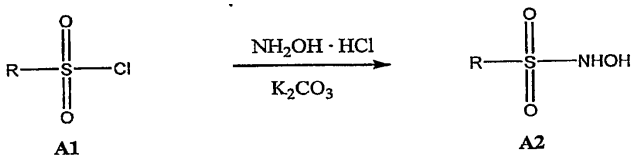
[0158] 입체중심의 존재에 기인하여 적용가능한 본원에 개시되는 모든 화합물에 대해, 화합물은 설명되거나 기재된 화합물의 모든 가능한 입체중심을 포함하는 것이 의도된다. 적어도 하나의 입체중심을 가지는 화합물을 포함하는 조성물이 또한 본 발명에 포함되며, 한 거울상이성질체의 과량의 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체

또는 부분입체이성질체 혼합물을 함유하는 라세미 혼합물 또는 혼합물들을 포함한다. 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 마치 각각 및 모든 이성질체 형태가 구체적이고 개별적으로 열거되는 것과 같은 동일물로서 본원에 특별히 포함된다. 본원의 화합물은 또한 연결(예를 들어, 탄소-탄소 결합)을 함유할 수 있고, 결합 회전은 특정 연결, 예를 들어, 환 또는 이중 결합의 존재로부터 초래되는 제한에 대하여 제한된다. 따라서, 모든 시스/트랜스 및 E/Z 이성질체는 또한 본 발명에 명백히 포함된다. 본원의 화합물은 또한 비록 단일 호변체 형태가 나타날 수 있다 할지라도, 예를 들어, 본 발명이 본원에 기재되는 화합물의 모든 호변체 형태를 명백히 포함하는 것과 같은 다중 호변체 형태로 나타날 수 있다. 또한 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 포함된다. 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 다른 생물학적 활성 화합물과 같이 25% 이하, 또는 15% 이하, 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하의 불순물 또는 1% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의미하며, 조성물이 실질적으로 순수한 단일 이성질체를 함유한다면 화합물의 다른 입체화학적 형태를 포함할 수 있다.

[0159] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 과정에 의해 반응식 A-C에 기재되는 일반 방법에 따라 제조될 수 있다. 반응을 위한 출발 물질은 상업적으로 이용가능하고 또는 공지된 과정 또는 그것의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 출발 물질이 Sigma-Aldrich와 같은 상업적 제조업자로부터 이용가능하다. 다른것들은 March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons) 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.)와 같은 표준 참고서에 기재된 그것의 과정 또는 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0160] [반응식 A]

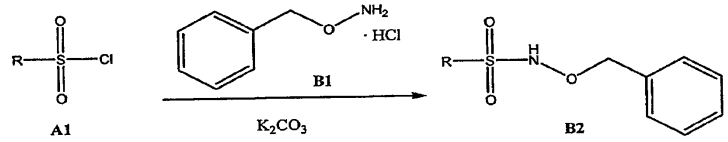
[0161] N-히드록시술폰아미드의 일반 합성

[0162] 

[0163] 반응식 A에서, 수 중의 염산히드록시아민의 용액은 0℃로 냉각된다. 수 중 탄산칼륨의 용액을 적가하였고, 약 5℃ 내지 15℃의 내부 반응 온도를 유지한다. 반응 혼합물은 약 15분 동안 교반된 후, 테트라히드로푸란(THF)과 메탄올(MeOH)이 첨가된다. 화합물 A1(R은 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴기이다)이 약 15℃ 이하의 온도를 유지하면서 부분적으로 첨가되고 반응 혼합물은 염화술포닐의 완전한 소비가 얇은막크로마토그래피(TLC)로 관찰될 때까지 주변 온도에서 교반된다. 결과 현탁액은 농축되어 어떤 휘발물이 제거되고 수성 현탁액은 디에틸에테르로 추출된다. 유기부분은 황산마그네슘으로 건조되고, 여과 및 진공에서 농축되어 미정제 N-히드록시 술폰아미드 A2를 얻었다. 정제는 크로마토그래피, 여과, 결정 등과 같은 통상적인 방법으로 이루어질 수 있다.

[0164] [반응식 B]

[0165] 중간체 N-벤질옥시술폰아미드의 일반적 합성.

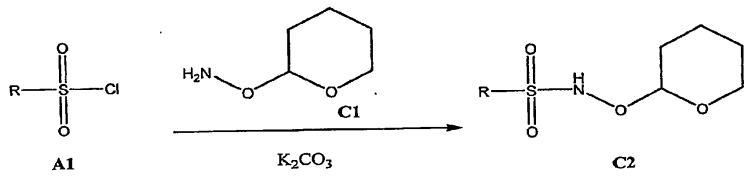
[0166] 

[0167] N-벤질옥시술폰아미드는 화합물 B2의 R 모이어티의 추가 변형을 위한 보호된 N-히드록시술폰아미드로서 사용되는 화학적 중간체이다. 반응식 B에서, 메탄올 및 물에서 염산 O-벤질히드록실아민 B1의 현탁액이 수 중 탄산 칼륨의 냉각된 용액에 첨가되고, 약 10℃ 이하의 내부 반응 온도가 유지된다. 반응 혼합물은 약 5분 동안 교반되고, THF 및 A1(R은 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 기이다)이 첨가된다. 반응 혼합물은 염화술포닐의 완전한 소비가 TLC로 관찰될 때까지 주변 온도에서 교반된다. 결과 현탁액은 진공에서 농축하여 어떤 휘발물이 제거되고, 수성 현탁액은 디에틸 에테르로 추출된다. 유기층은 황산나트륨으로 건조되고, 여과 및 진공에서 농축되어 미정제 표적 화합물 B2를 얻는다. 정제는, 크로마토그래피, 여과, 결정 등과 같은 통상적인 방법으로 달성될 수 있다. 반응 생성물 B2는 벤질기를 제거함으로써 탈보호될 수 있다. 예를 들어, 숯에서 10% 팔라듐의 현탁액이 메탄올 중 B2의 현탁액에 첨가될 수 있다. 반응 혼합물은 주변 온도에서 수소 분위기하에 대기압에서 밤새 교반된다. 반응 혼합물은 마이크로파이버 글래스 페이퍼를 통해 여과된다. 결과 여과물은 진공에서 농축되고, 잔여물

은 통상적인 방법으로 정제되어 대응하는 N-히드록실술폰아미드가 얻어진다.

[0168] [반응식 C]

[0169] 중간체 N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)술폰아미드의 일반적 합성.

[0170] 

[0171] N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)술폰아미드는 화합물 C2의 R 모이어티의 추가 변형을 위해 보호된 N-히드록시술폰아미드로서 사용되는 화학적 중간체이다. 반응식 C에서, 0℃에서 수 중 C1의 용액에 수 중 탄산칼륨의 용액이 적가되고 약 10℃ 이하의 내부 반응 온도가 유지된다. 약 15분 후, 메탄올 및 THF가 적가된 후 A1이 부분적으로 적가된다. 반응 혼합물이 염화술포닐의 완전한 소비가 TLC로 관찰될 때까지 주변 온도에서 교반된다. 결과 현탁액이 농축되어 어떤 휘발물이 제거되고 수성 현탁액이 디에틸에테르로 추출된다. 유기 부분은 황산나트륨으로 건조되고, 여과 및 진공에서 농축되어 미정제 표적 화합물 C2가 얻어진다. 정제는 크로마토그래피, 여과, 결정화 등과 같은 통상적인 방법으로 달성될 수 있다. 대응하는 N-히드록시술폰아미드를 얻기 위한 C2의 탈보호는 당업계에서 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0172] 화합물의 특정 예는 실시예 1-3에서 발견되는 반응식 A-C의 일반적 합성 과정에 따라 제조된다.

[0173] *화합물 및 조성물을 사용하는 방법.*

[0174] 본원의 화합물 및 조성물은 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0175] 본 발명은 원하는 효과를 생성하기 위해 유효한 양의 화합물을 환자(이러한 치료를 필요로 하는 것으로 확인되는 환자를 포함)에 투여하는 방법을 포함한다. 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 것은 의사, 임상 직원, 긴급출동 요원 또는 기타 건강관리 종사자의 판단에 의하며 주관적(예를 들어, 소견) 또는 객관적(예를 들어, 검사 또는 진단적 방법으로 측정가능한)일 수 있다.

[0176] 한 구체예는 그것을 필요로하는 환자에서 생체 내 니트록실 수준을 조절하는(증가를 포함) 방법을 제공하며, 방법은 생리적 조건하에서 니트록실을 공여하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 환자는 그것들이 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환을 가지거나 또는 질병 또는 질환을 가지거나 진행하는 위험에 있는 것으로 의심된다면 니트록실 조절의 필요가 있다.

[0177] 본 발명의 방법에 포함되는 특정 질병 또는 질환은 심부전 또는 허혈/재관류 손상과 관련되거나 관련될 수 있는 질병 또는 질환과 같은 심혈관질환을 포함한다. 이들 방법은 하기에서 더욱 상세하게 기술된다.

