



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 448 087** (13) **C2**

(51) МПК
C07C 311/48 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07C 323/67 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 215/28 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008141151/04, 16.03.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.03.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.03.2006 US 60/783,556

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2010 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 20.04.2012 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2004/0038947 A1, 26.02.2004.

A.SCOZZAFAVA ET AL. Carbonic Anhydrase
and Matrix Metalloproteinase Inhibitors:
Sulfonylated Amino Acid Hydroxamates with
MMP Inhibitory Properties Act as Efficient
Inhibitors of CA Isozymes I, II, and IV, and N-
Hydroxysulfonamides Inhibit Both These Zinc
Enzymes. J. of med. chem., v.43, no.20, p.3677-
3687. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.10.2008

(86) Заявка РСТ:
US 2007/006710 (16.03.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/109175 (27.09.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

(72) Автор(ы):

ТОСКАНО Джон П. (US),
БРУКФИЛД Фредерик Артур (GB),
КОЭН Эндрю Д. (US),
КОРТНИ Стефен Мартин (GB),
ФРОСТ Лиза Мари (GB),
КАЛИШ Винсент Джейкоб (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖОНС ХОПКИНС ЮНИВЕРСИТИ
СКУЛ ОФ МЕДСИН (US),
КАРДИОКСИЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

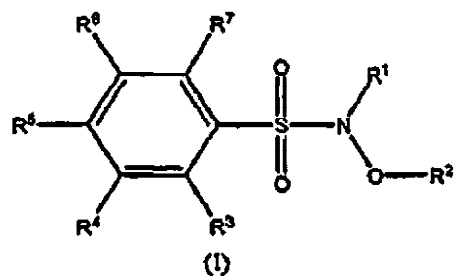
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-ГИДРОКСИЛСУЛЬФОАМИДА В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПОЛЕЗНЫХ ДОНОРОВ НИТРОКСИЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным N-
гидроксисульфоамида формулы (I), где R¹
представляет собой H; R² представляет собой H;
R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из
группы, состоящей из H, галогена,

перфторметила и алкилсульфонилла, которые
высвобождают нитроксил (HNO) в
физиологических условиях и полезны в
лечении и/или предотвращении появления
и/или развития заболеваний или состояний,
чувствительных к нитроксильной терапии,
включая сердечную недостаточность. Новые

производные N-гидроксисульфонида высвобождают HNO с регулируемой скоростью в физиологических условиях, и скорость высвобождения HNO изменяют путем варьирования природы и положения функциональных групп в производных N-гидроксисульфонида. 4 н. и 34 з.п. ф-лы, 1 ил., 5 табл., 8 пр.



(56) (продолжение):

A.SCOZZAFAVA ET AL. Carbonic Anhydrase and Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Sulfonylated Amino Acid Hydroxamates with MMP Inhibitory Properties Act as Efficient Inhibitors of CA Isozymes I, II, and IV, and N-Hydroxysulfonamides Inhibit Both These Zinc Enzymes. J. of med.chem., v.44, no.6, 2001, p.1016. S.BRYNES ET AL. Potential Inhibitors of L-Asparagine Biosynthesis.4.Substituted Sulfonamide and Sulfonylhydrazide Analogues of L-Asparagine. American chemical society, v.21, no.1, 1978, p.45-49. US 3,751,255 A, 07.08.1973. F.ZANI, ET AL. Antimicrobial and Genotoxic Properties of Guinoline Derivatives. bollettino chimico farmaceutico, v.133, no.5, 1994, p.328-338. SU 186456 C2, 03.10.1966. US 6,525,081 B1, 25.02.2003. US 2004/0039063 A1, 26.02.2004. US 2005/0153966 A1, 14.07.2005. T.SUZUKI ET AL. Novel Inhibitors of Human Deacetylases: Design, Synthesis, Enzyme Inhibition, and Cancer Cell Growth Inhibition of SAHA-Based Non-hydroxamates. J. of med. chem., v.48, 2005, p.1019-1032.

RU 2 4 4 8 0 8 7 C 2

RU 2 4 4 8 0 8 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 311/48 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07C 323/67 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 215/28 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2008141151/04, 16.03.2007

(24) Effective date for property rights:
16.03.2007

Priority:

(30) Priority:
17.03.2006 US 60/783,556

(43) Application published: 27.04.2010 Bull. 12

(45) Date of publication: 20.04.2012 Bull. 11

(85) Commencement of national phase: 17.10.2008

(86) PCT application:
US 2007/006710 (16.03.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/109175 (27.09.2007)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu

(72) Inventor(s):

**TOSKANO Dzhon P. (US),
BRUKFILD Frederik Artur (GB),
KOEhN Ehndrju D. (US),
KORTNI Stefen Martin (GB),
FROST Liza Mari (GB),
KALISH Vinsent Dzhejkob (US)**

(73) Proprietor(s):

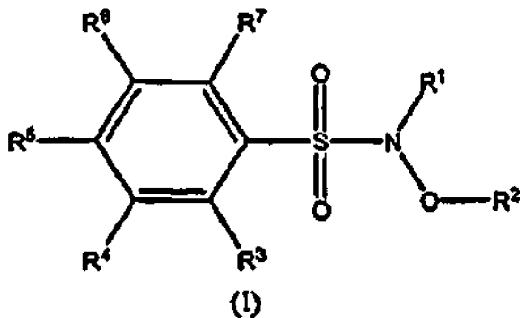
**DZhONS KhOPKINS JuNIVERSITI SKUL OF
MEDSIN (US),
KARDIOKSIL FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)**

(54) N-HYDROXYLSULPHONAMIDE DERIVATIVES AS NOVEL PHYSIOLOGICALLY USEFUL NITROXYL DONORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N-hydroxysulphonamide derivatives of formula



where: R¹ denotes H; R² denotes H; R³, R⁴, R⁵,

R⁶ and R⁷ are independently selected from a group consisting of H, halogen, perfluoromethyl and alkylsulphonyl, which release nitroxyl (HNO) under physiological conditions and are useful in treating and/or preventing the onset and/or development of diseases and conditions which are responsive to nitroxyl therapy, including heart failure.

EFFECT: novel N-hydroxysulphonamide derivatives release NHO at a controlled rate under physiological conditions, and the rate of release of HNO changed by varying the nature and position of functional groups in N-hydroxysulphonamide derivatives.

38 cl, 5 tbl, 8 ex

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка притязает на приоритет по отношению к Предварительной Заявке на патент США серийный номер 60/783556, поданной 17 марта 2006 г. и озаглавленной "Производные N-гидроксилсульфонамида в качестве новых физиологически полезных доноров нитроксила", которая полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылочного материала.

Постановление, касающееся финансируемого из федерального бюджета исследования или разработки

Данное изобретение было частично сделано с правительственной поддержкой под грантом номер СНЕ-0518406 от Национального Научного Общества. Правительство может иметь определенные права в данном изобретении.

*Уровень техники**Краткое описание сердечной недостаточности*

Застойная сердечная недостаточность (СНФ) по существу представляет собой прогрессирующее, угрожающее жизни, условие, в котором миокардиальная сократимость подавлена так, что сердце неспособно в достаточной мере перекачивать кровь, которая возвращается в него, что также называют декомпенсацией. Симптомы включают одышку, усталость, слабость, опухание ног и непереносимость физических упражнений. На физической экспертизе пациенты с сердечной недостаточностью часто имеют повышенные частоты сердцебиения и дыхания (показатель наличия жидкости в легких), отек, расширение яремной вены и увеличенные сердца. Самой распространенной причиной СНФ является атеросклероз, который вызывает закупорки в коронарных артериях, которые обеспечивают кровоток к сердечной мышце. В конечном счете, такие закупорки могут вызвать инфаркт миокарда с последующим ухудшением сердечной функции и вытекающей из него сердечной недостаточностью. Другие причины СНФ включают клапанную болезнь сердца, артериальную гипертензию, вирусные инфекции сердца, употребление алкоголя и диабет. Некоторые случаи СНФ возникают без ясной этиологии и называются идиопатическими. Эффекты СНФ на индивида, претерпевающего состояние, могут быть фатальными.

Существует несколько типов СНФ. Два типа СНФ идентифицированы в соответствии тем, какая фаза кардиального насосного цикла более повреждена. Систолическая сердечная недостаточность встречается, когда уменьшается способность сердца сокращаться. Сердце не может качать с достаточной силой, для продвижения достаточного количества крови в кровоток, что приводит к пониженной фракции выброса левого желудочка. Закупорка легких является типичным симптомом систолической сердечной недостаточности. Диастолическая сердечная недостаточность обозначает неспособность сердца расслабляться между сокращениями и позволять достаточному количеству крови поступать в желудочки. Более высокое давление наполнения необходимо для поддержания функционального состояния сердца, но сократимость, как измерено фракцией выброса левого желудочка, обычно является нормальной. Опухание (отек) в брюшной полости и в ногах представляет собой типичный симптом диастолической сердечной недостаточности. Часто индивид, страдающий сердечной недостаточностью, имеет в некоторой степени как систолическую сердечную недостаточность, так и диастолическую сердечную недостаточность.

СНФ также классифицируют в соответствии с ее тяжестью. Нью-Йоркская ассоциация сердца классифицирует СНФ на четыре класса: I класс не подразумевает

очевидных симптомов без ограничений физической активности; II класс подразумевает некоторые симптомы в ходе или после нормальной активности с умеренными ограничениями физической активности; III класс подразумевает симптомы с менее чем обычной активностью, с умеренными - значительными
5 ограничениями физической активности и Класс IV подразумевает значительные симптомы в состоянии покоя, с тяжелыми - полными ограничениями физической активности. Как правило, индивид проходит через данные классы по мере того, как они существуют с состоянием.

10 Хотя СНФ считается хроническим, прогрессирующим состоянием, она также может развиваться внезапно. Данный тип СНФ называют острой СНФ, и она является состоянием, требующим срочной медицинской помощи. Острая СНФ может быть вызвана тяжелой травмой миокарда, которая отрицательно сказывается либо на
15 работоспособности миокарда, такая, как инфаркт миокарда, или целостности клапана/камеры, такая, как митральная регургитация, или желудочковый септальный разрыв, который приводит к острому повышению левожелудочкового и диастолического давления, приводящего к легочному отеку и одышке.

Общие агенты для лечения СНФ включают сосудорасширяющие средства
20 (препараты, которые расширяют кровеносные сосуды), положительные инотропы (препараты, которые увеличивают способность сердца сокращаться) и мочегонные средства (препараты для уменьшения уровня жидкости). Дополнительно стандартными агентами для лечения умеренной - слабой сердечной недостаточности стали бета-антагонисты (препараты, которые противодействуют бета-
25 адренергическим рецепторам). Lowes и др., Clin. Cardiol., 23:III11-6 (2000).

Положительные инотропные агенты включают бета-адренергические агонисты такие, как допамин, добутамин, допексамин и изопротеренол. Однако применение бета-агониста имеет потенциальные осложнения такие, как аритмогенез и
30 повышенная потребность сердца в кислороде. Дополнительно, начальное непродолжительное выздоровление миокардиальной сократимости, предоставленной этими препаратами, сопровождается ускоренной смертностью, заканчивающейся в значительной степени от большей частоты внезапной смерти. Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT,
35 Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

Бета-антагонисты противодействуют функции бета-адренергического рецептора. В то время, как первоначально они были противопоказаны при сердечной недостаточности, было обнаружено, что они обеспечивают выраженное понижение
40 летальности и осложнения при клинических испытаниях. Bouzamondo и др., Fundam. Clin. Pharmacol, 15: 95-109 (2001). Соответственно они стали установившейся терапией при сердечной недостаточности. Однако даже у индивидов, состояние которых улучшается при терапии бета-антагонистами, может впоследствии возникнуть декомпенсация, и может возникнуть необходимость экстренного лечения
45 положительным инотропным агентом. К сожалению, как говорит их название, бета-антагонисты блокируют механизм действия положительных инотропных бета-агонистов, которые используют в центрах экстренной помощи. Bristow и др., J. Card. Fail., 7: 8-12 (2001).

50 Сосудорасширяющие средства такие, как нитроглицерин, использовали в течение длительного периода времени для лечения сердечной недостаточности. Однако причина терапевтического эффекта нитроглицерина не была известна до конца последнего столетия, когда было обнаружено, что за благоприятные воздействия

нитроглицерина была ответственна молекула оксида азота (NO). У некоторых индивидов, страдающих сердечной недостаточностью, донор оксида азота применяют в сочетании с положительным инотропным агентом, чтобы вызвать сосудо-
5 расширенное и увеличить сократимость миокарда. Однако данное комбинированное введение может ухудшить эффективность положительных инотропных агентов лечения. Например, Hart и др. Am. J. Physiol. Hert Circ. Pyhsiol, 281:146-54 (2001) сообщали, что введение донора оксида азота нитропруссидом натрия в сочетании с положительным инотропным бета-адренергическим агонистом
10 добутамином ухудшало положительный инотропный эффект добутамина. Nare и др., Circulation, 92:2198-203 (1995) также раскрыли ингибиторное действие оксида азота на эффективность добутамина.

Как описано в Патенте США № 6936639, соединения, высвобождающие нитроксил (HNO) в физиологических условиях, имеют как положительные
15 инотропные, так и лузитропные эффекты и предлагают значительные преимущества перед существующим лечением сердечных недостаточностей. В силу одновременного положительного инотропного/лузитропного действия и эффектов разгрузки, о донорах нитроксила сообщали, как о полезных при лечении сердечно-сосудистых
20 заболеваний, характеризующихся высокой резистивной нагрузкой и слабой сократительной деятельностью. В частности, о соединениях, высвобождающих нитроксил, сообщали, как о полезных в лечении сердечной недостаточности, включая сердечную недостаточность у индивидов, проходящих терапию бета-антагонистом.

Краткое описание ишемии

Ишемия представляет собой состояние, характеризующееся прерыванием или
25 недостаточной поставкой крови к ткани, которая вызывает гипоксию в поврежденной ткани. Миокардиальная ишемия представляет собой состояние, вызванное закупоркой или сужением одной, или более коронарных артерий такой, какая может возникать
30 при атеросклеротической окклюзии бляшки или разрыве. Блокада, или сужение, вызывает гипоксию неперфузированной ткани, которая может вызвать повреждение ткани. Дополнительно при реперфузии с последующей реоксигенацией ткани, когда кровь снова в состоянии протекать, или потребность ткани в кислороде уменьшается,
35 дополнительное повреждение может быть вызвано оксидантным стрессом.