[0178] 본 발명의 니트록실-공여 화합물을 포함하는 조성물은 본 발명에 포함된다. 그러나, 기재되는 방법은 하나 이상의 니트록실 공여 화합물일 수 있고; 예를 들어, 방법은 안겔리 염 및 본 발명의 N-히드록시술폰아미드 또는 본 발명의 두 개 이상의 N-히드록시술폰아미드를 사용할 수 있으며, 이는 함께 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0179] *심혈관 질환*

[0180] 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물의 유효한 양을 그것을 필요로하는 환자에 투여함으로써 심부전과 같은 심혈관 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 또한 적어도 하나의 다른 양성 근수축제와 조합하여 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물의 치료적으로 유효한 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법이 제공된다. 추가로 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물을 베타-길항제 치료를 받고 심부전을 겪고 있는 환자에게 투여하는 방법이 제공된다. 심부전을 치료하기 위해 베타-아드레날린성 작용제와 조합하여 본 발명의 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 이러한 작용제는, 도파민, 도부타민, 및 이소프로테레놀 및 이러한 화합물의 유사체 및 유도체를 포함한다.

[0181] 또한 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 비소프롤롤, 부신돌롤, 및 카르베딜롤과 같은 베타-길항제와 같은 베타-길항제로 치료를 받는 환자에 니트록실 도너를 투여하는 방법을 제공한다. 추가로, 단계 III 심부전 및 급성 심부전과 같은 심부전의 구체적 등급을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0182] 또한 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물의 유효한 양을 그것을 필요로하는 심부전을 겪고 있을 수 있는 환자에 투여함으로써 급성 울혈성 심부전을 포함하는 울혈성 심부전(CHF)를 치료하는 방법이 포함된다. 또한 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물의 유효한 양을 적어도 하나의 양성 근수축제의 유효한 양과 조합하여 그것을 필요로하는 심부전을 겪고 있을 수 있는 환자에 투여함으로써 CHF를 치료하는 방법이 개시된다. 한 변화에서, 다른 양성 근수축제는 도부타민과 같은 베타-아드레날린성 작용제이다. 니트록실 도너와 적어도 하나의 다른 양성 근수축제의 조합된 투여는 니트록실 도너를 다른 양성 근수축제와 함께 순차적으로 투여, 예를 들어, 하나의 약제를 우선 그 다음에 제 2 약제로 치료, 또는 실질적으로 동일한 시간에 두 가지 약제를 투여하는 것을 포함하며, 투여를 수행하는 것과 일치한다. 순차적인 투여로, 환자는, 제2 약제와 조합하여 치료적으로 유효하게 되는데 충분한 제1 약제의 일부량이 다른 약제가 투여될 때 환자에 남아 있는 한, 다른 시간에 약제에 노출된다. 동시에 두 가지 약제로의 치료는 동일 용량, 예로써, 실제로 혼합된 용량에서 또는 동시에 투여된 각각의 용량에서 투여를 포함할 수 있다.

[0183] 특정 구체예에서, 니트록실 도너는 베타-길항제 치료제를 받는 심부전에 걸린 환자에게 투여된다. 베타-길항제(베타-차단제로서 알려짐)는 환자의 베타-아드레날린성 수용체에서 길항제로서 효과적으로 작용하는 어떤 화합물을 포함하며, 감소된 혈관 긴장도 및/또는 심박수와 같은 원하는 치료적 또는 약학적 결과를 제공한다. 베타-길항제 치료제를 받는 환자는 베타-길항제가 투여되고, 베타-길항제가 환자의 베타-아드레날린성 수용체에서 길항제로서 계속해서 작용하는 어떤 환자이다. 특정 구체예에서, 환자가 베타-차단 요법을 받는지 여부에 대한 결정은 환자의 병력의 검토에 의한다. 다른 구체예에서, 환자는 Thevis et al., Biomed. Chromatogr., 15:393-402 (2001)에 기재된 바와 같은 고속 액체 크로마토그래피와 같은 화학적 시험에 의해 베타-차단제의 존재에 대해 스크리닝된다.

[0184] 니트록실 공여 화합물의 투여는 단독으로 또는 양성 근수축제와 조합으로 베타-길항제 치료제를 받는 환자에서 모든 분류의 심부전을 치료하는데 사용된다. 특정 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 단계 II 심부전과 같은 초기 단계 만성 심부전을 치료하는데 사용된다. 다른 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 단계 IV 심부전을 치료하기 위한 이소프로테레놀과 같은 양성 근수축제와 조합에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 니트록실 공여 화합물은 급성 심부전을 치료하기 위한 이소프로테레놀과 같은 다른 양성 근수축제와 조합하여 사용된다. 일부 구체예에서, 니트록실 도너는 초기 단계 심부전을 치료하기 위해 사용되며, 투여된 용량은 급성 심부전을 치료하는데 사용되는 것보다 낮다. 다른 구체예에서, 용량은 급성 심부전을 치료하는데 사용되는 바와 같다.

[0185] *허혈/재관류 손상*

[0186] 본 발명은 허혈/재관류 손상에 대한 치료 또는 예방 또는 보호 방법을 포함한다. 특히, 본 발명의 화합물은 허혈성 사건에 대한 위험에서 환자에 유익하다. 따라서, 적어도 하나의 니트록실 공여 화합물의 유효한 양을 환자에 바람직하게는 허혈의 발병 전에 투여하는 것에 의한 허혈/재관류와 관련되는 손상을 예방 또는 감소하는 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물은 허혈 후 그러나 재관류 전 환자에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 허혈/재관류 후 투여될 수 있자민, 투여는 추가 손상에 대해 보호한다. 또한 환자가 허혈성 사건에 대한 위험에 있는 것으로 증명되는 방법이 제공된다. 또한 니트록실 공여 화합물을 이식된 장기의 수증자에서 재관류시 기관의 조직에서 허혈/재관류 손상을 감소시키는데 유효한 양으로 이식되도록 장기에 투여하는 방법이 개시된다.

[0187] 본 발명의 니트록실 도너는 따라서 미래의 허혈/재관류와 관련되는 손상을 예방 또는 감소시키는 방법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 허혈의 개시 전 니트록실 도너의 투여는 위험 조직에서 조직 괴사(경색의 크기)를 감소시킬 수 있다. 살아있는 환자에서 이는 허혈의 발병 전 환자에 유효한 양의 니트록실 공여 화합물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 이식되어야 하는 장기에서, 이는 이식 수증자의 장기에서 재관류 전 니트록실 도너로 장기를 접촉함으로써 달성된다. 하나의 니트록실-주개 화합물을 포함하는 조성물은 또한 기재된 방법, 예를 들어, 안겔리 염 및 본 발명의 N-히드록시술폰아미드 또는 본 발명의 둘 이상의 N-히드록시술폰아미드로 사용될 수 있다. 니트록실-공여 화합물은 또한 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제, 항-혈소판 치료제 또는 관상동맥질환을 가지는 환자에서 심근을 보호하기 위한 다른 개입과 같이 허혈성 손상을 최소화하도록 설계되는 다른 종류의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0188] 환자를 살리기 위해 니트록실 도너를 투여하는 한 방법은 허혈의 발병 전 니트록실-공여 화합물의 투여를 포함한다. 이는 허혈의 각 경우의 발병만을 언급하며, 허혈성 사건 전에 있었던 환자로 방법의 수행을 방해하지 않고, 즉 방법은 또한 과거에 허혈성 사건을 가진 환자에게 니트록실-공여 화합물의 투여를 생각한다.

[0189] 환자는 처음 또는 이후의 허혈 사건의 위험에 있는 대상에서 선택될 수 있다. 예는 공지된 과콜레스테롤혈증,

허혈의 위험과 관련되는 EKG 변화, 정적인 생활양식, 부분적인 관상동맥 돌출의 혈관조영의 증거, 심근 손상의 심초음파 증거, 또는 미래 또는 추가의 허혈 사건에 대한 위험의 어떤 다른 증거(예를 들어, 심근경색증(MI)과 같은 심근 허혈성 사건, 또는 뇌혈관 장애(CVA)와 같은 신경혈관 허혈)를 포함한다. 본 방법의 특정 예에서, 치료를 위해 선택되는 환자는 미래 허혈의 위험에 있지만 어떤 현재의 허혈의 증거(예로써, 허혈과 관련되는 심전도 변화(예를 들어, 적절한 임상적 관계에서 최고치의 또는 반대의 T-파 또는 ST 분절 상승 또는 하강), 상승된 CKMB, 또는 흉골하부 가슴 통증 또는 팔 통증과 같은 허혈의 임상적 증거, 짧은 숨 및/또는 발한)도 가지지 않는다. 니트록실-공여 화합물은 또한 심근 허혈이 발생하는 과정, 예를 들어 혈관조영술 또는 외과적 수술(예로써, 관상동맥 우회술) 전에 투여될 수 있다. 또한 허혈성 사건에 대해 증명된 위험에서 환자에 니트록실-공여 화합물을 투여하는 방법이 포함된다. 이러한 상태의 환자의 선택은 다양한 방법으로 수행될 수 있고, 일부는 상기 기재되었다. 예를 들어, 심근경색, 상승된 혈청 콜레스테롤 등의 병력 전에 활성 허혈과 관련되지 않는 하나 이상의 비정상 EKG를 가지는 환자는 허혈성 사건에 대한 위험에 있다. 따라서, 위험에 있는 환자는 환자가 허혈성 사건에 대한 위험의 어떤 징후를 가지는지 여부를 결정하기 위한 잠재적인 환자의 병력을 신체의 검사 또는 유도함으로써 선택될 수 있다. 위험이 상기 논의된 징후 또는 당업자가 인정한 어떤 다른 징후를 기초로 증명된다면, 환자는 허혈성 사건에 대한 증명된 위험에 있는 것으로 여겨진다.

[0190] 허혈/재관류는 심근 이외의 조직을 손상시킬 수 있고, 본 발명은 이러한 손상을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 한 변화에서, 본 방법은 뇌, 간, 소화관, 신장, 장의 조직에서 또는 어떤 다른 조직에서 허혈/재관류로부터 손상을 감소시키는 사용을 발견한다. 방법은 바람직하게는 이러한 손상에 대한 위험에 있는 환자에 니트록실 도너의 투여를 포함한다. 비-심근성 허혈의 위험에 있는 개인을 선택하는 것은 심근성 허혈에 대한 위험을 평가하는데 사용되는 척도의 결정의 포함할 수 있다. 그러나, 다른 인자는 다른 조직에서 허혈/재관류에 대한 위험을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 외과 환자는 종종 외과 수술과 관련된 허혈을 경험한다. 따라서, 수술이 계획된 환자는 허혈성 사건에 대한 위험에 있는 것으로 생각될 수 있다. 뇌졸중에 대한 하기의 위험 인자(또는 이들 위험 인자의 부분)는 뇌 조직의 허혈에 대한 환자의 위험을 증명한다: 고혈압, 흡연, 경동맥 협착증, 생리적 불활성, 진성 당뇨병, 고지혈증, 일과성뇌허혈증, 심방세동, 관상동맥질환, 울혈성 심부전, 과거 심근경색, 벽혈전을 가지는 좌심실 기능이상 및 승모판 협착증. Ingall, "Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention," Postgrad. Med., 107(6):34-50 (2000). 추가로, 중장년층의 치료되지 않은 감염성 설사의 합병증은 심근, 신장, 뇌혈관 및 장 허혈을 포함할 수 있다. Slotwiner-Nie & Brandt, "Infectious diarrhea in the elderly," Gastroenterol, Clin. N. Am., 30(3):625-635 (2001). 또 다르게는, 환자는 허혈성 장, 신장 또는 간 질환에 대한 위험 인자를 기초로 선택될 수 있다. 예를 들어, 치료는 저혈압 에피소드(예로써, 외과적 혈액 손실)의 위험에 있는 중장년층 환자에서 시작된다. 따라서, 이러한 징후를 나타내는 환자는 허혈성 사건의 위험에 있는 것으로 생각된다. 또한 본 발명의 니트록실 공여 화합물을 본원에 열거된 어떤 하나 이상의 질환, 예로써, 진성 당뇨병 또는 고혈압을 가지는 환자에 투여하는 방법이 포함된다. 뇌동정맥기형과 같은 허혈을 야기할 수 있는 다른 질환은 허혈성 사건에 대한 위험을 증명하는 것으로 생각된다.

[0191] 이식되는 장기에 니트록실을 투여하는 방법은, 예를 들어, 장기제거 과정에 사용되는 관류 캐뉼라를 통하여 기증자로부터 장기의 제거 전 니트록실의 투여를 포함한다. 장기 기증자가 살아있는 기증자, 예를 들어, 신장 기증자라면, 니트록실 도너는 허혈성 사건에 대한 위험에 있는 환자를 위해 상기 설명한 바와 같이 장기 기증자에게 투여될 수 있다. 다른 경우에, 니트록실 도너는 니트록실 도너를 포함하는 용액에서 장기를 저장함으로써 투여될 수 있다. 예를 들어, 니틀록실 기증자는 위스콘신 대학교 "UV" 용액과 같은 장기 보호 용액에 포함될 수 있으며, 이는 에틸렌글리콜, 에틸렌 클로로히드린 및 아세톤이 실질적으로 없는 히드록시에틸 녹말을 포함하는 용액이다 (미국 특허. No. 4,798,824 참조).

[0192] *약학 조성물, 투약 형태 및 치료 섭생*

[0193] 또한 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물이 포함되며, 어떤 방법은 약학적으로 허용가능한 조성물로서 본 발명의 화합물을 사용할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 적당한 경구, 직장, 비강, 국소(볼 및 혀 밑을 포함), 질 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내) 투여를 포함한다.

[0194] 화합물 또는 조성물은 어떤 이용가능한 투약 형태로서 제조될 수 있다. 단위 투약 형태는 또한, 예로써, 각각 사전결정된 양의 화합물을 함유하는 캡슐, 사쉐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체에서 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼 또는 리포좀에 팩킹 및 볼루스 등

으로서 화합물 또는 조성물의 별개의 단위를 포함하는 것으로 의도된다.

[0195] 화합물 또는 조성물을 함유하는 정제는 선택적으로 하나 이상의 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 계면활성제 또는 분산제와 선택적으로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 유동성 형태인 활성 성분을 적당한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제와 함께 축축한 분말로 된 화합물의 혼합물을 적당한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 스코어링 될 수 있고 그것에서 활성성분의 서방성 또는 조절된 방출을 제공하기 위해 제형으로 될 수 있다. 본원의 화합물 및 당업계에 공지된 다른 화합물과 같은 약학적으로 활성인 성분의 서방성 또는 조절된 방출과 같은 제형의 방법은 당업계에 공지되어 있고, 이에 제한되는 것은 아니지만 본원에 참고로 인용되는 미국 특허 Nos. 4,369,174 및 4,842,866을 포함하는 다수의 공개된 미국특허에 기재된다. 코팅은 장에 화합물의 전달을 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 본원에 참고로 인용되는 미국 특허 Nos. 6,638,534, 5,217,720 및 6,569,457 참조). 당업자는 정제에 추가로, 다른 투약 형태가 활성 성분의 서방성 또는 조절된 방출을 제공하는 것으로 제형으로 될 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 투약 형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 캡술, 과립 및 겔-캡을 포함한다.

[0196] 국소 투여에 적당한 조성물은 가향된 주성분에서 성분, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 주성분에서 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastille)을 포함한다.

[0197] 비경구 투여에 적당한 조성물은 의도된 수증인의 혈액과 함께 제형 등장성을 제공하는 항-산화제, 완충제, 세균발육 저지제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 농유제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단일-용량 또는 다-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알에서 존재될 수 있고, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어, 사용전 즉시, 주사를 위한 물의 첨가를 필요로 하는 냉동 건조된(동결건조) 상태로 저장될 수 있다.

[0198] 임시주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0199] 환자에 화합물 또는 조성물의 투여는 전신 노출을 포함할 수 있고 또는 화합물 또는 조성물이 관심의 자리에 투여될 때와 같이 국소 투여일 수 있다. 다양한 기술이 예로써, 주사, 카테터, 트로카, 프로젝타일, 플루로닉 겔, 줄기, 지속 약물 방출 중합체 또는 방출된 약물 내부 접근을 제공하는 다른 장치의 사용을 통해 관심의 자리에서 대상 조성물을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 장기 또는 조직이 환자로부터 제거 때문에 접근가능한 경우, 이러한 장기 또는 조직은 대상 조성물을 함유하는 매질에서 씻겨질 수 있고, 대상 조성물은 장기에 도포될 수 있고 또는 어떤 편리한 방법으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 공여되는 장기에 화합물의 투여를 포함한다(예로써, 허혈/재관류 손상을 예방하기 위함). 따라서, 다른 환자에 이식을 위해 한 환자로부터 제거되는 장기는 본원에 기재되는 바와 같은 화합물 또는 조성물을 함유 하는 배지에서 씻기거나 또는 다른 방법으로 노출될 수 있다.

[0200] 본원의 화학식과 같은 본 발명의 화합물은 어떤 적당한 투약량으로 투여될 수 있고, 이는 성인에 대해 1일에 한번(또는 분배된 투약으로 1일에 다중 투약) 약 0.0001 내지 4.0 그램의 투약 수준을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 구체예에서, 본원의 화합물은 범위의 하한이 0.1 mg/day 내지 400 mg/day의 어떤 양이고 범위의 상한은 1 mg/day 내지 4000 mg/day (예를 들어, 5 mg/day 내지 100 mg/day, 150 mg/day 내지 500 mg/day)의 어떤 양인 임의의 투약 범위의 투약으로 투여된다. 다른 구체예에서, 본원의 화합물은 범위의 하한이 0.1 mg/kg/day 내지 90 mg/kg/day의 어떤 양이고 범위의 상한은 1 mg/kg/day 내지 - 32100 mg/kg/day (예를 들어, 0.5 mg/kg/day 내지 2 mg/kg/day, 5 mg/kg/day 내지 20 mg/kg/day)의 어떤 양인 어떤 투약 범위의 투약으로 투여된다. 투약 간격은 환자의 필요에 따라 조절될 수 있다. 투여의 더 긴 간격동안, 연장된 방출 또는 데포(depot) 제형이 사용될 수 있다. 투약은 정맥주사 투여로 적당하게 될 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 약 0.01 μg/kg/min 내지 약 100 μg/kg/min 또는 약 0.05 μg/kg/min 내지 약 95 μg/kg/min 또는 약 0.1 μg/kg/min 내지 약 90 μg/kg/min 또는 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 80 μg/kg/min 또는 약 10.0 μg/kg/min 내지 약 70 μg/kg/min 또는 약 20 μg/kg/min 내지 약 60 μg/kg/min 또는 약 30 μg/kg/min 내지 약 50 μg/kg/min 또는 약 0.01 μg/kg/min 내지 약 1.0 μg/kg/min 또는 약 0.01 μg/kg/min 내지 약 10 μg/kg/min 또는 약 0.1 μg/kg/min 내지 약 1.0 μg/kg/min 또는 약 0.1 μg/kg/min 내지 약 10 μg/kg/min 또는 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 5 μg/kg/min 또는 약 70 μg/kg/min 내지 약 100 μg/kg/min 또는 약 80 μg/kg/min 내지 약 90 μg/kg/min의 양으로 정맥주사 투여를 받을 수 있는 약학 조성물에서와 같이 투여될 수 있다. 한 변화에서, 화합물은 적어도 약 0.01 μg/kg/min 또는 적어도 약 0.05 μg/kg/min 또는 적어도 약 0.1 μg/kg/min 또는 적어도