Ишемия/реперфузионная травма обозначает повреждение ткани, вызванное гипоксией, сопровождаемой реоксигенацией. Эффекты ишемии/реперфузионной
40 травмы у индивида, страдающего от данного состояния, могут быть фатальными, в частности, когда травма возникает в жизненно важном органе таком, как сердце или мозг.

Соответственно, соединения и композиции, эффективные в предотвращении или
защите от ишемии/реперфузионной травмы, были бы полезными фармацевтическими
45 препаратами. Такие соединения, как нитроглицерин использовали в течение длительного периода времени, чтобы помочь контролировать сосудистый тонус и предохранять от ишемии/реперфузионной травмы миокарда. Было обнаружено, что молекула оксида азота ответственна за благоприятные воздействия нитроглицерина. Это открытие вызвало интерес в медицинских применениях оксида азота и
50 исследования родственных соединений таких, как нитроксил. Как сообщено в заявке на патент США серийный номер 10/463084 (публикация США № 2004/0038947), введение соединения, высвобождающего нитроксил в физиологических условиях, до ишемии может ослабить ишемию/реперфузионную травму тканей, например миокардиальных тканей. О данном благоприятном воздействии сообщали, как о

неожиданном результате с учетом того, что нитроксил, как предварительно сообщали, увеличивал ишемию/реперфузионную травму (см. Ма и др., "Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury," Proc. Nat'l Acad. Sci, 96(25): 14617-14622 (1999), где сообщается, что введение соли Анжели (донора нитроксила в физиологических условиях) анестезированным кроликам во время ишемии и за 5 минут до реперфузии увеличивало ишемию/реперфузионную травму миокарда и "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), где сообщается, что введение соли Анжели во время ишемии и за 5 минут до реперфузии почечной ткани крысы внесло свой вклад в инфильтрацию нейтрофила в ткань, которая, как полагают, способствует уменьшению ишемии/реперфузии). В частности, предишемическое введение соли Анжели и изопропиламина/NO, как сообщали, предотвращало, или уменьшало ишемию/реперфузионную травму.

Краткое описание доноров нитроксила

До настоящего времени, подавляющее большинство исследований биологического действия HNO использовали донор диоксотринитрат натрия ("соль Анжели" или "AS"). Однако химическая устойчивость AS сделала ее неподходящей для развития в качестве терапевтического агента. Было предварительно показано, что N-гидроксibenзолсульфонамид ("кислота Пилоти" или "РА") является донором нитроксила при высоком pH (>9) (Bonner, F.T.; Ko, Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514-2519). Однако в физиологических условиях РА представляет собой донор оксида азота через окислительный путь (Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. Biochem. J. 1995, 312, 333-339). Таким образом, физиологические эффекты AS и РА не идентичны, потому что AS представляет собой донор нитроксила в физиологических условиях, тогда как РА представляет собой донор оксида азота в физиологических условиях.

Несмотря на то, что в патенте США № 6936639 и публикации США № 2004/0038947 РА описана как соединение, высвобождающее нитроксил, и отмечают, что поэтому другие сульфогидроксамовые кислоты и их производные также полезны в качестве доноров нитроксила, РА фактически не высвобождает значительного количества нитроксила в физиологических условиях (См. Zamoга, выше).

Сообщали, что несколько замещенных N-гидроксилбензолсульфонамидов являются ингибиторами угольной ангидразы, без упоминания о продуцировании HNO (см., (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 и (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., J. Med Chem. 2000, 43, 3677-3687).

Значительная медицинская потребность

Несмотря на усилия по разработке новых терапий для лечения заболеваний и условий таких, как сердечная недостаточность и ишемия/реперфузионная травма, остается значительный интерес и потребность в дополнительных или альтернативных соединениях, которые лечат или предотвращают появление или тяжесть этих и родственных заболеваний или состояний. В частности, остается значительная медицинская потребность в альтернативных или дополнительных терапиях для лечения заболеваний или состояний, чувствительных к нитроксильной терапии. Новые соединения, высвобождающие нитроксил в физиологических условиях, и способы с применением соединений, высвобождающих нитроксил в физиологических условиях, могут таким образом найти применение как терапии для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболеваний или состояний, чувствительных к нитроксильной терапии, включая болезнь сердца и ишемию/реперфузионную

травму. Предпочтительно, терапевтические агенты могут улучшить качество жизни и/или продлить время жизни пациентов с заболеванием или состоянием.

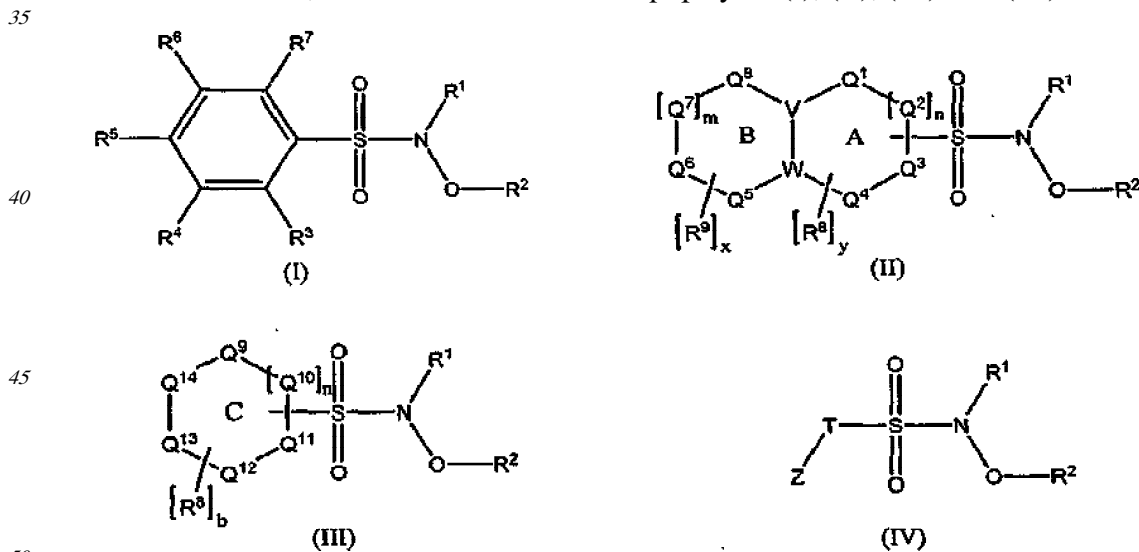
Сущность изобретения

5 Описаны способы, соединения и композиции для лечения и/или предотвращения появления или развития заболеваний или состояний, чувствительных к нитроксильной терапии. Описаны ароматические и неароматические производные N-
10 гидроксилсульфонамида, высвобождающие нитроксил в физиологических условиях. За счет модификации РА подходящими заместителями такими, как
15 электроноакцепторные группы или группы, которые стерически препятствуют сульфонильной группе, продуктивность HNO этих производных существенно увеличена в физиологических условиях. В значительной степени, при сравнении с AS, РА обладает емкостью для широкой модификации заместителей, обеспечивая оптимизацию физико-химических и фармакологических свойств. О такой оптимизации сообщают в настоящей заявке.

В одном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ введения индивиду, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества производного РА, где производное высвобождает нитроксил в физиологических
20 условиях. В одном варианте выполнения изобретение охватывает способ лечения или предотвращения появления и/или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии, способ, содержащий введение индивиду, нуждающемуся в этом, N-гидроксилсульфонамида, высвобождающего эффективное
25 количество нитроксила в физиологических условиях. Также охвачены способы лечения сердечной недостаточности или ишемии/реперфузионной травмы путем введения индивиду, нуждающемуся в этом, N-гидроксилсульфонамида, высвобождающего эффективное количество нитроксила в физиологических условиях.

Также описаны наборы, содержащие соединения, которые могут необязательно
30 содержать второй терапевтический агент такой, как положительное инотропное соединение, которое может, например, представлять собой агонист бета-адренергического рецептора.

Новые соединения, которые находят применение в изобретении, описанном в
35 настоящей заявке, включают соединения формулы (I), (II), (III) или (IV):



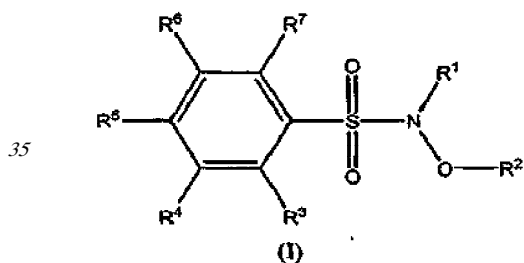
где R¹ представляет собой H; R² представляет собой H, алкил или гетероцикл; m и n независимо представляют собой целое число от 0 до 2; x и b независимо представляют собой целое число от 0 до 4; y представляет собой целое число от 0 до 3;

Т представляет собой алкил или замещенный алкил; Z представляет собой электроноакцепторную группу; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, нитро, арила, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и арилсульфинила, при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от H; (2) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от галогена; (3) когда R^3 , R^4 , R^6 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от галогена, нитро, циано, алкила или алкокси; (4) когда один из R^3 или R^7 представляет собой галоген, и R^3 или R^7 , который не является галогеном, представляет собой H, и один из R^4 или R^6 представляет собой галоген, и R^4 или R^6 , который не является галогеном, представляет собой H, R^5 отличен от галогена; (5) когда R^3 , R^7 и R^5 представляют собой H, и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, или нитро; (6) когда R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, и один из R^3 и R^7 представляет собой H, R^3 или R^7 , который не является H, отличен от нитро, или алкила; (7) когда R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 представляет собой нитро, и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от галогена; (8) когда R^4 и R^6 представляют собой нитро, и R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от диалкиламино; (9) когда R^4 и R^6 представляют собой H, и R^3 и R^7 представляют собой алкил, R^5 отличен от алкила; и (10) когда R^3 и R^7 представляют собой H, и R^4 и R^6 представляют собой нитро, R^5 отличен от диалкиламино; каждый R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, нитро, арила, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, NH_2 , OH, C(O)OH, C(O)Oалкила, NHC(O)алкилC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)алкилC(O)алкила, NHC(O)алкенилC(O)OH, NHC(O)NH₂, OалкилC(O)Oалкила, NHC(O)алкила, C(=N-OH)NH₂, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и арилсульфинила; A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , которые вместе с V и W формируют цикл A; B представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 , которые вместе с V и W формируют цикл B; V и W независимо представляют собой C, CH, N или NR¹⁰; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 независимо выбраны из группы, состоящей из C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O и S, при условии, что, либо (1) когда циклы A и B формируют нафталин, x представляет собой целое число от 1 до 3, или y представляет собой целое число от 2 до 4, или R^8 отличен от Cl, или (2) по меньшей мере, один из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 представляет собой N, NR¹⁰, O или S; C представляет собой гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} и Q^{14} , которые независимо выбраны из группы, состоящей из C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O и S, при условии, что, по меньшей мере, один из Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} и Q^{14} представляет

собой N, NR¹⁰, O или S; и R¹⁰ представляет собой H, алкил, ацил, или сульфонил. Также описаны фармацевтически приемлемые соли любой из предшествующих групп. В одном варианте соединения имеет формулу (I), (II), (III) или (IV), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой H; m и n независимо представляют собой целое число от 0 до 2; x и b независимо представляют собой целое число от 0 до 4; y представляет собой целое число от 0 до 3; T представляет собой алкил, или замещенный алкил; Z представляет собой электроноакцепторную группу; R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкилсульфонила, замещенного алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, замещенного N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, замещенного пергалогеналкила (в котором один или более атомов галогена могут быть замещены заместителем), нитро, арила, замещенного арила, циано, алкокси, замещенного алкокси, пергалогеналкокси, замещенного пергалогеналкокси, алкила, замещенного алкила, арилокси, замещенного арилокси, алкилсульфанила, замещенного алкилсульфанила, алкилсульфинила, замещенного алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, замещенного диалкиламино, циклоалкокси, замещенного циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, замещенного циклоалкилсульфанила, арилсульфанила, замещенного арилсульфанила, арилсульфинила и замещенного арилсульфинила при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ отличен от H; (2) по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ отличен от галогена; (3) когда R³, R⁴, R⁶ и R⁷ представляют собой H, R⁵ отличен от галогена, нитро, циано, алкила, или алкокси; (4) когда один из R³, или R⁷ представляет собой галоген, и R³ или R⁷, который не является галогеном, представляет собой H, и один из R⁴, или R⁶ представляет собой галоген, и R⁴ или R⁶, который не является галогеном, представляет собой H, R⁵ отличен от галогена; (5) когда R³, R⁷ и R⁵ представляют собой H, и один из R⁴ и R⁶ представляет собой H, R⁴, или R⁶, который не является H, отличен от N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, или нитро; (6) когда R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой H, и один из R³ и R⁷ представляет собой H, R³ или R⁷, который не является H, отличен от нитро, или алкила; (7) когда R³ и R⁷ представляют собой H, R⁵ представляет собой нитро, и один из R⁴ и R⁶ представляет собой H, R⁴ или R⁶, который не является H, отличен от галогена; (8) когда R⁴ и R⁵ представляют собой нитро, и R³ и R⁷ представляют собой H, R⁵ отличен от диалкиламино; (9) когда R⁴ и R⁶ представляют собой H, и R³ и R⁷ представляют собой алкил, R³ отличен от алкила; и (10) когда R³ и R⁷ представляют собой H, и R⁴ и R⁶ представляют собой нитро, R⁵ отличен от диалкиламино; каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкилсульфонила, замещенного алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, замещенного N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, замещенного пергалогеналкила, нитро, арила, замещенного арила, циано, алкокси, замещенного алкокси, пергалогеналкокси, замещенного пергалогеналкокси, алкила, замещенного алкила, арилокси, замещенного арилокси, алкилсульфанила, замещенного алкилсульфанила, алкилсульфинила, замещенного алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, замещенного диалкиламино, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oалкила, NHC(O)алкилC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)алкилC(O)алкила, NHC(O)алкенилC(O)OH, NHC(O)NH₂, OалкилC(O)Oалкила,

NHC(O)алкила, C(=N-OH)NH₂, циклоалкокси, замещенного циклоалкокси,
 циклоалкилсульфанила, замещенного циклоалкилсульфанила, арилсульфанила,
 замещенного арилсульфанила, арилсульфинила и замещенного арилсульфинила (где
 5 любой список алкила, или алкенила в приведенных выше группах подразумевает
 незамещенный, или замещенный алкил, или алкенил); А представляет собой
 циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или гетероароматический цикл,
 содержащий кольцевые группы Q¹, Q², Q³ и Q⁴, которые вместе с V и W формируют
 10 цикл А; В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или
 гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q⁵, Q⁶, Q⁷ и Q⁸, которые
 вместе с V и W формируют цикл В; V и W независимо представляют собой С, СН, N
 или NR¹⁰; Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ и Q⁸ независимо выбраны из группы, состоящей
 15 из С, СН₂, СН, N, NR¹⁰, O и S, при условии, что либо (1) когда циклы А и В формируют
 нафталин, х представляет собой целое число от 1 до 3, или у представляет собой целое
 число от 2 до 4, или R⁸ отличен от Cl, или (2) по меньшей мере, один из Q¹, Q², Q³, Q⁴,
 Q⁵, Q⁶, Q⁷ и Q⁸ представляет собой N, NR¹⁰, O, или S; С представляет собой
 гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ и Q¹⁴,
 20 которые независимо выбраны из группы, состоящей из С, СН₂, СН, N, NR¹⁰, O и S, при
 условии, что, по меньшей мере, один из Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ и Q¹⁴ представляет
 собой N, NR¹⁰, O или S; и R¹⁰ представляет собой H, алкил, ацил, или сульфонила. Также
 описаны фармацевтически приемлемые соли любой из предшествующих групп.