약 0.15 μg/kg/min 또는 적어도 약 0.25 μg/kg/min 또는 적어도 약 0.5 μg/kg/min 또는 적어도 약 1.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 1.5 μg/kg/min 또는 적어도 약 5.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 10.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 20.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 30.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 40.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 50.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 60.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 70.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 80.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 90.0 μg/kg/min 또는 적어도 약 100.0 μg/kg/min 또는 이상의 양으로 정맥주사 투여를 받을 수 있는 약학 조성물에서와 같이 환자에 투여될 수 있다. 다른 변화에서, 화합물은 약 100.0 μg/kg/min 이하 또는 약 90.0 μg/kg/min 이하 또는 약 80.0 μg/kg/min 이하 또는 약 80.0 μg/kg/min 이하 또는 약 70.0 μg/kg/min 이하 또는 약 60.0 μg/kg/min 이하 또는 약 50.0 μg/kg/min 이하 또는 약 40.0 μg/kg/min 이하 또는 약 30.0 μg/kg/min 이하 또는 약20.0 μg/kg/min 이하 또는 약 10.0 μg/kg/min 이하 또는 약 5.0 μg/kg/min 이하 또는 약 2.5 μg/kg/min 이하 또는 약 1.0 μg/kg/min 이하 또는 약 0.5 μg/kg/min 이하 또는 약 0.05 μg/kg/min 이하 또는 약 0.15 μg/kg/min 이하 또는 약 0.1 μg/kg/min 이하 또는 약 0.05 μg/kg/min 이하 또는 약 0.01 μg/kg/min의 양으로 정맥주사 투여를 받을 수 있는 약학 조성물에서와 같이 환자에 투여될 수 있다.

[0201] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 본원에 개시되는 어떤 화합물 및 사용을 위한 설명서를 사용한다. 화합물은 어떤 허용가능한 형태로 제형으로 될 수 있다. 키트는 본원에 기재된 어떤 하나 이상의 사용을 위해 사용될 수 있고, 따라서, 어떤 하나 이상의 언급된 사용에 대한 설명서(예를 들어, 심부전 또는 허혈/재관류 손상의 발병 및/또는 진행을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연)를 함유할 수 있다.

[0202] 키트는 일반적으로 적당한 패키징을 포함한다. 키트는 본원에 기재되는 어떤 화합물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 성분(하나 이상의 성분이 있다면)은 별개의 용기에서 포장될 수 있고 또는 일부 성분은 교차반응 및 저장수명이 허용되는 하나의 용기에서 합쳐질 수 있다.

[0203] 키트는 선택적으로, 본 발명의 방법의 성분의 사용(예를 들어, 심장질환 또는 허혈/재관류 손상의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연)과 관련하여, 비록 설명서를 함유하는 전자적 저장매체(예를 들어, 자기디스켓 또는 광디스크)가 또한 허용가능하다고 할지라도, 일반적으로 씌여진 설명서인 한 세트의 설명서를 포함할 수 있다. 키트와 함께 포함되는 설명서는 일반적으로 성분 및 환자에 그것의 투여와 같은 정보를 포함한다.

[0204] 하기의 실시예는 본 발명의 다양한 구체예를 설명하기 위해 제공되며, 어떤 방법으로 본 발명을 제한하는 것으로 의도되는 것은 아니다.

[0206] **[실시예]**

[0207] 하기 실시예에서, 모든 HPLC 분석을 Agilent G1312A 바이너리 펌프에 의해 작동되는 워터스 2487 uv 검출기를 가지는 CTC PAL HTS 오토샘플러를 사용하여 수행하였다. 하기의 방법 및 컬럼은 보유 시간 (TR) 0-100% B [MeCN: H_2O: 0.2% HCO_2H]$_3$ 2.5 min 기울기, 0.5 min 정체, 215nm, Atlantis dC18 2.1 x 50mm, 5μm의 결정을 위해 사용하였다.

[0208] 모든 NMR을 내부 중수소 락(lock)을 사용하여 주변 프로브 온도에서 작동하는 Bruker AVANCE 400MHz Bruker AVANCE 400MHz 스펙트로미터에서 기록하였다. 화학적 이동을 테트라메틸실란(TMS)에 비례하여 낮은 주파수에서 백만분율(ppm)로 기록하였다. 표준 약어를 전체적으로 사용하였다(s 단일선; br. s 넓은 단일선; d 이중선; dd 이중선의 이중선; t 삼중선; q 사중선; quin 오중선; m 다중선). 결합상수는 헤르츠(Hz)로 기록된다.

[0209] 모든 마이크로웨이브 반응을 표준 방법에 따르는 CEM 익스플로러 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0210] 실시예 1. 반응식 A의 일반 합성에 따르는 화합물의 제조.

[0211] 2-브로모-히드록시-N-벤젠-술폰아미드의 제조는 반응식 A에서 예시되는 합성 방법의 대표적인 예와 같이 하기에 상세하게 설명된다.

[0212] 0℃에서 수 중(1.2ml) 염산히드록실아민(0.82g, 0.012mol)의 용액에 수 중(1.8ml) 탄산칼륨 용액(1.6g, 0.012mol)을 내부 반응 온도를 5 내지 15℃를 유지하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, THF (6ml) 및 MeOH (1.5ml)를 첨가하였다. 2-브로모벤젠 염화술포닐(1.51g, 0.006mol)을 15℃ 이하의 온도를 유지하면서 적가하였고 반응 혼합물을 TLC로 염화술포닐의 완전한 소비가 관찰될 때까지 주변 온도에서 교반하였다. 결과 현탁액을 농축하여 어떤 휘발물을 제거하였고, 수성 현탁액을 디에틸에테르(2 x 100ml)로 추출하였다. 유기부분을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 진공상태에서 농축하여 미정제 N-히드록시 술폰아미드를 얻었

다. 정제는 헥산:에테르(1:1 v:v)로 용리하는 실리카겔에서 크로마토그래피로 하여, 백색 고체로서 모 화합물을 얻었다(0.30g, 20% 수율) δH(400 MHz, DMSO) 9.81-9.84 (1H, m), 9.78-9.81 (1H, m), 7.99 (1H, dd, 7.7, 1.8Hz), 7.86 (1H, dd, 7.6, 1.5Hz), 7.55-7.64 (2H, m); TR=1.44min.

[0213] 상기 보고한 실험 조건 및 상업적으로 이용가능하거나 표준 방법을 사용하여 합성되는 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기의 화합물이 제조되었다:

[0215]

계통명	1-H NMR	T_R
2,6-디클로로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.92 (1H, d, 3.0Hz), 9.77 (1H, d, 2.9Hz), 7.59-7.69 (3H, m)	1.52
4-브로모-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.70-9.72 (1H, m), 9.67-9.69 (1H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m)	1.56
3-브로모-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.75 (1H, d, 8.1Hz), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, d, 8.1Hz), 7.95 (1H, t, 1.7Hz), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), 7.60 (1H, t, 7.9Hz)	1.57
2-브로모-4-플루오로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.86 (1H, d, 2.7Hz), 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 8.04 (1H, dd, 8.9, 6.0Hz), 7.88 (1H, dd, 8.6, 2.4Hz), 7.52 (1H, td, 8.6, 2.4Hz)	1.52
2,5-디-트리플루오로메틸-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.49 (1H, br. s.), 10.18 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.25-8.33 (2H, m)	1.88

[0216]

티오펜-2-N-히드록시술폰아미드	δ_H (400 MHz, DMSO) 9.77 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.02 (1H, dd, 4.9, 1.2Hz), 7.65 (1H, d, 3.7Hz), 7.23 (1H, dd, 4.6, 3.9Hz)	0.99
4-브로모-티오펜-3-N-히드록시술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.84 (1H, d, 3.2Hz), 9.80-9.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, 5.1Hz), 7.30 (1H, d, 5.1Hz)	1.32
2-클로로-4-플루오로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.84 (1H, d, 2.9Hz), 9.80 (1H, d, 2.9Hz), 8.04 (1H, dd, 8.9, 6.0Hz), 7.73 (1H, dd, 8.8, 2.7Hz), 7.47 (1H, td, 8.5, 2.6Hz)	1.46
2,3-디클로로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.01 (1H, d, 2.7Hz), 9.87 (1H, d, 2.7Hz), 7.98 (1H, d, 7.8Hz), 7.97 (1H, s), 7.60 (1H, t, 8.1Hz)	1.63
2-클로로-4-브로모-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.90 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.01 (1H, d, 2.0Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m)	1.70
티오펜-3-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.60 (1H, d, 3.2Hz), 9.53 (1H, d, 3.2Hz), 8.24 (1H, dd, 2.8, 1.1Hz), 7.75 (1H, dd, 5.0, 3.1Hz), 7.36 (1H, dd, 5.1, 1.2Hz)	0.90
2-니트로-4-트리플루오로메틸-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.46 (1H, d, 1.7Hz), 10.17 (1H, d, 2.3Hz), 8.60 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, d, 8.2Hz)	1.80
3,4,5-트리플루오로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.89 (1H, d, 3.0 Hz), 9.88 (1H, d, 3.0 Hz), 7.76 (2H, t, 6.7Hz)	1.58
2-요오도-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.78 (1H, d, 2.8Hz), 9.72 (1H, d, 2.9Hz), 8.15 (1H, dd, 7.8, 0.9Hz), 7.96 (1H, dd, 8.0, 1.5Hz), 7.61 (1H,	1.50

	dd, 15.4, 0.9Hz), 7.33 (1H, td, 7.6, 1.5Hz)	
4-페닐-5-트리플루오로메틸-티오펜-3-N-히드록시술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.70 (1H, s), 9.58 (1H, br. s.), 8.60 (1H, s), 7.37-7.44 (3H, m), 7.31-7.33 (2H, m)	2.00
1,3 디-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.88 (2H, br. s.), 9.81 (2H, s), 8.28 (1H, t, 1.7Hz), 8.14 (2H, dd, 7.8, 1.8Hz), 7.90 (1H, t, 7.9Hz)	1.03
2,5-디-플루오로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.91 (2H, s), 7.77 (1H, tt, 8.5, 6.1Hz), 7.31 (2H, t, 8.9Hz)	1.18
N-히드록시-2-메탄술포닐-벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.12 (1H, d, 3.5Hz), 8.96 (1H, d, 3.5Hz), 8.25-8.27 (1H, m), 8.16-8.21 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 3.47 (3H, s)	1.31
2,4-디-브로모-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.93 (1H, d, 2.9Hz), 9.84 (1H, d, 2.9Hz), 8.16 (1H, d, 1.5Hz), 7.88 (1H, s), 7.87 (1H, d, 1.7Hz)	1.76
2-클로로-4-트리플루오로메틸-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.13 (1H, d, 2.9Hz), 9.94 (1H, d, 2.7Hz), 8.15 (1H, d, 1.0Hz), 8.19 (1H, d, 8.3Hz), 7.99 (1H, dd, 8.4, 1.1Hz)	1.81
2,4,6-트리-이소프로필-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.34 (1H, d, 3.0Hz), 9.28 (1H, d, 2.9Hz), 7.24 (2H, s), 4.05-4.19 (2H, sept, 6.8Hz), 2.87-2.97 (1H, sept, 6.9Hz), 1.20 (18H, t, 6.9Hz)	2.30
3,5-디메틸-이속사졸-4-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.80 (1H, d, 3.2Hz), 9.64 (1H, d, 3.2Hz), 2.60 (3H, s), 2.34 (3 H, s)	1.16

[0217]

2,4-디-플루오로-N-히드록시 벤젠 술폰아미드	δ_H (400 MHz, DMSO) 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 9.77 (1H, d, 2.9Hz), 7.88 (1H, td, 8.6, 6.4Hz), 7.56 (1H, ddd, 10.3, 9.4, 2.6Hz), 7.33 (1H, td, 7.7, 1.7Hz)	1.28
4-브로모-2,5-디클로로-티오펜-3-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.92 (1H, d, 2.4Hz), 9.86 (1H, d, 2.7Hz)	1.79
퀴놀린-8-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.83 (1H, d, 3.7Hz), 9.21 (1H, d, 3.7Hz), 9.09 (1H, dd, 4.4, 1.7Hz), 8.60 (1H, dd, 8.3, 1.7Hz), 8.39 (1H, s), 8.39 (1H, dd, 16.4, 1.2Hz), 7.83 (1H, d, 7.8Hz), 7.76 (1H, dd, 8.4, 4.3Hz)	1.34
5-메틸-벤조[b]티오펜-2-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.90 (1H, d, 3.2Hz), 9.86 (1H, d, 3.1Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.39 (1H, dd, 8.6, 1.5Hz), 2.44 (3H, s)	1.81
벤조푸란-2-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 10.25 (1H, d, 2.8Hz), 9.87 (1H, d, 2.8Hz), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), 7.72 (1H, d, 0.8Hz), 7.75 (1H, d, 8.5Hz), 7.56 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.3Hz), 7.42 (1H, dd, 15.1, 0.6Hz)	1.58
1-메틸-1H-피라졸-3-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.61 (1H, d, 3.2Hz), 9.49 (1H, d, 1.0Hz), 7.89 (1H, d, 2.2Hz), 6.68 (1H, d, 2.2Hz), 3.94 (3H, s)	0.47
4-플루오로-나프탈렌-1-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.87 (1H, d, 2.9Hz), 9.64 (1H, d, 2.9Hz), 8.75 (1H, d, 8.3Hz), 8.19-8.25 (2H, m), 7.81 (2H, ddd, 12.0, 8.3, 1.2Hz), 7.56 (1H, dd, 10.0, 8.3Hz)	1.72
3-브로모-티오펜-2-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.83-9.86 (1H, m), 9.81-9.83 (1H, m), 8.05 (1H, d, 5.1Hz), 7.30 (1H, d, 5.1Hz)	1.32

[0218]

프로판-2-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.44 (1H, d, 2.2Hz), 9.24 (1H, s), 3.39-3.50 (1H, sept, 6.9Hz), 1.25 (6H, d, 6.9Hz)	
메틸-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.56 (1H, d, 3.4Hz), 9.03 (1H, d, 3.4Hz), 2.92 (3H, s)	
비페닐-2-N-히드록시 술폰아미드	δ_H (400MHz, DMSO) 9.63 (1H, br. s.), 9.51 (1H, s), 8.00 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.67 (1H, dd, 7.5, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, 7.7, 1.3Hz), 7.34-7.41 (6H, m)	1.74

[0219]

[0220] 상기의 대표적인 반응에 변형을 포함할 수 있는 하기 과정은, 하기 화합물(1-10)의 제조에 사용된다:

[0221] 2-플루오로-N-히드록시벤젠술폰아미드 (1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (d, 1H), 9.73 (d, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.44 (m, 2H); mp 127-129℃

[0222] 2-클로로-N-히드록시벤젠술폰아미드 (2). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (m, 1H); 분해에 대한 mp 152-155 ℃

[0223] 2-브로모-N-히드록시벤젠술폰아미드 (3). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.00

(dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H); 분해에 대한 mp 156-159 ℃

[0224] 2-(트리플루오로메틸)-N-히드록시벤젠술폰아미드 (4). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (d, 1H), 9.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (t, 1H); 분해에 대한 mp 124-127 ℃

[0225] 5-클로로티오펜-2-술포히드록삼산 (5). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (bps, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30 (d, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 136.0, 135.5, 133.4, 127.9; 분해에 대한 mp 94-95 ℃.

[0226] 2,5-디클로로티오펜-3-술포히드록삼산 (6). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 2H), 7.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 133.3, 131.7, 127.1, 126.0; 분해에 대한 mp 118-122 ℃.

[0227] 4-플루오로-N-히드록시벤젠술폰아미드 (7). NMR 앞서 보고함.

[0228] 4-(트리플루오로메틸)-N-히드록시벤젠술폰아미드 (8). ^{1}H NMR (400 MHZ, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, 1H), 9.80 (d, 1H), 8.05 (m, 4H); 분해와 함께 mp 117-121 ℃.

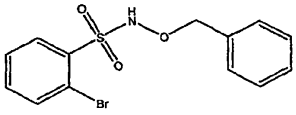
[0229] 4-시아노-N-히드록시벤젠술폰아미드 (9). ^{1}H NMR (400 MHZ, DMSO-d_6) δ 9.88 (d, 1H), 9.81 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.00 (d, 2H); 분해와 함께 mp 151-155℃.

[0230] 4-니트로-N-히드록시벤젠술폰아미드 (10). NMR 앞서 보고함.

[0231] 60 mmol (2 eq.)의 염산히드록실아민을 12mL의 물에 용해하였고 빙욕에서 0℃로 냉각하였다. 18mL의 수 중 60 mmol (2 eq.)의 탄산칼륨의 용액을 교반하면서 적가하였다. 용액을 15분 동안 교반하였고, 이 때 25mL의 메탄올과 75mL의 테트라히드로푸란을 순차적으로 첨가하였다. 10mL의 테트라히드로푸란 중 30 mmol (1 eq.)의 염화술포닐의 용액을 적가하였고, 결과 용액을 2-3시간 동안 교반하면서 실온까지 가온하였다. 휘발물을 감압하에 증발시켰고 100mL의 물을 첨가하였다. 수성 용액을 1 N 수성 염산으로 대략 pH 3까지 산성화하였고, 디에틸에테르 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발하여 충분한 순도로 모든 경우의 결정 고체를 얻었다(25-50% 수율).

[0232] 실시예 2. 반응식 B의 일반 합성에 따르는 화합물의 제조.

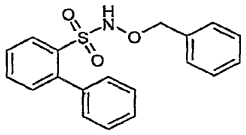
[0233] N-벤질옥시-2-브로모-벤젠술폰아미드의 제조는

[0234] 

[0235] 반응식 B에서 예시되는 합성 방법의 대표적인 실시예와 같이 하기에 상세하게 설명된다.