Также описаны способы, включая способ лечения, предотвращения или задержки
 25 появления или развития заболевания, или состояния, чувствительного к
 нитроксильной терапии, содержащие введение индивиду, нуждающемуся в этом, N-
 гидроксисульфонамида, высвобождающего нитроксил в физиологических условиях,
 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте способ содержит
 30 введение индивиду соединения формулы:



где R¹ представляет собой H; R² представляет собой H; m и n независимо
 40 представляют собой целое число от 0 до 2; x и b независимо представляют собой целое
 число от 0 до 4; y представляет собой целое число от 0 до 3; T представляет собой
 алкил, или замещенный алкил; Z представляет собой электроноакцепторную группу;
 R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,
 45 алкилсульфанила, N-гидроксилсульфонамида, пергалогеналкила, нитро, арила,
 циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила,
 алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила,
 диалкиламино, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и
 50 арилсульфинила при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷
 отличен от H; каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой заместитель; А
 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или
 гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q¹, Q², Q³ и Q⁴, которые

вместе с V и W формируют цикл А; В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический, или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q⁵, Q⁶, Q⁷ и Q⁸, которые вместе с V и W формируют цикл В; V и W независимо представляет собой С, СН, N или NR¹⁰; Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ и Q⁸ независимо выбраны из группы, состоящей из С, СН₂, СН, N, NR¹⁰, O и S; С представляет собой гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ и Q¹⁴, которые независимо выбраны из группы, состоящей из С, СН₂, СН, N, NR¹⁰, O и S; и R¹⁰ представляет собой H, алкил, ацил или сульфони́л.

Раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с изобретением, такие как фармацевтические композиции, пригодные для внутривенной инъекции. Также описаны наборы, содержащие соединение в соответствии с изобретением и также описаны инструкции для применения.

Краткое описание графического материала

На Фиг. 1 показан анализ объема свободного пространства закиси азота над соединениями, протестированными в качестве донора нитроксила, по сравнению с анализом объема свободного пространства закиси азота над донором нитроксила солью Анжели (AS). Закись азота (N₂O) представляет собой продукт димеризации нитроксила (HNO) и, таким образом, является индикатором того, является ли соединение донором нитроксила в условиях теста.

Подробное описание изобретения

Определения

Если явным образом не указано иначе, следующие термины в используемом в настоящей заявке смысле имеют указанные ниже значения.

Применение термина "один" и т.п. обозначает один, или больше.

"Аралкил" обозначает остаток, в котором арильная группа присоединена к исходной структуре через алкильный остаток. Примеры включают бензил (-CH₂-Ph), фенэтил (-CH₂CH₂Ph), фенилвинил (-CH=C-Ph), фенилаллил и т.п.

"Ацил" обозначает и включает группы -C(O)H, -C(O), алкил, -C(O)замещенный алкил, -C(O), алкенил, -C(O)замещенный алкенил, -C(O)алкинил, -C(O)замещенный алкинил, -C(O)циклоалкил, -C(O)замещенный циклоалкил, -C(O)арил,

-C(O)замещенный арил, -C(O)гетероарил, -C(O)замещенный гетероарил, -C(O)гетероцикл и -C(O)замещенный гетероцикл, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероцикл и замещенный гетероцикл, как определены здесь, или в ином случае известны из уровня техники.

"Гетероциклил" или "гетероциклоалкил" обозначают циклоалкильный остаток, в котором один-четыре из атомов углерода замещены гетероатомом таким, как кислород, азот или сера. Примеры гетероциклов, радикалы которых представляют собой гетероциклильные группы, включают тетрагидропиран, морфолин, пирролидин, пиперидин, тиазолидин, оксазол, оксазолин, изоксазол, диоксан, тетрагидрофуран и т.п. Конкретным примером гетероциклильного остатка является тетрагидропиран-2-ил.

"Замещенный гетероцикл" или "замещенный гетероциклоалкил" обозначает гетероциклильную группу, содержащую от 1 до 5 заместителей. Например, гетероциклильная группа, замещенная 1-5 группами такими, как галоген, нитро, циано, оксо, арил, алкокси, алкил, ацил, ациламино, amino, гидроксил, карбоксил,

карбоксилалкил, тиол, тиоалкил, гетероциклил, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -алкил и т.п., представляет собой замещенный алкил. Конкретным примером замещенного гетероциклоалкила является N-метилпиперазино.

5 "Алкил" подразумевает линейные углеводородные структуры, содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-12 атомов углерода и более предпочтительно 1-8 атомов углерода. Охвачены алкильные группы с меньшим количеством атомов углерода такие, как так называемые "низшие алкильные" группы, содержащие 1-4 атома углерода. "Алкил" также подразумевает разветвленные или циклические

10 углеводородные структуры, содержащие 3-20 атомов углерода, предпочтительно, 3-12 атомов углерода и, более предпочтительно, 3-8 атомов углерода. Для любого применения термина "алкил", если явным образом не обозначено иначе, подразумевается, что он охватывает все варианты алкильных групп, раскрытых в

15 настоящей заявке, как определено количеством атомов углерода, так же, как если бы каждая без исключения алкильная группа была явным образом и индивидуально перечислена для каждого использования термина. Например, когда группа такая, как R^3 , может представлять собой "алкил", подразумевается C_1 - C_{20} алкил или C_1 - C_{12} алкил, или C_1 - C_8 алкил, или низший алкил, или C_2 - C_{20} алкил, или C_3 - C_{12} алкил, или

20 C_3 - C_8 алкил. То же самое верно для других групп, перечисленных в настоящей заявке, которые могут включать группы в соответствии с другими определениями, в которых при определении перечислено конкретное количество атомов. Когда алкильная группа является циклической, она также может быть названа циклоалкильной

25 группой и иметь, например, 1-20 атомов углерода в цикле, предпочтительно, 1-12 атомов углерода в цикле и более предпочтительно, 1-8 атомов углерода в цикле. Когда называют алкильный остаток, содержащий определенное количество атомов углерода, подразумевается, что охвачены все геометрические изомеры, содержащие данное количество атомов углерода; таким образом, например, предполагается, что

30 "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изо-бутил и трет-бутил; "пропил" включает н-пропил и изо-пропил. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, трет-бутил, н-гептил, октил, циклопентил, циклопропил, циклобутил, норборнил и т.п. В алкильной группе может встречаться одна или более степеней

35 ненасыщенности. Таким образом, алкильная группа также охватывает алкенильный и алкинильный остатки. Предполагается, что "алкенил" обозначает группу из 2 или более атомов углерода таких, как 2-10 атомов углерода и, более предпочтительно, 2-6 атомов углерода, и содержащую, по меньшей мере, 1 и, предпочтительно, от 1 до 2 сайтов ненасыщенности алкенила. Примеры алкенильной группы включают $-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$. "Алкинил" обозначает алкинильную

40 группу, предпочтительно, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и, более предпочтительно, 3-6 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, 1 и, предпочтительно, от 1-2 сайтов ненасыщенности алкинила, такую как группа $-\text{C}\equiv\text{CH}$. Алкил также используют в настоящей заявке для обозначения алкильного остатка как

45 части большей функциональной группы, и, когда используют таким образом, берут вместе с другими атомами для формирования другой функциональной группы. Например, обращение к $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ алкилу подразумевает функциональную группу сложного эфира, где алкильная часть группы может представлять собой любую

50 алкильную группу и обеспечивать, лишь в качестве примера, функциональную группу $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ и т.п. Другой пример алкильной группы в качестве части большей структуры включает остаток $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкилC}(\text{O})\text{OH}$, который, например, может представлять собой $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, когда алкил

представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

"Замещенный алкил" обозначает алкильную группу, содержащую от 1 до 5 заместителей. Например, алкильная группа, замещенная группой такой, как галоген, нитро, циано, оксо, арил, алкокси, ацил, ациламино, amino, гидроксил, карбоксил, карбоксилалкил, тиол, тиоалкил, гетероциклил, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -алкил и т.п., является замещенным алкилом. Аналогично, "замещенный алкенил" и "замещенный алкинил" обозначает алкенильную или алкинильную группы, содержащие 1-5 заместителей.

В используемом в настоящей заявке смысле термин "заместитель" или "замещенный" означает, что водородный радикал в соединении, или группе (такой, как, например, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероаралкил, замещенный гетероаралкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, гетероциклил и замещенный гетероциклил) замещен любой требуемой группой, которая в основном не влияет отрицательно на стабильность соединения. В одном варианте выполнения требуемые заместители представляют собой заместители, которые отрицательно не влияют на активность соединения. Термин "замещенный" обозначает один или более заместителей (которые могут быть идентичными или различными), каждый из которых замещает атом водорода. Примеры заместителей включают без ограничений галоген (F, Cl, Br или I), гидроксил, amino, алкиламино, ариламино, диалкиламино, диариламино, циано, нитро, меркапто, оксо (то есть карбонил), тио, имино, формил, карбамидо, карбамил, карбоксил, тиоуреидо, тиоцианато,сульфоамидо, сульфониалкил, сульфониларил, алкил, алкенил, алкокси, меркаптоалкокси, арил, гетероарил, циклил, гетероциклил, где алкил, алкенил, алкилокси, арил, гетероарил, циклил и гетероциклил необязательно замещены алкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, гидроксилом, amino, меркапто, циано, нитро, оксо ($=\text{O}$), тиоксо ($=\text{S}$) или имино ($=\text{N}$ алкил). В других вариантах выполнения заместители в любой группе (такой, как, например, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероаралкил, замещенный гетероаралкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, гетероциклил и замещенный гетероциклил) может быть при любом атоме данной группы (например, на атоме углерода первичной цепи углерода замещенной алкильной группы, или на заместителе, уже присутствующем на замещенной алкильной группе), или при любом его атоме, где любая группа, которая может быть замещена (такая, как, например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклил, гетероциклоалкил и гетероциклил) может быть необязательно замещена одним или более заместителями (которые могут быть идентичными, или различными), каждый из которых замещает атом водорода. Примеры подходящих заместителей включают без ограничений алкил, алкенил, алкинил, циклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, алкокси, арилокси, гидроксил, гидроксилалкил, оксо (то есть карбонил), карбоксил, формил, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, арилоксикарбонил, гетероарилокси, гетероарилоксикарбонил, тио, меркапто, меркаптоалкил, арилсульфонил, amino, aminoалкил, диалкиламино, алкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, или алкоксикарбониламино; алкиламино, ариламино, диариламино, алкилкарбонил или

ариламино-замещенный арил; арилалкиламино, аралкиламинокарбонил, амидо, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, имино, карбамидо, карбамил, тиоуреидо, тиоцианато, сульфоамидо, сульфониалкил, сульфониларил или меркаптоалкокси. Дополнительные подходящие заместители на алкиле, алкениле, алкиниле, ариле, аралкиле, гетероариле, гетероаралкиле, циклоалкиле, циклиле, гетероциклоалкиле и гетероциклиле включают, без ограничения, галоген, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, S(O)₂OR¹¹, NR¹¹R¹², C₁-C₂перфторалкил, C₁-C₂перфторалкокси, 1,2-метилendiокси, (=O), (=S), (=NR¹¹), C(O)OR¹¹, C(O)R¹¹R¹², OC(O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², C(NR¹²)NR¹¹R¹², NR¹¹C(NR¹²)NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹¹R¹²R¹³, C(O)H, C(O)R¹³, NR¹¹C(O)R¹³, Si(R¹¹)₃, OSi(R¹¹)₃, Si(OH)₂R¹¹, B(OH)₂, P(O)(OR¹¹)₂; S(O)R¹³ или S(O)₂R¹³. Каждый R¹¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный циклоалкилом, арилом, гетероциклилом, или гетероарилом. Каждый R¹² независимо представляет собой водород, C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, C₁-C₄ алкил, или C₁-C₄ алкил, замещенный C₃-C₆ циклоалкилом, арилом, гетероциклилом или гетероарилом. Каждый R¹³ независимо представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, C₁-C₄ алкил, или алкил C₁-C₄, замещенный C₃-C₆ циклоалкилом, арилом, гетероциклилом или гетероарилом. Каждый C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и C₁-C₄ алкил в каждом из R¹¹, R¹² и R¹³ необязательно может быть замещен галогеном, CN, C₁-C₄ алкилом, OH, C₁-C₄ алкокси, COOH, C(O)OC₁-C₄ алкилом, NH₂, C₁-C₄ алкиламино или C₁-C₄ диалкиламино. Заместители также могут представлять собой "электроноакцепторные группы".

"Электроноакцепторная группа" обозначает группы, которые уменьшают электронную плотность группы, с которой они соединены (по отношению к плотности группы без заместителя). Такие группы включают, например, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, -SH, -C(O)H, -C(O)алкил, -C(O)Оалкил, -C(O)OH, -C(O)Cl, -S(O)₂OH, -S(O)₂NHOH, -NH₃ и т.п.

"Галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкилсульфонил" обозначает группы -SO₂алкил и -SO₂замещенный алкил, который включает остатки -SO₂циклоалкил, -SO₂замещенный циклоалкил, -SO₂алкенил, -SO₂замещенный алкенил, -SO₂алкинил, -SO₂замещенный алкинил, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил и замещенный циклоалкил соответствуют определению в настоящей заявке.

"N-гидроксилсульфонамидил" обозначает -S(O)₂NROH, где R представляет собой H или алкил.

"Пергалогеналкил" обозначает алкильную группу, где каждый H углеводорода замещен F. Примеры пергалогеновых групп включают -CF₃ и -CF₂CF₃.