[0236] MeOH(3 ml)및 물(3.6ml)에서 O-벤질히드록실아민 히드로클로라이드(3.75g, 23.48mmol)의 현탁액에, 10℃ 이하의 내부 반응 온도를 유지하면서, 수 중(3.6ml) 탄산칼륨(3.24g, 23.48mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, THF (12ml) 및 2-브로모벤젠 염화술포닐(3g, 11.74mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염화술포닐의 완전한 소비가 TLC로 확인될 때까지 주변 온도에서 교반하였다. 결과 현탁액을 진공에서 농축하여 어떤 휘발물을 제거하였고, 수성 현탁액을 디에틸에테르(3 x 100ml)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 표적 화합물을 얻었다. 정제를 헵탄에서 고체의 분쇄로 얻은 후, 여과 및 헵탄으로 고체의 추가세척으로 백색 고체로서 원하는 화합물을 얻었다(3.62g, 90% 수율). δ_H(400MHz, DMSO) 10.83 (1H, s), 8.04 (1H, d, 1.7Hz), 8.02 (1H, d, 1.9Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 7.30-7.36 (5H, m), 4.87 (1H, s); T_R= 2.15.

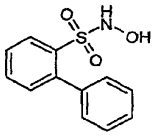
[0237] N-벤질옥시-2-브로모-벤젠술폰아미드를 N-벤질옥시-2-페닐-벤젠술폰아미드의 합성에서 상세하게 설명한 바와 같이 추가로 유도할 수 있다.



[0238]

[0239] 마이크로웨이브 바이알을 N-벤질옥시-2-브로모-벤젠술폰아미드 (0.2g, 0.58mmol), 벤젠 보론산(0.11g, 0.88mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0.05g, 0.06mmol), THF (3ml) 다음에 수 중 탄산칼륨(2N, 1.5ml)의 용액으로 연속해서 채웠다. 혼합물을 130℃에서 15분동안 마이크로웨이브에서 가열하였다(5 분 램프 시간, 전력 = 150W). 반응 혼합물을 그 후 에틸아세테이트(20ml)로 희석하였고, 유기층을 물(2 x 20ml)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하였다. 미정제 혼합물을 그 후 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 헵탄:에틸아세테이트로 용리하여(9:1 v:v) 무색의 오일로서 표적 화합물을 얻었다(0.12g, 60% 수율). δ_H(400MHz, DMSO) 10.61 (1H, s), 8.06 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.77 (1H, td, 7.3, 1.5Hz), 7.69 (1H, td, 7.5, 1.4Hz), 7.40-7.46 (9H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 4.82 (2H, s). T_R = 1.74min.

[0240] N-벤질옥시-2-페닐-벤젠술폰아미드를 하기에서 상세히 설명하는 바와 같은 대응하는 N-히드록시술폰아미드로 탈보호할 수 있다:

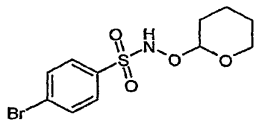


[0241]

[0242] EtOH (20ml) 중의 N-벤질옥시-2-페닐-벤젠술폰아미드 (1.39g, 4.1mmol)의 현탁액에 숯 (0.14g)에서 10% 팔라듐을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 수소 분위기 및 대기압 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 마이크로파이버 글래스 페이퍼를 통해 여과하였고, 잔여물을 헵탄:에틸아세테이트(9: 1 내지 8:2 v:v의 기울기)로 용리하는 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표적 화합물을 얻었다(0.24g, 22% 수율). δ_H(400MHz, DMSO) 9.68 (1H, s), 9.57 (1H, s), 8.06 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.74 (1H, td, 7.3, 1.5Hz), 7.67 (1H, td, 7.6, 1.3 Hz), 7.40-7.46 (6H, m).

[0243] 실시예 3. 반응식 C의 일반 합성에 따르는 화합물의 제조

[0244] 4-브로모-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-벤젠술폰아미드의 제조는

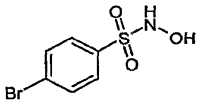


[0245]

[0246] 반응식 C에서 예시되는 합성 방법의 대표적인 예에 따라 하기에서 상세하게 설명한다.

[0247] 0℃에서 수 중(1.6ml) O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)히드록실아민(1.83g, 15.65mmol)의 용액에 10℃ 이하의 내부 반응 온도를 유지하면서 수 중(2.4ml) 탄산칼륨(1.1g, 7.83mmol)의 용액을 적가하였다. 15분 후 MeOH (2ml) 및 THF (8ml)를 적가한 후 4-브로모벤젠 염화술포닐(2g, 7.83mmol)을 부분적으로 적가하였다. 반응 혼합물을 염화술포닐의 완전한 소비가 TLC로 관찰될 때까지 주변 온도에서 교반하였다. 결과 현탁액을 농축하여 어떤 휘발물을 제거하였고, 수성 현탁액을 디에틸에테르로 추출하였다(3 X 100ml). 유기 부분을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 얻었다. 헵탄:에틸아세테이트(9:1 내지 7:3 v:v 기울기)로 용리하는 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제를 하여 백색 고체로서 표적 화합물을 얻었다(2.1g, 80% 수율). δ_H(400MHZ, DMSO) 10.53 (1H, s), 7.86-7.90 (2H, m), 7.75-7.79 (2H5 m), 4.94 (1H, t, 2.93Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m). 1.59-1.68 (1H, m), 1.39-1.52 (5H, m); T_R = 2.03min.

[0248] 4-브로모-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-벤젠술폰아미드를 하기 상술하는 바와 같이 비페닐-2-히드록시술폰아미드로 추가로 변형할 수 있다:

[0249] 

[0250] MeOH (2ml)에서 4-브로모-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-벤젠술폰아미드 (0.1g, 0.3mmol)의 용액에, MP-톡신 산 수지(91mg, 3.3mmol/g 부하)를 첨가하였다. 출발 물질의 완전한 소비가 LC에 의해 관찰될 때까지 혼합물을 주변 온도에서 교반하였다. 수지를 그 후 여과하고, MeOH (2 x 5ml)로 세척하였다. 결과 여과물을 진공에서 농축하여 무색의 오일(0.08g, 100% 수율)로서 표적 화합물을 얻었다. δ_H (400MHz, DMSO) 9.70 (1H, d, 3.2Hz), 9.67 (1H, d, 3.4Hz), 7.84-7.88 (2H, m), 7.73-7.77 (2 H, m); T_R = 1.60min

[0252] 실시예 4. HNO 방출의 동역학

[0253] 화합물의 분해 속도는 UV-Vis 분광학에 의해 결정될 수 있다.

[0254] 실시예 1의 화합물 1-4 및 6의 분해를 pH 7.4 및 37℃에서 0.1 M PBS 완충제 중에 UV-Vis 분광학으로 모니터링하였다. 분광작용은 이소스벡틱(isosbectic)이었고 시간과정은 단일 지수에 적합하다. 분해 속도는 산소-의존성 분해 경로의 도입때문에 모 N-히드록시벤젠술폰아미드(PA)가 NO를 방출하는 것으로 보여진 동안 아르곤-포화 용액과 비교하여 공기로 포화시킨 용액에서 증가된다(Bonner, F.T.; Ko., Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514-2519). 실시예 1의 화합물 5, 7-10에 대한 분해 동력학은 일차 반응이 아니며 따라서 단지 대략의 반감기가 보고된다. 하기 표에서 단일 컬럼 중 하나 이상의 수를 가지는 화합물은 동일한 화합물의 두 가지 실험의 결과를 나타낸다.

[0255]

화합물	$t_{½}$ (Ar) (min)	$t_{½}$ (공기) (min)	k_{O2}/k_{Ar}
1	17.5 ; 18.0	2.67 ; 4.0	5.82
2	3.61 ; 4.0	1.75 ; 1.9	1.06
3	1.05 ; 2.1	0.68 ; 1.2	0.55
4	0.96 ; 1.2	0.55 ; 0.6	0.75
5	18.8	6.3	
6	9.17	2.60	2.52
7	72.1 ; 72.2	10.0 ; 10.0	
8	33.0 ; 33.0	7.0 ; 7.0	
9	17.8	4.0	
10	5.78 ; 19.2	3.3 ; 4.2	

[0257] 실시예 5. N_2O 정량을 통한 HNO 생산

[0258] 화합물의 HNO 생산은 UV-Vis 분광학으로 결정될 수 있다.

[0259] 일산화질소는 HNO의 이합체화 및 탈수화를 통해 제조되며, HNO 생성을 위한 가장 흔한 마커이다(Fukuto, J.M.; Bartberger, M.D.; Dutton, A.S.; Paolocci. N.; Wink, D.A.; Houk, K-N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801). 그러나, HNO는 산소로 부분적으로 퀀칭하여 N_2O를 생성하지 않는 생성물을 얻을 수 있다((a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, CT. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 및 (b) Scozzafava, A.; Supuran, CT. J-Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687. 참조). 기준으로서 안겔리염(AS)을 사용하여, 실시예 1의 화합물 2-4로부터 방출되는 N_2O의 상대적 양을 GC 헤드스페이스 분석을 통해 시험하였다. 도 1에서 나타나는 결과는 화합물 2-4로부터 방출되는 N_2O의 양은 아르곤과 공기 두 가지 모두 하에서 AS로부터 방출되는 양과 유사하다.