Под "арилом" подразумевают моноциклический, бициклический, или трициклический ароматический цикл. Арильная группа предпочтительно представляет собой 5- или 6-членный ароматический, или гетероароматический цикл, содержащий 0-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N или S; бициклическую 9- или 10-членную ароматическую, или гетероароматическую циклическую систему (это означает, что циклическая система содержит 9 или 10 кольцевых атомов), содержащую 0-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N или S; или трициклическую 13- или 14-

членную ароматическую, или гетероароматическую циклическую систему (это означает, что циклическая система содержит 13 или 14 кольцевых атомов), содержащую 0-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N или S. Примеры групп, радикалы которых представляют собой арильные группы, включают, например, бензол, нафталин, индан, тетралин, имидазол, пиридин, индол, тиофен, бензопиранон, тиазол, фуруран, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, пиримидин, пиазин, тетразол и пиазол.

"Замещенный арил" обозначает группу, содержащую от 1 до 3 заместителей.

Например, арильная группа, замещенная 1-3 группами такими, как галоген, нитро, циано, оксо, арил, алкокси, алкил, ацил, ациламино, аминоксид, гидроксил, карбоксил, карбоксилалкил, тиол, тиоалкил, гетероцикл, $-OS(O)_2$ -алкил и т.п., представляет собой замещенный арил.

"Алкокси" обозначает алкильную группу, связанную с исходной структурой через атом кислорода (-O-алкил). Когда циклоалкильная группа связана с исходной структурой через атом кислорода, данную группу также можно называть циклоалкокси группой. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. Под "пергалогеналкокси" подразумевают пергалогеналкильную группу, связанную с исходной структурой через атом кислорода, такую, как остаток $-O-CF_3$.

"Арилокси" обозначает арильную группу, связанную с исходной структурой через атом кислорода (-O-арил), которая, например, включает остатки фенокси, нафтокси и т.п. "Замещенный арилокси" обозначает замещенную арильную группу, связанную с исходной структурой через атом кислорода (-O-замещенный арил).

"Алкилсульфанил" обозначает алкильную группу, связанную с исходной структурой через атом серы (-S-алкил) и обозначает группы -S-алкил и -S-замещенный алкил, который включает остатки -S-циклоалкил, -S-замещенный циклоалкил, -S-алкенил, -S-замещенный алкенил, -S-алкинил, -S-замещенный алкинил, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил и замещенный циклоалкил соответствуют определению в настоящей заявке. Когда циклоалкильная группа связана с исходной структурой через атом серы, группу также можно называть циклоалкилсульфанильной группой. Например, алкилсульфанил включает $-S-CH(CH_3)$, $-S-CH_2CH_3$ и т.п.

"Алкилсульфинил" обозначает алкильную группу, связанную с исходной структурой через S(O) группу, и обозначает группы -S(O)алкил и -S(O)замещенный алкил, которые включают остатки -S(O)циклоалкил, -S(O)замещенный циклоалкил, -S(O)алкенил, -S(O) замещенный алкенил, -S(O)алкинил, -S(O)замещенный алкинил, где алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил и замещенный циклоалкил соответствуют определению в настоящей заявке. Например, алкилсульфинил включает остатки $-S(O)CH(CH_3)$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)$ циклопентан и т.п.

"Арилсульфинил" обозначает арильную группу, связанную с исходной структурой через S(O) группу, которая, например, включает остаток $-S(O)Ph$.

"Диалкиламино" обозначает $-NR_2$ группу, где каждый R представляет собой алкильную группу. Примеры диалкиламино групп включают $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ и $N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$.

"Фармацевтически приемлемая соль" обозначает фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящей заявке, такого как соединения Формулы (I), (II), (III) или (IV), или другой донор нитроксила в соответствии с

изобретением, такие соли могут быть получены из различных органических и неорганических противоионов, известных из уровня техники, и включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; когда молекула содержит основную функциональную группу, соли органических, или минеральных кислот такие, как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, месилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. Иллюстративные соли включают без ограничений сульфатную, цитратную, ацетатную, хлоридную, бромидную, йодидную, нитратную, бисульфатную, фосфатную, кислую фосфатную, лактатную, салицилатную, кислую цитратную, тартратную, олеатную, таннатную, пантотенатную, битартратную, аскорбатную, сукцинатную, малеатную, бесилатную, фумаратную, глюконатную, глюкуронатную, сахаратную, формиатную, бензоатную, глутаматную, метансульфонатную, этансульфонатную, бензолсульфонатную и п-толуолсульфонатную соли. Соответственно соль может быть приготовлена из соединения любой из формул, раскрытых в настоящей заявке, содержащего кислотную функциональную группу такую, как функциональная группа карбоновой кислоты, и фармацевтически приемлемого неорганического или органического основания. Подходящие основания включают без ограничения гидроксиды щелочных металлов такие, как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов такие, как кальций и магний; гидроксиды других металлов такие, как алюминий и цинк; аммиак и органические амины такие, как незамещенные, или гидроксид-замещенные моно-, ди- или триалкиламины; дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-гидрокси-низшие алкиламины) такие, как моно-, бис- или трис-(2-гидроксиэтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин, или трис-(гидроксиметил)метиламин, N,N-ди-низший алкил-N-(гидрокси низший алкил)-амины такие, как N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; и аминокислоты такие, как аргинин, лизин и т.п. Соль также может быть приготовлена из соединения любой из формул, раскрытых в настоящей заявке, содержащего основную функциональную группу такую, как аминокислотная функциональная группа, и фармацевтически приемлемой неорганической, или органической кислоты. Подходящие кислоты включают водородсульфатную, лимонную, уксусную, хлороводородную (HCl), бромоводородную (HBr), иодоводородную (HI), азотную, фосфорную, молочную, салициловую, винную, аскорбиновую, янтарную, малеиновую, фенилсульфоновую, фумаровую, глюконовую, глюкуроновую, муравьиную, бензойную, глутаминовую, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую и п-толуолсульфоновую.

Если явно не указано иначе, под "индивидом" в используемом в настоящей заявке смысле, подразумевают млекопитающее, включая, без ограничения, человека.

Под термином "эффективное количество" подразумевают такое количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое в сочетании с его параметрами эффективности и токсичности, а также на основании знания практикующего специалиста, должно быть эффективным в данной терапевтической форме. Как известно из уровня техники, эффективное количество может быть в одной или более дозах.

В используемом в настоящей заявке смысле "лечение" или "излечение" представляет собой подход для получения полезного или требуемого результата, включая клинические результаты. Для целей данного изобретения полезные или требуемые результаты включают без ограничения ингибирование и/или подавление появления и/или развития заболевания, или состояния, чувствительного к нитроксильной

терапии, или уменьшение тяжести такого заболевания, или состояния такое, как уменьшение числа и/или тяжести симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, увеличение качества жизни страдающих от заболевания, или состояния, уменьшение дозы других медикаментов, требуемых для лечения заболевания или состояния, усиление эффекта другого медикамента, которое индивид принимает против заболевания или состояния и продление выживаемости индивидов, имеющих заболевание или состояние. Заболевание или состояние может представлять собой сердечно-сосудистое заболевание или состояние, которое включает без ограничения коронарные обструкции, заболевание коронарной артерии (CAD), стенокардию, сердечный приступ, инфаркт миокарда, высокое кровяное давление, ишемическую кардиомиопатию и инфаркт, диастолическую сердечную недостаточность, легочное закупоривание, легочный отек, кардиальный фиброз, клапанную болезнь сердца, перикардальное заболевание, застойные состояния циркуляции, периферический отек, асцит, болезнь Чагаса, желудочковую гипертрофию, заболевание сердечных клапанов, сердечную недостаточность, включая без ограничения застойную сердечную недостаточность такую, как острая застойная сердечная недостаточность и острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Родственные симптомы, которые могут быть облегчены способами в соответствии с настоящей заявкой, включают одышку, усталость, опухание лодыжек или ног, стенокардию, потерю аппетита, увеличение или потеря веса, связанные с указанными выше заболеваниями или нарушениями. Заболевание или состояние может включать ишемию/реперфузионную травму.

В используемом в настоящей заявке смысле "предотвращение" обозначает уменьшение вероятности развития нарушения или состояния у индивида, который подвержен риску развития нарушения или состояния, но не имеет его.

Индивид, "подверженный риску", может иметь или не иметь поддающееся обнаружению заболевание или состояние и может проявлять или не проявлять поддающееся обнаружению заболевание или состояние до способов лечения, описанных в настоящей заявке. "Подверженный риску" обозначает, что индивид имеет один или более так называемых факторов риска, которые являются измеримыми параметрами, которые коррелируют с развитием заболевания или состояния, и известны из уровня техники. Индивид, имеющий один или более данных факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивид без данного фактора (факторов) риска.

"Нитроксил" обозначает соединение HNO.

В используемом в настоящей заявке смысле соединение представляет собой "донор нитроксила", если оно высвобождает нитроксил в физиологических условиях. В используемом в настоящей заявке смысле доноры нитроксила в соответствии с изобретением могут альтернативно быть названы "соединением" или "настоящим соединением". Предпочтительно, донор нитроксила способен высвобождать эффективное количество нитроксила *in vivo* и имеет профиль безопасности, указывающий на соединение, которое индивид переносил бы в количестве, необходимом для достижения терапевтического эффекта. Специалист в данной области был бы способен определить безопасность применения конкретных соединений и дозировок для живых индивидов. Специалист в данной области также может определить, является ли соединение донором нитроксила, оценивая, высвобождает ли оно HNO в физиологических условиях. Соединения легко проверить на способность высвобождать нитроксил с помощью обычных экспериментов.

Несмотря на то, что непрактично непосредственно измерять, был ли высвобожден нитроксил, принято несколько тестов для определения, высвобождает ли соединение нитроксил. Например, представляющее интерес соединение может быть помещено в раствор, например в воду, в герметичной емкости. По истечении достаточного для диссоциации времени, например от нескольких минут до нескольких часов, извлекают и анализируют газ свободного пространства над продуктом для определения его состава, например, с помощью газовой хроматографии и/или масс-спектрологии. Если формируется газ N_2O (который возникает за счет димеризации HNO) тест является положительным на высвобождение нитроксила, и соединение является донором нитроксила. Уровень способности высвобождать нитроксил может быть выражен как процент от теоретического максимума соединения. Под соединением, высвобождающим "значительный уровень нитроксила", подразумевают соединение, которое высвобождает 40% или больше, или 50% или больше своего теоретического максимального количества нитроксила. В одном варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают 60% или больше теоретического максимального количества нитроксила. В другом варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают 70% или больше теоретического максимального количества нитроксила. В другом варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают 80% или больше теоретического максимального количества нитроксила. В другом варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают 90% или больше теоретического максимального количества нитроксила. В еще одном варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают приблизительно между 70% и приблизительно 90% теоретического максимального количества нитроксила. В еще одном варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают приблизительно между 85% и приблизительно 95% теоретического максимального количества нитроксила. В еще одном варианте соединения для применения в настоящей заявке высвобождают приблизительно между 90% и приблизительно 95% теоретического максимального количества нитроксила. Соединения, которые высвобождают меньше 40% или меньше 50% своего теоретического количества нитроксила, все еще являются донорами нитроксила и могут быть использованы в изобретении, раскрытом в настоящей заявке. Соединение, которое высвобождает меньше 50% теоретического количества нитроксила, может быть использовано в описанных способах, и для него могут требоваться более высокие уровни дозировки по сравнению с соединениями, которые высвобождают значительный уровень нитроксила. Высвобождение нитроксила также может быть обнаружено, за счет подвергания тестируемого соединения воздействию метмиоглобина (Mb^{3+}). Нитроксил реагирует с Mb^{3+} с формированием комплекса $Mb^{2+}-NO$, который может быть обнаружен изменениями в ультрафиолетовой/видимой части спектра или с помощью Электронного Парамагнитного Резонанса (ЭПР). Комплекс $Mb^{2+}-NO$ имеет сигнал ЭПР, центрированный вокруг величины g , равной приблизительно 2. Оксид азота, с другой стороны, реагирует с Mb^{3+} с формированием комплекса $Mb^{3+}-NO$, который не имеет сигнала ЭПР. Соответственно, если соединение-кандидат реагирует с Mb^{3+} с формированием комплекса, поддающегося детектированию обычными способами такими, как спектроскопия в ультрафиолетовом/видимом спектре, или ЭПР, то тест является положительным на высвобождение нитроксила. Тест на высвобождение нитроксила может быть выполнен при физиологически значимом pH.

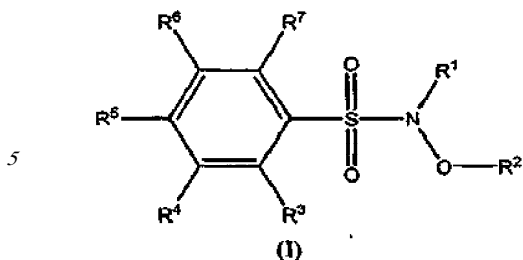
"Положительный инотроп" в используемом в настоящей заявке смысле представляет собой агент, который вызывает увеличение контрактильной функции миокарда. Такой агент включает агонист бета-адренергического рецептора, ингибитор активности фосфодиэстеразы и сенсibiliзаторы кальция. Агонисты бета-адренергического рецептора включают, среди прочих, допамин, добутамин, тербуталин и изопротеренол. Также подразумевают аналоги и производные таких соединений. Например, в патенте США № 4663351 описано пролекарство добутамина, которое можно вводить перорально. Специалист в данной области мог бы определить, способно ли соединение к порождению положительных инотропных эффектов и также дополнительные соединения бета-агонисты. В конкретных вариантах выполнения агонист бета-рецептора селективен по отношению к бета-1 рецептору. Однако в других вариантах выполнения бета-агонист селективен по отношению к бета-2 рецептору или не селективен по отношению к какому-либо конкретному рецептору.

Под заболеваниями или состояниями, которые являются "чувствительными к нитроксильной терапии", подразумевают любое заболевание или состояние, при котором введение соединения, которое высвобождает эффективное количество нитроксила в физиологических условиях, лечит и/или предотвращает заболевание или состояние, как данные термины определены в настоящей заявке. Заболевание или состояние, симптомы которого подавлены или уменьшены при введении донора нитроксила, представляет собой заболевание или состояние, чувствительное к нитроксильной терапии. Не ограничивающие примеры заболеваний или состояний, которые являются чувствительными к нитроксильной терапии, включают коронарные обструкции, заболевание коронарной артерии (CAD), стенокардию, сердечный приступ, инфаркт миокарда, высокое кровяное давление, ишемическую кардиомиопатию и инфаркт, диастолическую сердечную недостаточность, легочное закупоривание, легочный отек, кардиальный фиброз, клапанную болезнь сердца, перикардальное заболевание, застойные состояния циркуляции, периферический отек, асцит, болезнь Чагаса, желудочковую гипертрофию, заболевание сердечных клапанов, сердечную недостаточность, включая без ограничения застойную сердечную недостаточность такую, как острая застойная сердечная недостаточность и острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Также подразумевают другие сердечно-сосудистые заболевания, или состояния, как заболевания, или состояния, приводящие к ишемии/реперфузионной травме.

Соединения N-гидроксисульфонида

Соединения в соответствии с данным изобретением и для применения в способах, описанных в настоящей заявке, включают N-гидроксисульфонида, которые высвобождают нитроксил в физиологических условиях. Предпочтительно, соединения преимущественно высвобождают нитроксил в физиологических условиях, что означает, что соединение, которое высвобождает как нитроксил, так и оксид азота в физиологических условиях, высвобождает больше нитроксила, чем оксида азота. Предпочтительно, соединения для применения в настоящей заявке не высвобождают значительный уровень оксида азота в физиологических условиях. Наиболее предпочтительно, соединения для применения в настоящей заявке высвобождают значительный уровень нитроксила в физиологических условиях.

В одном варианте выполнения изобретение охватывает соединение формулы (I):



10 где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H, алкил или гетероцикл; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, алкилсульфонил, N-гидроксилсульфонамидил, пергалогеналкил, нитро, арил, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкил, замещенный арилокси, алкилсульфанил, алкилсульфинил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, диалкиламино, циклоалкокси, 15 циклоалкилсульфанил, арилсульфанил или арилсульфинил, при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от H; (2) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от галогена; (3) когда R^3 , R^4 , R^6 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от галогена, нитро, циано, алкила или алкокси; (4) когда один из R^3 или R^7 представляет собой галоген, и R^3 или R^7 , который не является галогеном, представляет собой H и один из R^4 или R^6 представляет собой галоген и R^4 или R^6 , который не является галогеном, представляет собой H, R^5 отличен от галогена; (5) когда R^3 , R^7 и R^5 представляют собой H, и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от N-гидроксилсульфонамида, пергалогеналкила или нитро; (6) когда R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, и один из R^3 и R^7 представляет собой H, R^3 или R^7 , который не является H, отличен от нитро, или алкила; (7) когда R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 представляет собой нитро, и один из R^4 , и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от галогена; (8) когда R^4 и R^6 представляют собой нитро, и R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от диалкиламино; (9) когда R^4 и R^6 представляют собой H, и R^3 и R^7 представляют собой алкил, R^5 отличен от алкила; и (10) когда R^3 и R^7 представляют собой H, и R^4 и R^6 представляют собой нитро, R^5 отличен от диалкиламино.

В одном варианте выполнения соединения имеет формулу (I), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 соответствуют определению выше, при условии, что (1) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от H; (2) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от F; (3) когда R^3 , R^4 , R^6 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, CH_3 или OCH_3 ; (4) когда один из R^3 или R^7 представляет собой Cl, и R^3 или R^7 , который не является Cl, представляет собой H, и один из R^4 или R^6 представляет собой Cl, и R^4 или R^6 , который не является Cl, представляет собой H, R^5 отличен от Cl; (5) когда R^3 , R^7 и R^5 представляют собой H, и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от SO_2NHOH , CF_3 или NO_2 ; (6) когда R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, и один из R^3 и R^7 представляет собой H, R^3 , или R^7 , который не является H, отличен от NO_2 или CH_3 ; (7) когда R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 представляет собой NO_2 , и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от Cl; (8) когда R^4 и R^6 представляют собой нитро, и R^3 и R^7 представляют собой H, R^5 отличен от $\text{C}_1\text{-C}_5$

диалкиламино; (9) когда R^4 и R^6 представляют собой H, и R^3 и R^7 представляют собой алкил, R^5 отличен от CH_3 ; и (10) когда R^3 и R^7 представляют собой H, и R^4 и R^5 представляют собой нитро, R^5 отличен от C_1 - C_5 диалкиламино.

5 В другом варианте выполнения соединение имеет формулу (I), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H, алкил, или гетероциклил; R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, алкилсульфонил, N-гидроксилсульфонамидил, пергалогеналкил, нитро, арил, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкил, замещенный
10 арилокси, алкилсульфанил, алкилсульфинил, гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, диалкиламино, циклоалкокси, циклоалкилсульфанил, арилсульфанил, или арилсульфинил; по меньшей мере, один из R^3 и R^7 представляет собой электроноакцепторную группу, или группу, которая стерически экранирует сульфонильную группу, при условии, что: (1) когда один из R^3 или R^7 представляет собой галоген, и R^3 или R^7 , который не является галогеном, представляет собой H, и
15 один из R^4 или R^6 представляет собой галоген, и R^4 или R^6 , который не является галогеном, представляет собой H, R^5 отличен от галогена и (2) когда R^4 , R^5 и R^6 представляют собой H, и один из R^3 и R^7 представляет собой H, R^3 или R^7 , который не является H, отличен от нитро, или алкила. В одном варианте, по меньшей мере, один из R^3 или R^7 представляет собой электроноакцепторную группу. В другом варианте как и R^3 , так и R^7 представляют собой электроноакцепторные группы. В другом
20 варианте, по меньшей мере, один из R^3 или R^7 представляет собой группу, которая стерически экранирует сульфонильную группу соединения (I). В одном варианте, по меньшей мере, один из R^3 или R^7 представляет собой разветвленную алкильную группу такую, как изо-пропил или трет-бутил. В другом варианте как и R^3 , так и R^7 представляют собой алкильные группы при условии, что одна из алкильных групп представляет собой разветвленную алкильную группу, например, когда обе группы представляют собой изопропил, или когда одна группа представляет собой этил, и
25 другая представляет собой втор-бутил. В одном варианте один из R^3 и R^7 представляет собой электроноакцепторную группу, и R^3 или R, который не является электроноакцепторной группой, представляет собой алкильную группу, которая может представлять собой разветвленную алкильную группу такую, как изопропил.

Также охвачено соединение формулы (I), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H, бензил или тетрагидропиран-2-ил; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHON , CF_3 ,
40 NO_2 , фенила, CN, OCH_3 , OCF_3 , t-Bu, O-iPr, 4-нитрофенилокси (OPh_4-NO_2), пропан-2-тиил ($SCH(CH_3)_2$), пропан-2-сульфинил ($S(O)CH(CH_3)_2$), морфолино, N-метилпиперазино, диметиламино, пиперидино, циклогексилокси, циклопентилсульфанил, фенилсульфанил и фенилсульфинил, при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от H; (2) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от F; (3) когда R^3 , R^4 , R^6 и R^7 представляет собой H, R^5 отличен от F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, или OCH_3 ; (4) когда один из R^3 или R^7 представляет собой Cl, и R^3 или R^7 , который не является Cl, представляет собой H, и один из R^4
50 или R^6 представляет собой Cl, и R^4 или R^6 , который не является Cl, представляет собой H, R^5 отличен от Cl; (5) когда R^3 , R^7 и R^5 представляют собой H, и один из R^4 и R^6 представляет собой H, R^4 или R^6 , который не является H, отличен от SO_2NHON ,

CF₃, или NO₂; (6) когда R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой H, и один из R³ и R⁷ представляет собой H, R³ или R⁷, который не является H, отличен от NO₂; и (7) когда R³ и R⁷ представляют собой H, R⁵ представляет собой NO₂, и один из R⁴ и R⁶ представляет собой H, R⁴ или R⁶, который не является H, отличен от Cl.

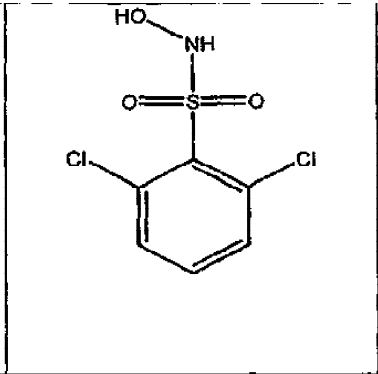
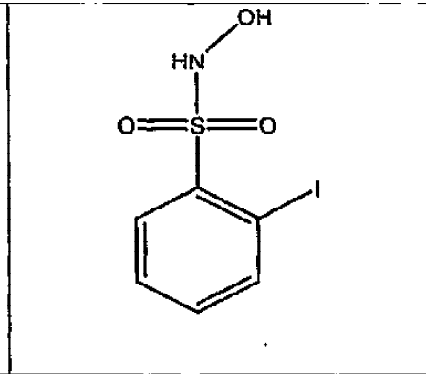
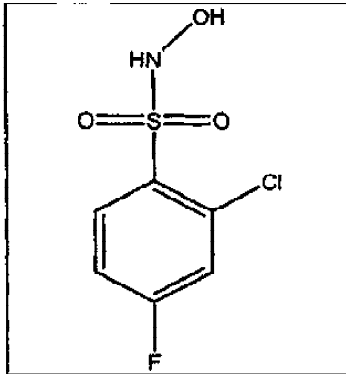
Для любого из вариантов, описанных для формулы (I), включены варианты формулы (I), где R¹ представляет собой H, и R² представляет собой H, бензил или тетрагидропиран-2-ил. В одном варианте соединение имеет формулу (I), где, по меньшей мере, два из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляют собой галоген, такое, как соединение формулы (I), где R⁵ представляет собой галоген (такой, как F или Br), и один из R³ и R⁷ представляет собой галоген (такой, как Br или Cl), или где как R³, так и R⁷ или как R³, так и R⁴ представляют собой галоген (например, когда оба представляют собой Cl или оба представляют собой F, или один представляет собой Cl и один представляет собой F), и остальные заместители соответствуют описанию в приведенных выше вариантах. В одном варианте соединение имеет формулу (I), где, по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой -S(O)Оалкил, например, когда один из R³ или R⁷ представляет собой -S(O)OCH₃. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где, по меньшей мере, один из R³, R⁵ и R⁷ представляет собой пергалогеналкил, например, когда R³ представляет собой CF₃ или когда R³ и R⁵ представляют собой CF₃. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где R⁵ представляет собой CF₃, и, по меньшей мере, один из R³ и R⁷ отличен от H, например, когда R⁵ представляет собой CF₃ и R³ представляет собой NO₂ или Cl. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где, по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой арильную группу, например, когда по меньшей мере, один из R³ и R⁷ представляет собой арильную группу такую, как фенил. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где, по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой гетероциклическую группу, например, когда по меньшей мере, один из R³, R⁵ и R⁷ представляет собой гетероциклическую группу или замещенную гетероцикло группу такую, как морфолино, N-метил, пиперизино и пиперидино. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой циклоалкокси, или циклоалкилсульфанильную группу, например, когда, по меньшей мере, один из R³, R⁵ и R⁷ представляет собой циклогексилокси, циклопентилокси, циклогексилсульфанильную, или циклопентилсульфанильную группу. В одном варианте соединения имеет формулу (I), где, по меньшей мере, один из R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой арилсульфанильную, или арилсульфинильную группу, например, когда по меньшей мере, один из R³, R⁵ и R⁷ представляет собой фенилсульфанильную или фенилсульфинильную группу.

Репрезентативные соединения формулы (I) включают без ограничения соединения, перечисленные в Таблице 1.

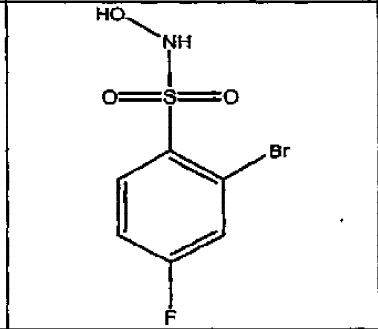
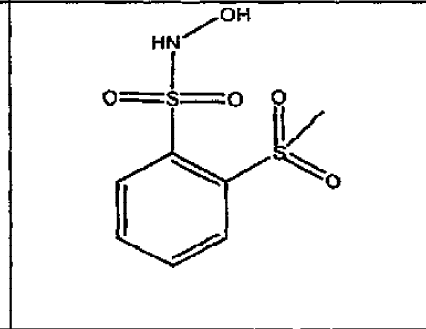
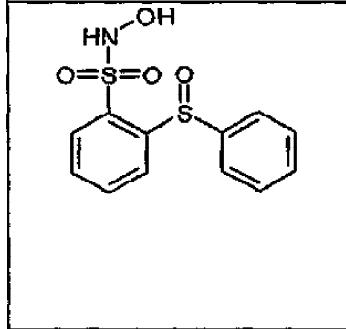
Таблица 1

Характерные соединения формулы (I)

5

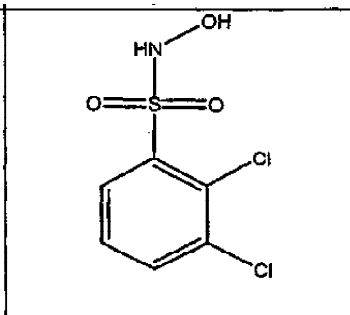
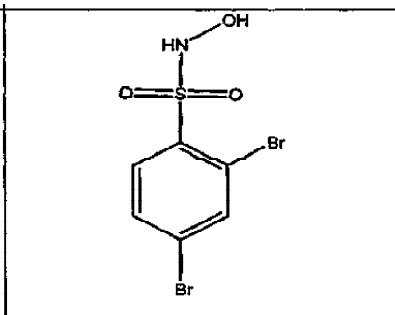
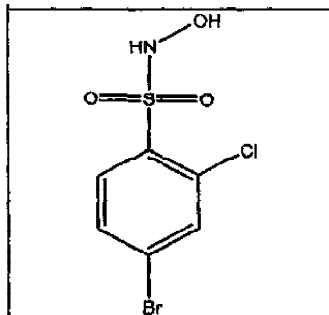


10



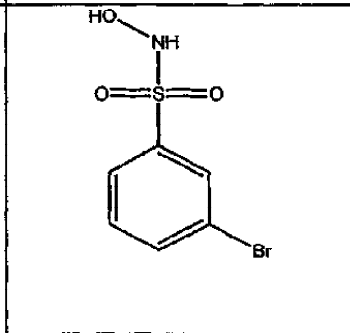
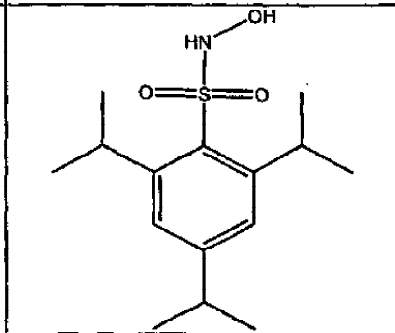
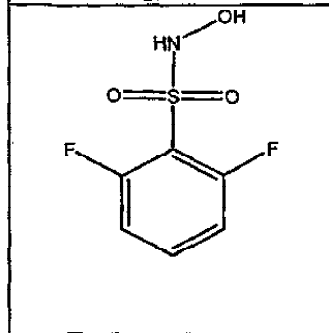
15