[0260] 37℃에서 PBS 완충제의 pH 7.4에서 니트록실을 공여하는 화합물의 능력을 평가하였다. 특히, 표 1-3의 화합물

및 표 4의 특정 화합물을 시험하였고, 37℃에서 PBS 완충제 중 pH 7.4에서 그것들의 니트록실 공여 능력을 평가하였다. 화합물을, 2-페닐-N-히드록시벤젠 술폰아미드를 제외하고, 니트록실을 공여하는 그것들의 능력을 나타내는 모든 생성된 검출가능한 수준의 N_2O를 시험하였다. 2-페닐-N-히드록시벤젠술폰아미드를 그것이 니트록실 도너인지 여부를 확인하기 위해 재검사할 수 있다.

[0262] 실시예 6. 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하기 위한 본 발명의 화합물의 능력을 결정하기 위한 시험관 내 모델의 사용.

[0263] *a. 심혈관 질병 또는 질환.*

[0264] 심혈관 질환의 시험관내 모델을 또한 환자에서 심혈관 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하기 위하 본원에 기재된 어떤 화합물의 능력을 결정하기 위해 사용할 수 있다. 심장병의 예시적인 시험관내 모델을 하기에 기재한다.

[0265] 시험관내 모델을 화합물의 혈관이완 특성을 보기 위해 이용할 수 있었다. 분리된 래트 흉부 대동맥환 모이어티에서 등장성 장력을 Crawford, J.H., Huang, J, Isbell, T.S., Shiva, S., Chacko, B.K., Schechter, A., Darley-Usmar, V.M., Kerby, J.D., Lang, J.D., Krauss, D., Ho, C, Gladwin , M.T., Patel, R.P., Blood 2006, 107, 566-575에서 앞서 기재된 바와 같이 측정할 수 있다. 안락사 시 대동맥 환 모이어티을 절단하고 지방 및 부착 조직을 제거하였다. 혈관은 그 후 환자의 환 모이어티을 잘랐고(2-3 mm의 넓이) 조직 욕에서 외력-변위 변환기로부터 현탁하였다. 환 모이어티을 37℃에서 중탄산-완충된, 하기의 조성물의 Krebs-Henseleit (K-H) 용액에서 세척하였고(mM)(NaCl 118; KCl 4.6; $NaHCO_3$ 27.2; KH_2PO_4 1.2; $MgSO_4$ 1.2; $CaCl_2$ 1.75; Na_2EDTA 0.03; 및 글루코오스 11.1) 21% O_2/5% CO_2/74% N_2와 함께 계속해서 뿌렸다. 2g의 패시브 로드를 모든 환 모이어티에 적용하였고, 실험 전체적으로 이 수준에서 유지하였다. 각 실험의 시작에서, 인도메타신-처리된 환 모이어티을 KCl(70 mM)로 탈분극화하여 혈관의 최대 수축능력을 결정한다. 환을 그 후 광범위하게 세척하고 평형을 유지시킨다. 이후의 실험을 위해, 혈관을 페닐에프린(PE, 3 x 10^{-8} - 10^{-7} M)과 함께, 최대하에서 수축하였고(KCl 반응의 50%), L-NMMA, 0.1 mM을 또한 eNOS 및 내생의 NO 생성을 억제하기 위해 첨가한다. 장력 발생이 평탄부에 도달한 후, 니트록실 공여 화합물을 혈관욕에 누적하여 첨가하고 장력에서 효과를 모니터링한다.

[0266] 시험관내 모델을 심장 근육에서 발생된 힘 및 세포내 칼슘의 변화에서 니트록실 공여 화합물의 효과를 결정하는데 이용할 수 있다. 발생된 힘 및 세포내 칼슘을 앞서 기재한 바와 같이 정상 또는 질병에 걸린(즉, 수축성 심부전 또는 비대를 가지는 래트) 래트 골주(trabeculae)에서 측정할 수 있다(Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Circ Res. 1995;76:1036-1048). 래트(Sprague-Dawley, 250-300g)를 이들 실험에서 사용하였다. 래트를 펜토바르비탈(100 mg/kg)로 복강내 주사를 통해 마취하였고, 심장을 정중흉골절재술로 노출시키고, 재빨리 잘라내어 해부 접시에 두었다. 대동맥에 캐뉼러를 꽂고 심장을 반대로 95% O_2 및 5% CO_2로 평형을 유지하면서 해부용 Krebs-Henseleit (H-K) 용액과 함께 역행관류시켰다(~15 mM/min). 해부용 K-H 용액은 pH 7.35-7.45의 실온(21-22℃)에서 NaCl 120, $NaHCO_3$ 20, KCl 5, MgCl 1.2, 글루코오스 10, $CaCl_2$ 0.5, 및 2,3-부탄디온 모토옥시민(BDM) 20으로 구성된다(mM). 심장의 우심실로부터 골주를 절개하고, 외력 변환기와 모터암 사이에 장착하고 ~10 ml/min의 속도로 정상 K-H 용액(KCl, 5 mM)과 함께 뿌리고, 0.5 Hz에서 자극하였다. 근육의 크기를 해부 현미경(x 40, 해상도 ~10 μm)의 접안렌즈에서 캘리브레이션 레티큘(calibration reticule)로 측정한다.

[0267] 힘을 외력 변환기 시스템을 사용하여 측정하고 횡단면적 부분의 평방 밀리미터 당 밀리 뉴턴으로 나타낸다. 근절을 레이저 회절로 측정한다. 휴지상태 근절은 실험 전체적으로 2.20-2.30 μm 이다.

[0268] 세포내 칼슘을 앞선 연구에 기재한 바와 같은 푸라-2의 자유 산 형태를 사용하여 측정한다(Gao et al, 1994; Backx et al, 1995; Gao et al, 1998). 푸라-2 칼륨염을 이온영동으로 미량주사하였고 모든 근육 전체적으로(갭 결합을 통해)펼쳤다. 전극의 끝(직경 ~0.2 μn)을 푸라-2 염(1 mM)으로 채우고 전극의 나머지를 150 mM KCl로 채운다. 비-자극된 근육의 표면 세포에 성공적인 찌르기 후에, 5-10 nA의 과분극 전류가 ~15 분동안 계속해서 통과된다. 푸라-2 형광을 380 및 340 nm에서 여기시킴으로써 측정한다. 형광을 광전자증배관(photomultiplier tube)으로 510nm에서 수집한다. 광전자증배관의 산출물을 수집하고 디지털화한다. 리아노딘(1.0 μM)을 정상상태 활성을 가능하게 하는데 사용한다. 리아노딘에 노출 15분 후, 다양한 세포밖 칼슘(0.5-20 mM)에서 10Hz에서 근육을 자극함으로써 다른 수준의 강직을 잠시동안(~4-8초) 유발한다. 모든 실험은 실온(20-22℃)에서 수행한다.

[0269] *b. 허혈/재관류를 나타내는 질병 또는 질환.*

[0270] 시험관내 모델을 또한 환자에서 허혈/재관류 손상을 나타내는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하는 본원에 기재된 어떤 화합물의 능력을 결정하기 위해 사용할 수 있다.

[0272] 실시예 7. 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하는 본 발명의 화합물의 능력을 결정하기 위한 생체내 및/또는 생체외 모델의 사용.

[0273] *a. 심혈관 질병 또는 질환.*

[0274] 심혈관 질환의 생체내 모델은 또한 환자에서 심혈관 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하는 본원에 기재된 어떤 화합물의 능력을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 심장병의 대표적인 동물 모델은 하기 기재된다.

[0275] 니트록실 도너 화합물로 획득된 생체내 심혈관 효과는 대조군(정상) 개에서 평가될 수 있다. 연구는 앞서 기재한 바와 같이 의식적인 혈역학적 분석 및 혈액 샘플링을 위해 만성적으로 기계가 설치된 잡종(수컷) 성견(25kg)에서 수행한다(Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolocci, N. Circ. Res. 96(2): 2004). 우동맥 및 하향대동맥 카테터가 체액압력과 샘플링관을 제공하는 동안, 마이크로마노미터 변환기는 좌심실에서 압력을 제공한다. 심장내 초음파마이크로미터(전후, 중격-외측)는 단축차원을 측정하며, 아래대정맥(inferior vena cave)을 둘러싸는 압축공기 교합기(pneumatic occluder)는 압력-관련 분석을 위한 전부하(pre-load) 조작을 용이하게 한다. 심내막 조율 리드는 우대정맥에 위치하고, 다른쌍은 빠른 조율-심부전을 유도하는 영구 페이스메이커에 연결되는 우심실 자유벽에 위치한다. 10일 회복 후, 동물을 기준선 동성 리듬(baseline sinus rhythm)에서 대동맥 조율과 함께 평가한다(120-160 bpm). 측정은 심장역학에 대해 기록하는 의식적인 혈역학을 포함한다.

[0276] 본 발명의 화합물은 1-5 μg/kg/min의 용량에서 건강한 대조군 개에 투여되고 결과 심혈관 데이터를 얻는다.