20



25

30



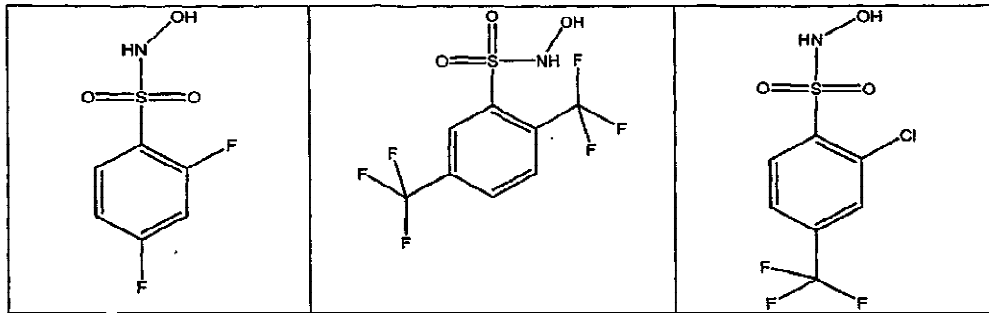
35

40

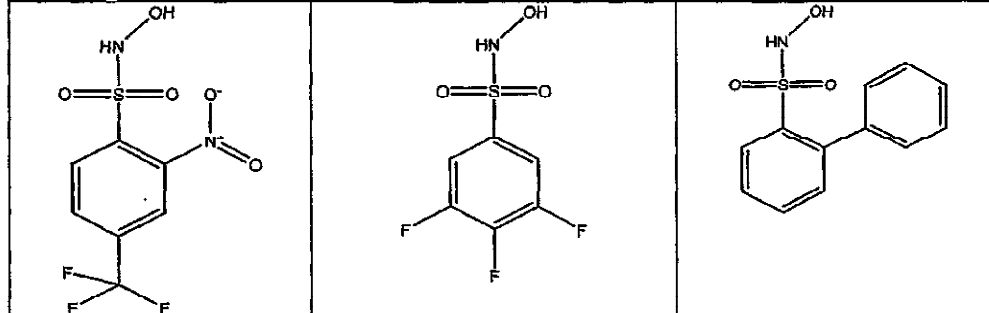
45

50

5

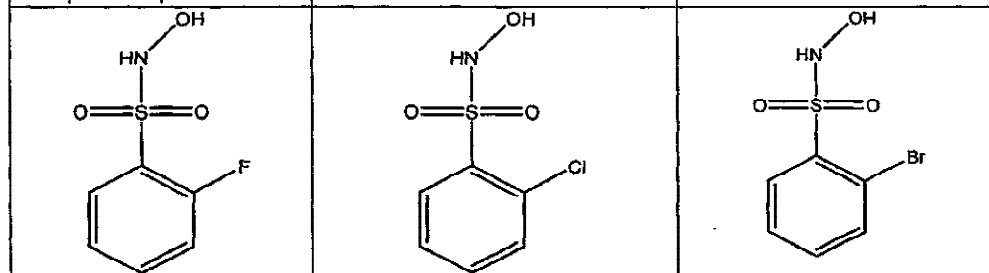


10



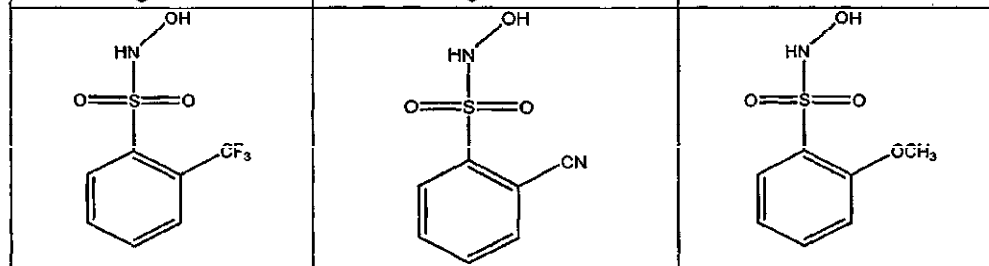
15

20



25

30

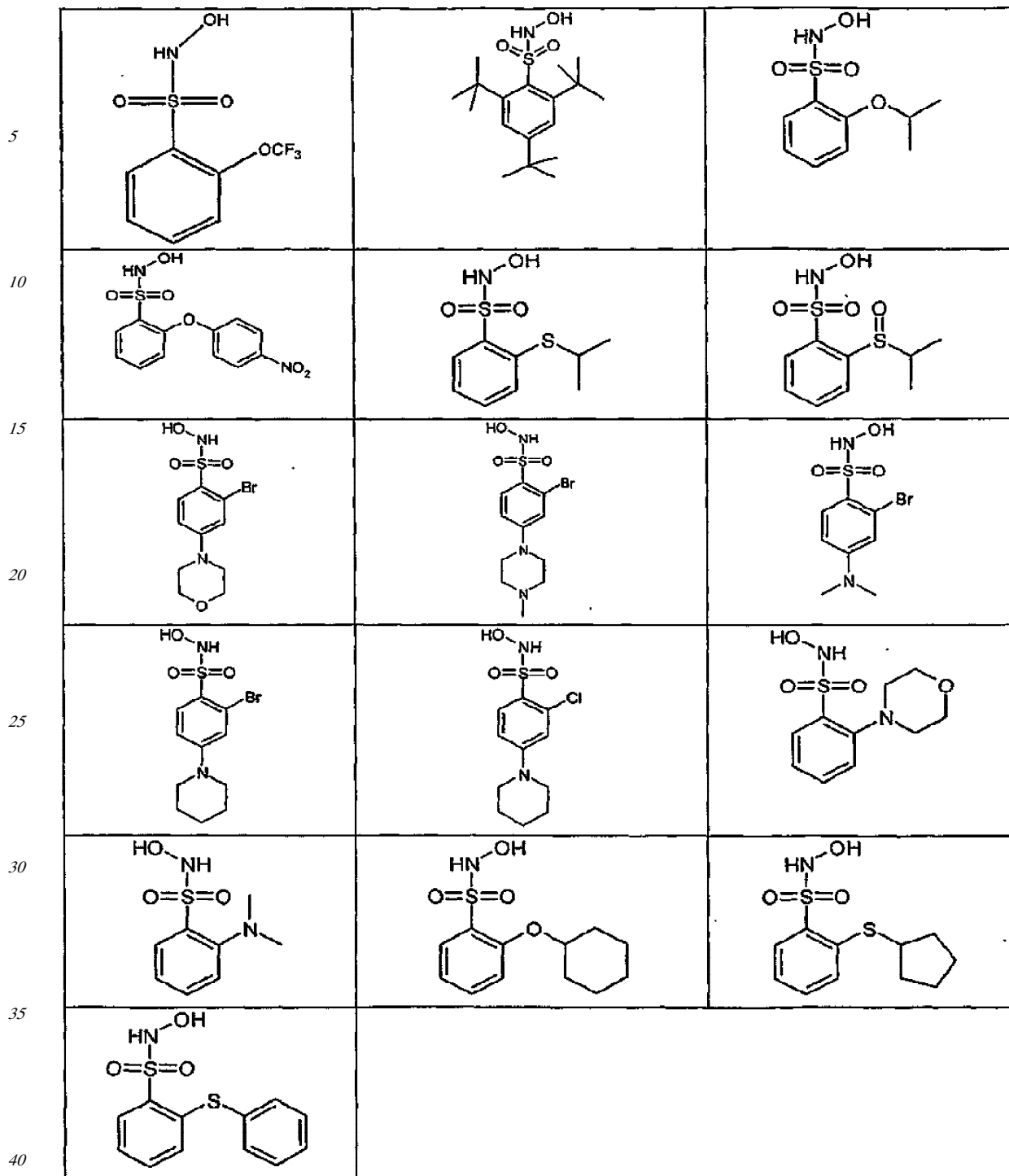


35

40

45

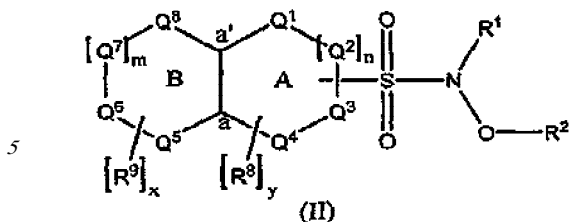
50



45

В одном варианте выполнения соединения, высвобождающее нитроксил, представляет собой соединение формулы (II):

50



где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H, алкил или гетероцикл; m и n независимо представляют собой целое число от 0 до 1; x представляет собой целое число от 0 до 4; y представляет собой целое число от 0 до 3; А представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , которые вместе с углеродом в положениях a и a' формируют цикл А; В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 , которые вместе с углеродом в положениях a и a' формируют цикл В; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 независимо выбраны из группы, состоящей из С, CH_2 , СН, N, NR^{10} , O и S, при условии, что либо (1) когда циклы А и В формируют нафталин, x представляет собой целое число от 1 до 3 или y представляет собой целое число от 2 до 4, или R^8 отличен от Cl, либо (2) по меньшей мере, один из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 и Q^8 представляет собой N, NR^{10} , O или S; каждый R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, алкилсульфонил, N-гидроксилсульфонамида, пергалогеналкила, нитро, арила, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)O$ алкила, $NHC(O)$ алкил $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)$ алкил $C(O)$ алкила, $NHC(O)$ алкенил $C(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, O алкил $C(O)O$ алкила, $NHC(O)$ алкила, $C(=N-OH)NH_2$, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и арилсульфинила; и R^{10} представляет собой H, алкил, ацил или сульфонил.

В одном варианте соединения имеет формулу (II), где каждый R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHON , CF_3 , CH_3 , NO_2 , фенила, CN, OCH_3 , OCF_3 , t-Bu, O-iPr, 4-нитрофенилокси (OPh_4-NO_2), пропан-2-тиила ($SCH(CH_3)_2$), пропан-2-сульфинила ($S(O)CH(CH_3)_2$), морфолино, N-метилпиперазино, диметиламино, пиперидино, циклогексилокси, циклопентилсульфанила, фенилсульфанила и фенилсульфинила; и R^{10} представляет собой H, алкил, ацил или сульфонил, при условии, что когда циклы А и В формируют нафталин, x представляет собой целое число от 1 до 3 или y представляет собой целое число от 2 до 4.

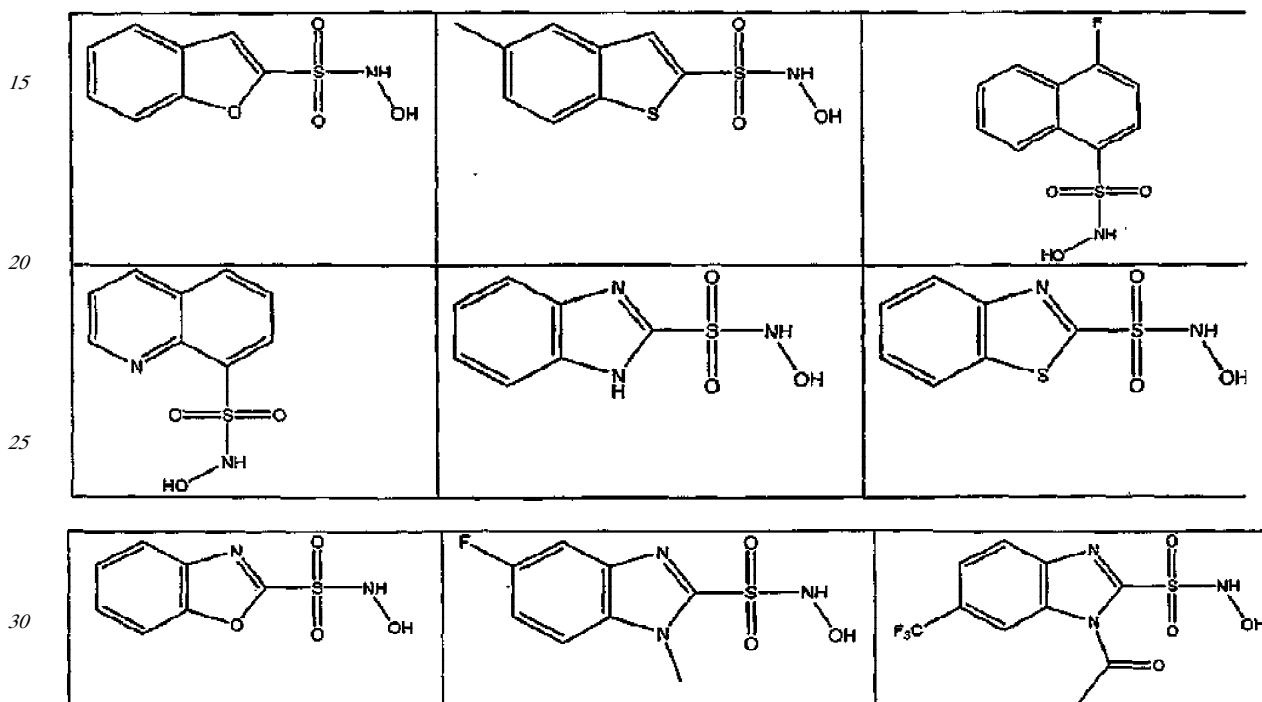
Для любого из вариантов, описанных для формулы (II), включены варианты формулы (II), где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой H, бензил или тетрагидропиран-2-ил. В одном варианте А и В формируют бензофуран или бензотиофен, или бензоимидазол, или N-алкилбензоимидазол (такой, как N-метилбензоимидазол), или N-ацилбензоимидазол (такой, как N- $C(O)CH_3$ бензоимидазол), или бензотиазол или бензооксазол. В одном варианте А и В формируют бензофуран. В одном варианте А и В формируют бензофуран, и x и y равны 0. В одном варианте А и В образуют бензотиофен. В одном варианте А и В формируют бензотиофен, y равен 0, и x равен 1. В одном варианте А и В формируют нафтил, и x равен 0, y равен 1, и R^8 представляет собой атом галогена. В одном

варианте цикл А представляет собой фенил, и цикл В представляет собой гетероарильную группу, например, когда циклы А и В формируют хинолин и цикл В представляет собой цикл, содержащий азот. Изобретение также охватывает соединения в соответствии с любым из вариантов для формулы (II), где у равен 0, х равен 1 и R⁹ представляет собой галоген, алкильную, или пергалогеналкильную группу. Изобретение также охватывает соединения в соответствии с любым из вариантов для формулы (II), где х равен 2 и у равен 0.

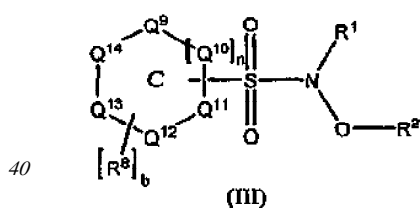
Характерные соединения формулы (II) включают без ограничения соединения, перечисленные в Таблице 2.

Таблица 2

Характерные соединения формулы (II)



В другом варианте выполнения соединение, высвобождающее нитроксил, представляет собой соединение формулы (III):



где R¹ представляет собой H; R² представляет собой H, алкил или гетероцикл; n представляет собой целое число от 0 до 1; b представляет собой целое число от 0 до 4; C представляет собой гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ и Q¹⁴, которые независимо выбраны из группы, состоящей из C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O и S, при условии, что, по меньшей мере, один из Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹, Q¹², Q¹³ и Q¹⁴ представляет собой N, NR¹⁰, O или S; каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкилсульфонил, N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, нитро, арила, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Оалкила,

NHC(O)алкилC(O)ОН, C(O)NH₂, NHC(O)алкилC(O)алкила, NHC(O)алкенилC(O)ОН, NHC(O)NH₂, ОалкилC(O)Оалкила, NHC(O)алкила, C(=N-ОН)NH₂, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и арилсульфинила; и R¹⁰ представляет собой Н, алкил, ацил или сульфонил.

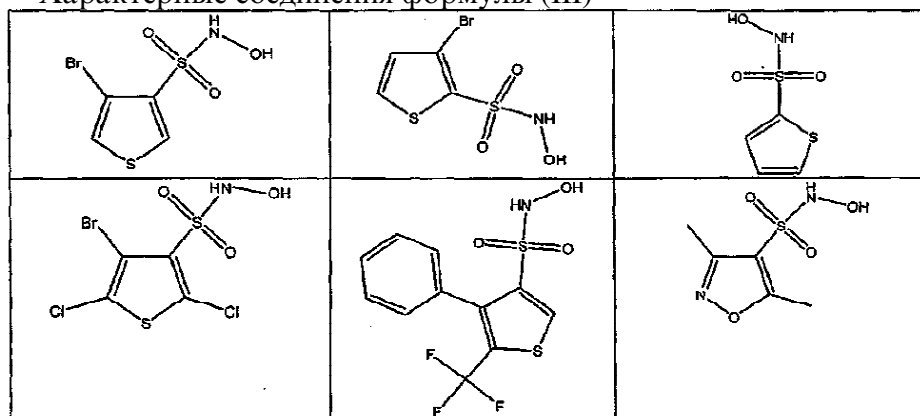
В одном варианте соединения имеет формулу (III) и каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, фенила, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-iPr, 4-нитрофенилокси (OPh₄-NO₂), пропан-2-тиила (SCH(CH₃)₂), пропан-2-сульфинила (S(O)CH(CH₃)₂), морфолино, N-метилпиперазино, диметиламино, пиперидино, циклогексилокси, циклопентилсульфанила, фенилсульфанила и фенилсульфинила. В другом варианте соединения имеет формулу (III), и каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из F, Br, Cl, CF₃, фенила, метила, SO₂NHOH, морфолино, пиперидино, 4-метилпиперазино.

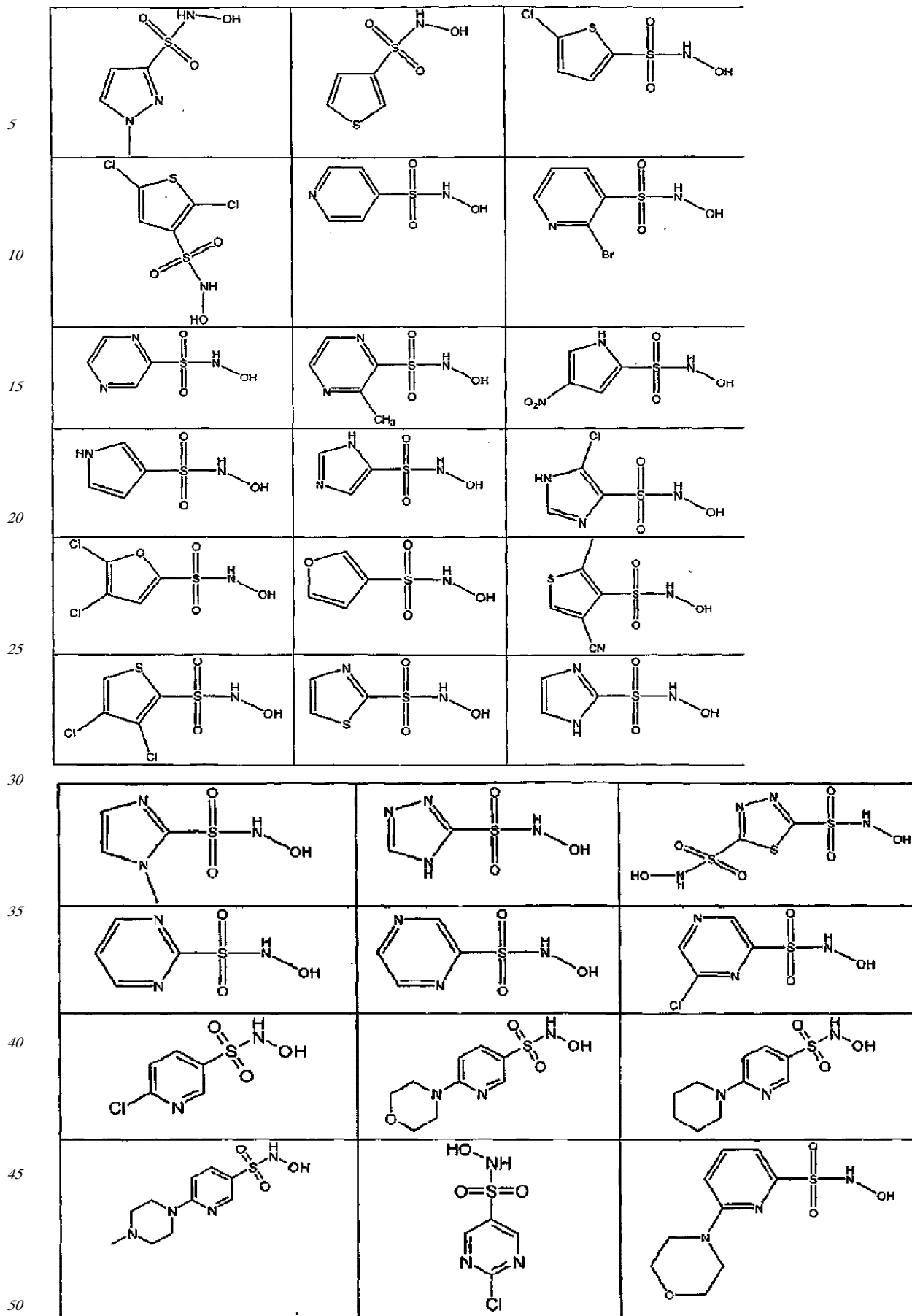
Для любого из вариантов, описанных для формулы (III), включены варианты формулы (III), где R¹ представляет собой Н и R² представляет собой Н, бензил или тетрагидропиран-2-ил. В одном варианте n равен 0, и С представляет собой тиофен или изоксазол, или пиразол, или пиррол, или имидазол, или фурфурол, или тиазол, или триазол, или N-метилимидазол, или тиадиазол. В другом варианте n равен 0, и С представляет собой тиофен или изоксазол, или пиразол, или пиррол, или имидазол, или фурфурол, или тиазол, или триазол, или N-метилимидазол, или тиадиазол и либо (1) b равен 1, и R⁸ представляет собой либо галоген (такой, как Cl или Br), нитро, алкил (такой, как метил), циано, либо (2) b равен 2, и каждый R⁸ представляет собой атом галогена. В одном варианте n равен 1, и С представляет собой пиримидин, или пиразин, или пиридин. В одном варианте n равен 1, и С представляет собой пиримидин, или пиразин, или пиридин, и b равен либо 0, либо 1, и где R⁸ представляет собой галоген, или гетероциклил, если b равен 1. В одном варианте n равен 1, и С представляет собой пиримидин или пиразин, или пиридин, b равен 1, и R⁸ представляет собой хлор или морфолино, или пиперидино, или N-метилпиперидино. В одном варианте С представляет собой тиофен и b равен 1. В одном варианте С представляет собой тиофен, b равен 1 и R⁸ представляет собой галоген. В одном варианте С представляет собой тиофен и b равен 0.

Характерные соединения формулы (III) включают без ограничения соединения, перечисленные в Таблице 3.

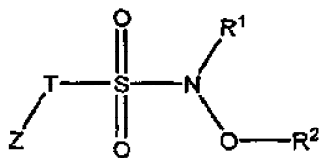
Таблица 3

Характерные соединения формулы (III)





В одном варианте выполнения соединения, высвобождающее нитроксил, имеет формулу (IV):



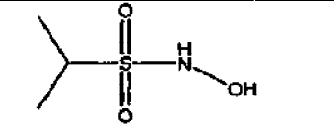
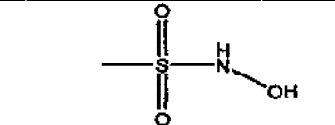
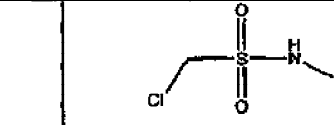
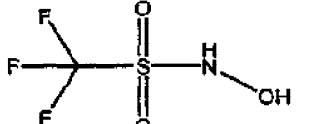
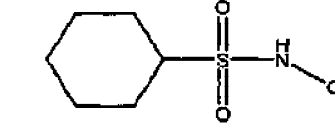
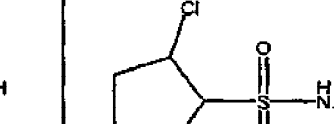
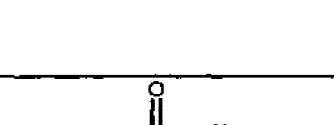
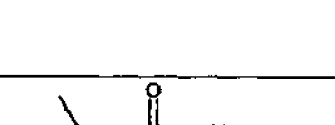
(IV)

где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H, алкил или гетероцикл; T представляет собой алкил или замещенный алкил (который включает циклоалкил или замещенный циклоалкил), и Z представляет собой электроноакцепторную группу. В одном варианте T представляет собой C_1 - C_6 разветвленный алкил такой, как изопропил, трет-бутил или втор-бутил. В другом варианте T представляет собой C_1 - C_6 разветвленный алкил такой, как изопропил, трет-бутил или втор-бутил, и Z выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -CN, - CF_3 , - NO_2 , -SH, -C(O)H, -C(O)алкила, -C(O)Oалкила, -C(O)OH, -CCl(O), -S(O) $_2$ OH, -S(O) $_2$ NHOH, - NH_3 . Для любого из вариантов, описанных для формулы (IV), включены варианты формулы (IV), где R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой H, бензил или тетрагидропиран-2-ил.

Характерные соединения формулы (IV) включают без ограничения соединения, перечисленные в Таблице 4.

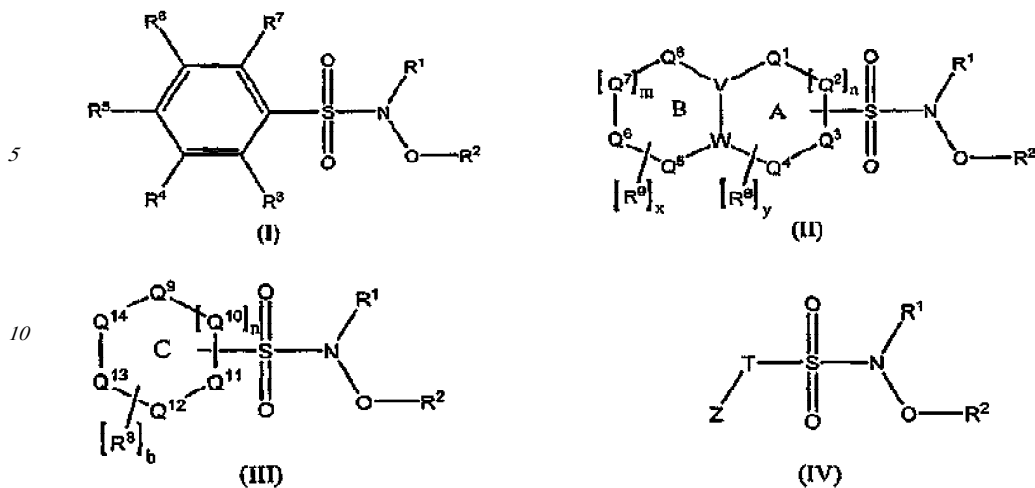
Таблица 4

Характерные соединения формулы (IV)

Соединения для использования в способах

В описанных способах используют N-гидроксисульфонамиды, которые высвобождают эффективное количество нитроксила в физиологических условиях. В любом из способов можно использовать N-гидроксилсульфонамидное соединение, описанное выше как "N-гидроксилсульфонамидные соединения". В способах можно также использовать другие N-гидроксисульфонамиды, которые высвобождают эффективное количество нитроксила в физиологических условиях, включая описанные формулами ниже:



где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H; m и n независимо представляют собой целое число от 0 до 2; x и b независимо представляют собой целое число от 0 до 4; y представляет собой целое число от 0 до 3; T представляет собой алкил, или замещенный алкил; Z представляет собой электроноакцепторную группу;

20 R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, нитро, арила, циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила,

25 диалкиламино, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила и арилсульфинила, при условии, что: (1) по меньшей мере, один из R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 отличен от H; каждый R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкилсульфонила, N-гидроксилсульфонамидила, пергалогеналкила, нитро, арила,

30 циано, алкокси, пергалогеналкокси, алкила, замещенного арилокси, алкилсульфанила, алкилсульфинила, гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, диалкиламино, NH_2 , OH , $C(O)OH$, $C(O)O$ алкила, $NHC(O)$ алкил $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)$ алкил $C(O)$ алкила, $NHC(O)$ алкенил $C(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, O алкил $C(O)O$ алкила, $NHC(O)$ алкила, $C(=N-OH)NH_2$, циклоалкокси, циклоалкилсульфанила, арилсульфанила

35 и арилсульфинила; A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический или гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q, Q^2, Q^3 и Q^4 , которые вместе с углеродом в положениях a и a' формируют цикл A ; B представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический или

40 гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы Q^5, Q^6, Q^7 и Q^8 , которые вместе с углеродом в положениях a и a' формируют цикл B ; $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6, Q^7$ и Q^8 независимо выбраны из группы, состоящей из $C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O$ и S ; C представляет собой гетероароматический цикл, содержащий кольцевые группы $Q^9,$

45 $Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13}$ и Q^{14} , которые независимо выбраны из группы, состоящей из $C, CH_2, CH, N, NR^{10}, O$ и S ; и R^{10} представляет собой H, алкил, ацил или сульфонила.