[0277] 본 발명의 화합물은 울혈성 부전을 가지는 심장에서 심장 혈역학을 개선한다: 기준선 조건하에서 프로토콜을 완료한 후, 울혈성 심부전은 앞서 기재한 바와 같이 타키페이싱(tachypacing)(210 bpm x 3 weeks, 240 bpm x 1 week)으로 유도된다(Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, -37 D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolocci, N. Circ. Res. 96(2): 2004). 간략하게, 확장말기압(end-diastolic pressure) 및 + dP/dt, 최대값은 부전 진행을 주마다 모니터링하여 측정한다. 동물이 2X, 및 dp/dt, > 50% 기준선의 최대값 이상의 EDP에서 상승을 증명할 때, 그것들을 울혈성 심부전 연구의 준비가 된 것으로 간주한다.

[0278] 검사 화합물의 값은 대조군에서 계속적인 i.v. 주입 (2.5 또는 1.25 μg/kg/min) 및 심부전 제제 15분 후 각각, 부피 회복의 부재와 존재 모두에서 얻었다. 비교를 위해, 동일한 혈역학 측정을 심부전 제제 중 AS로 얻었다.

[0279] *b. 허혈/재관류를 나타내는 질병 또는 질환.*

[0280] 허혈/재관류의 생체밖 모델은 또한 환자에 허혈/재관류를 나타내는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하는 본원에 기재된 어떤 화합물의 능력을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 허혈/재관류 손상의 대표적인 생체밖 모델은 하기 기재된다.

[0281] 수컷 위스타 래트를 동일한 케이지에 수용하고 수돗물 및 표준 설치류 음식에 자유롭게 접근하도록 하였다. 각각의 동물을 헤파린(2,500 U, i.m.) 처리 10분 후 1 g/kg 우레탄 i.p.로 마취시킨다. 가슴을 열고, 심장을 재빨리 절단하고, 빙냉된 완충 용액에 두고 무게를 잰다. 분리된 래트 심장을 관류 기구에 부착하고 37℃에서 산소를 주입한 완충 용액과 함께 역행관류한다. 심장을 [Rastaldo et al., "P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect," Am. J. Physiol, 280:H2823-H2832 (2001), 및 Paolocci et al. "cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation," Am. J. Physiol., 279: H1982- H1988 (2000)]에서 앞서 기재한 바와 같이 기계를 설치한다. 흐름을 85-90 mm Hg의 전형적인 심장 관류 압력에 도달하도록 일정하게(대략 9 mL/min/g 젖은 중량) 유지한다. 10%의 일정비율의 유속을 대동맥 캐뉼라에 연결되는 50mL 시린지를 사용하는 2개의 관류 펌프(Terumo, Tokyo, Japan) 중 한 개에 의해 적용한다. 약물 적용은 심장에서 원하는 최종 농도의 10x 농도에서 완충제를 단독으로 함유하는 시린지를 비히클에 용해된 약물(니트록실 공여 화합물)을 함유하는 다른 펌프의 시린지로 바꿈으로써 수행한다. 좌심실 벽의 작은 구멍은 테베시우스 흐름의 배수를 허용하고, 폴리비닐-클로라이드 풍선을 좌심실에 두고, 좌심실압(LVP)의 기록을 위해 전자압력계에 연결한다. 심장은 전기로 페이스를 맞추고

온도-조절된(37℃) 챔버에서 유지한다. 심장관류압(CPP) 및 심장 흐름을 모두 관류 선을 따라 위치하는 제2전자 압력계 및 전자기 유속프로브로 각각 모니터링한다. 좌심실압, 심장흐름 및 심장 관류압을 TEAC R-71 기록기를 사용하여 기록하고, 1000 Hz에서 디지털화하고 심장수축(dP/dW) 동안 LVP의 최대 증가속도를 수량화하는 DataQ-기기/CODAS 소프트웨어로 오프라인을 분석한다.

[0282] 심장을 하기 조성물의 95% O_2 및 5% CO_2 기체로 채워진 Krebs-Henseleit 용액으로 관류한다: 5 μg/mL 리도카인으로 보충된 17.7 mM 중탄산나트륨, 127 mM NaCl, 5.1 mM KCl, 1.5 mM $CaCl_2$, 1.26 mM $MgCl_2$, 11 mM D-글루코오스.

[0283] 실험 화합물. 니트록실 도너를 사용전 완충제에서 즉시 희석한다.

[0284] 실험 프로토콜. 심장을 30분 동안 안정시키고 기준 변수를 기록한다. 전형적으로, 심장흐름은 처음 10분 내에 조절하고, 그것으로 일정하게 유지한다. 30분 안정화 후, 심장은 처치군 중 하나에서 무작위로 정하고, 30분 전반적인 비흐름성 허혈 다음에 30분의 재관류(I/R)를 하였다. 심장의 페이싱을 허혈 기간의 시작시 멈추고 3번째 재관류의 순간 후 재시작한다.

[0285] 대조군의 심장은 안정화 후 추가 29분 동안 완충제로 관류한다. 처치한 심장을 니트록실 도너에 노출한다(예를 들어, 약 20분 동안 1 μM 최종 농도 후 10분 완충제 세척 기간).

[0286] 모든 심장에서 페이싱은 허혈의 발병시 정지되고 재관류 3분 후 재시작된다. 분리된 심장 표본은 시간이 흐르면 질이 떨어질 수도 있기 때문에, 지속적으로 다른 보고와 함께, 재흐름 지속은 심장 성능에서 결정질 관류에 의해 생성되는 효과를 최소화하기 위해 30분으로 제한된다.

[0287] 심실 기능의 평가. 최대로 발현된 LVP를 얻기 위해, Paolocci, supra, 및 Hare et al., "Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts," J. Clin. Invest, 101:1424-31 (1998)에서 보고되는 바와 같이 심실내 풍선의 부피를 안정화 기간 동안 10 mm Hg의 확장말기 LVP로 조절한다. I/R 프로토콜로 유발되는 발현된 LVP, dP/dt_{max} 및 확장말단 값의 변화를 지속적으로 모니터링한다. 허혈 기간의 끝 전과 허혈 전 질환 동안 확장말단 LVP(EDLVP) 사이의 차이점은 구축 발생 정도의 지표로서 사용된다. 재관류 동안 발생된 LVP 및 dP/dt_{max}의 최대 회복을 각각의 허혈전 값과 비교한다.

[0288] 심근 손상의 평가. 효소 방출은 돌이킬 수 없는 세포 손상으로 이미 진행한 심각한 심근 손상의 척도이다. 관상동맥 배출물의 샘플(2 mL)를 폐동맥을 통해 우심실로 삽입된 카테터와 함께 회수한다. 샘플을 허혈 전 및 재관류의 3, 6, 10, 20 및 30분에 즉시 획득한다. LDH 방출은 Bergmeyer & Bernt, "Methods of Enzymatic Analysis," Verlag Chemie (1974)에 의해 앞서 기재된 바와 같이 측정한다. 데이터를 전체 재흐름 기간 동안 축적값으로서 표시한다.

[0289] LDH 방출에 의해 결정된 심근 손상에 대한 데이타를 확증하기 위해, 블라인디드 방식으로 평가하였다. 과정(30분 재관류)의 마지막에, 각 심장을 관류 장치로부터 재빨리 재거하고, LV를 2-3mm의 원주형 슬라이스로 절개했다. Ma et al., "Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury," Proc. Natl. Acad. ScL, 96:14617-14622 (1999)에서 기재된 바와 같이 인산 완충제 중 니트로블루 테트라졸륨의 0.1% 용액에서 37℃에서 15분 배양 후, 염색되지 않은 괴저성 조직을 염색된 눈에 보이는 조직으로부터 분리한다. 눈에 보이고 괴저성인 조직의 부분을 심장의 착점을 알지 못하는 독립적인 관찰자에 의해 주의깊게 분리한다. 괴저성 및 비-괴저성 조직의 중량을 그 후 결정하고 괴저성 질량을 전체 좌심실 질량의 백분율로서 나타내었다.

[0290] 데이타는 ANOVA 다음에 사후 t 검정에 대한 본페로니(Bonferroni) 보정과 같은 통계적 방법을 받게 할 수 있다.

[0292] 실시예 8. 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연하는 본 발명의 치료제와 조합하는 능력을 결정하기 위한 인간 임상적 시도의 사용.

[0293] 원한다면, 본원에 기재된 어떤 화합물은 또한 니트록실 치료제에 반응하는 질병 또는 질환의 발병 및/또는 진행을 치료, 예방 및/또는 지연시키는 본 화합물의 능력을 결정하기 위해 인간에서 시험될 수 있다. 표준 방법은 이들 임상적 시도를 위해 사용될 수 있다. 한 대표적 방법에서, 울혈성 심부전과 같은 이러한 질병 또는 질환을 가지는 환자를 표준 프로토콜에서 본 발명의 화합물을 사용하는 치료제의 약물동력학 및 약력학 단계 I 연구에 기록한다. 그 후 단계 II, 이중맹검 무작위 대조 시험을 표준 프로토콜을 사용하여 화합물의 효능을 결정하기 위해 수행한다.

[0294] 앞서 언급한 발명이 이해의 명료함을 목적으로 예시 및 실시예의 방법으로 일부 상세에서 기재되었음에도 불구하고, 특정의 중요하지 않은 변화와 변형이 실행될 것임은 당업자에게 명백하다. 따라서, 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0295] 본원에 기재되는 모든 참고문헌, 공개, 등록 및 특허 출원들은 그것 전체가 본원에 참고로써 포함된다.

도면

도면1