В любом из способов можно также использовать любое из конкретных соединений N-гидроксилсульфонамида, перечисленных в Таблицах 1-4. В способах

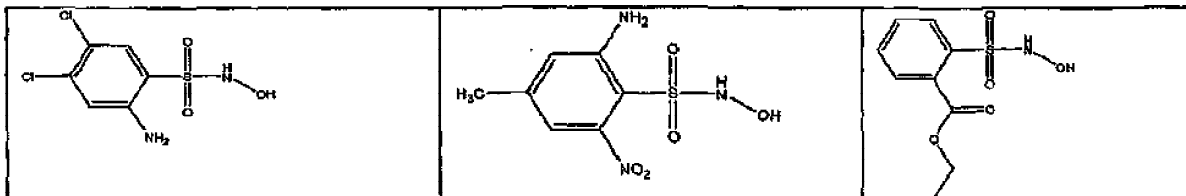
50 также можно использовать любое из соединений, перечисленных в Таблице 5. Соединения Таблицы 5 описаны в литературе (См., например, Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 и Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687), но не были

предложены для применения в лечении или профилактике заболеваний или состояний, чувствительных к нитроксильной терапии такой, как применение в лечении сердечной недостаточности, включая острую застойную сердечную недостаточность, или ишемии/реперфузионной травмы. Соединения, которые высвобождают нитроксил, но не высвобождают значительный уровень нитроксила, могут быть использованы в способах, но по существу будут требовать более высокой дозировки для продуцирования того же физиологического эффекта в сравнении с соединениями, которые высвобождают значительный уровень нитроксила.

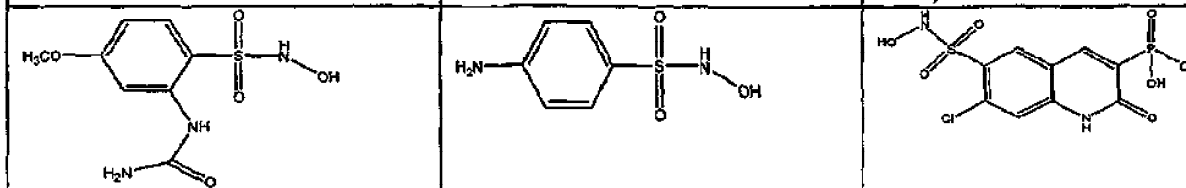
Таблица 5

Дополнительные соединения для применения в способах.

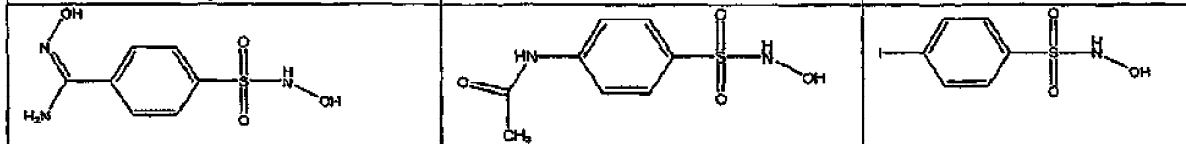
5



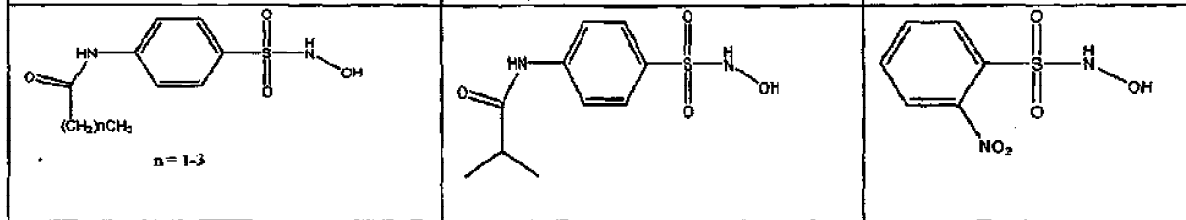
10



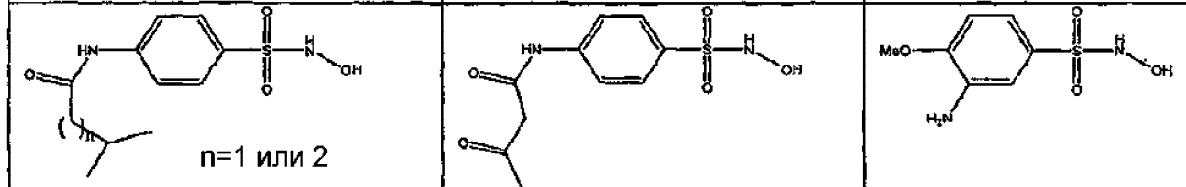
15



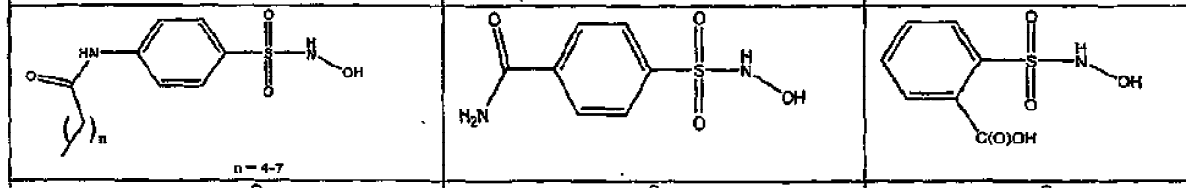
20



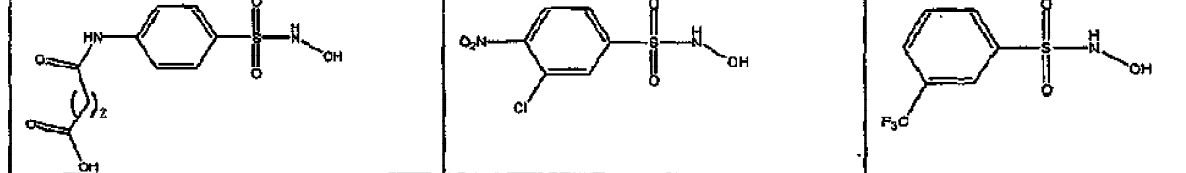
25



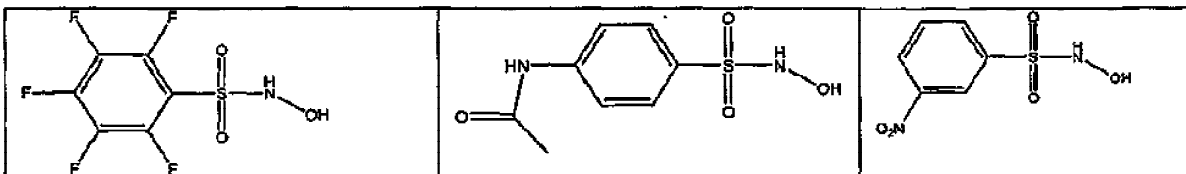
30



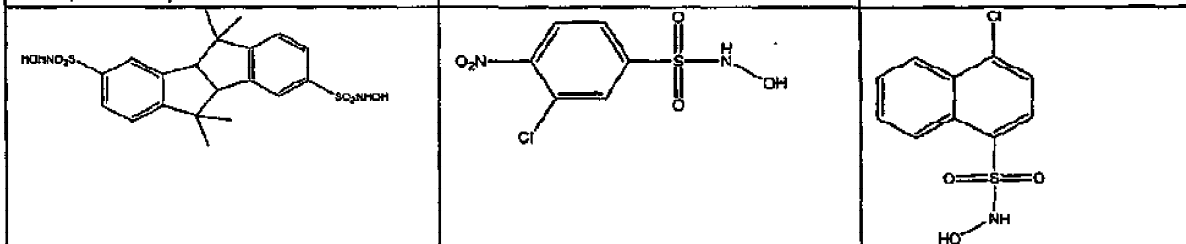
35



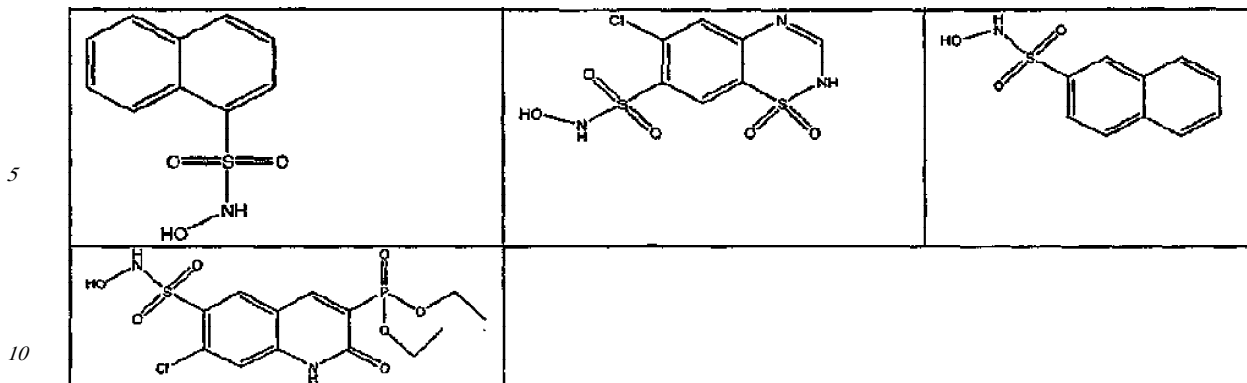
40



45



50



Для любого из соединений в соответствии с изобретением такого, как соединения формулы (I), (II), (III) или (IV), или других соединений для применения в способах, описанных в настоящей заявке, перечисление или описание исходного соединения предполагает и включает все его соли, сольваты, гидраты, полиморфы или пролекарства, где применимо. Также в настоящей заявке охвачены и описаны все соли такие, как фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, полиморфы и пролекарства соединения в соответствии с изобретением так же, как если бы каждые соли, сольват, гидрат, полиморф или пролекарство были конкретно и индивидуально перечислены.

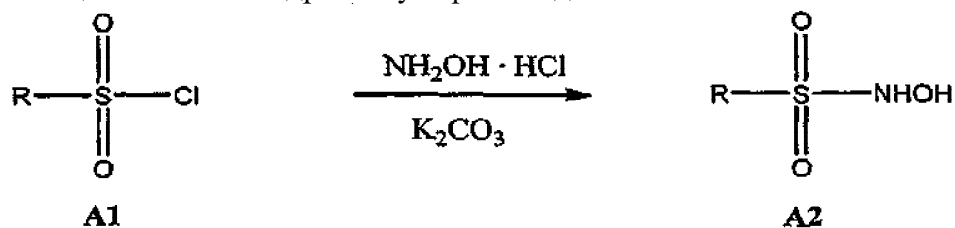
Для всех соединений, раскрытых в настоящей заявке, где применимо ввиду наличия стереоцентра, предполагается, что соединение охватывает все возможные стереоизомеры изображенного или описанного соединения. Также изобретением охвачены композиции, содержащие соединение, по меньшей мере, с одним стереоцентром, и оно включает рацемированные смеси или смеси, содержащие энантиомерный избыток одного энантиомера или отдельные диастереоизомеры или диастереоизомерные смеси. Все такие изомерные формы данных соединений явным образом включены в настоящую заявку так же, как если бы каждая изомерная форма была конкретно и индивидуально перечислена. Соединения в настоящей заявке могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено вокруг данной конкретной связи, например ограничение, следующее из наличия цикла, или двойной связи. Соответственно, все цис/транс и E/Z изомеры также явным образом включены в настоящее изобретение. Соединения в настоящей заявке также могут быть представлены во множественных таутомерных формах, в таких случаях изобретение явным образом включает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящей заявке, даже при том, что может быть представлена только единичная таутомерная форма. Также охвачены композиции в основном чистого соединения. Композиция в основном чистого соединения обозначает, что композиция содержит не больше 25% или не больше 15%, или не больше 10%, или не больше 5%, или не больше 3% примесей, или не больше 1% примесей таких, как другое биологически активное соединение, которое может включать другую стереохимическую форму соединения, если композиция содержит в основном чистый отдельный изомер.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть изготовлены в соответствии с общими способами, описанными в схемах А-С, или посредством процедур, известных из уровня техники. Исходные материалы для реакций либо являются коммерчески доступными, либо могут быть приготовлены в соответствии с известными процедурами или их очевидными модификациями. Например, многие из исходных материалов доступны от коммерческих поставщиков таких, как Sigma-Aldrich. Другие

могут быть приготовлены в соответствии с процедурами или их очевидными модификациями, описанными в стандартных ссылочных текстах, таких, как March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.).

5 Схема А

Общий синтез N-гидроксисульфонамидов



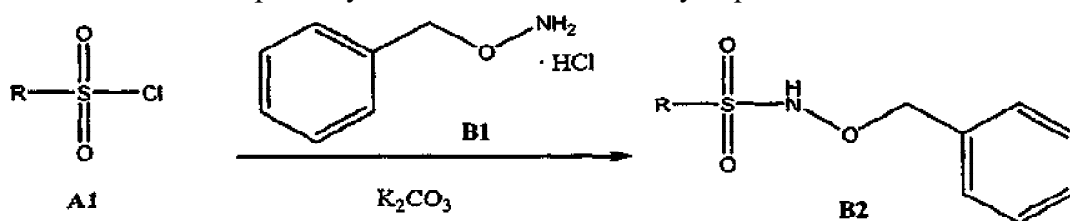
15 На схеме А раствор гидрохлорида гидроксиламина в воде охлаждают до 0°C.

Раствор карбоната калия в воде добавляют по каплям, поддерживая внутреннюю температуру реакции между приблизительно 5°C и приблизительно 15°C. Реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно 15 минут, после чего добавляют тетрагидрофуран (ТГФ) и метанол (MeOH). Соединение А1 (где R представляет собой алкильную, арильную или гетероциклическую группу) добавляют по порциям, поддерживая температуру ниже приблизительно 15°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, пока с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) не наблюдают полный расход сульфонилхлорида.

20 Получающуюся суспензию концентрируют для удаления любых летучих веществ, и водную суспензию экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую часть сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме для получения неочищенного N-гидроксисульфонамида А2. Очистка может быть выполнена обычными способами такими, как хроматография, фильтрация, кристаллизация и т.п.

30 Схема В

Общий синтез промежуточных N-бензилоксисульфонамидов

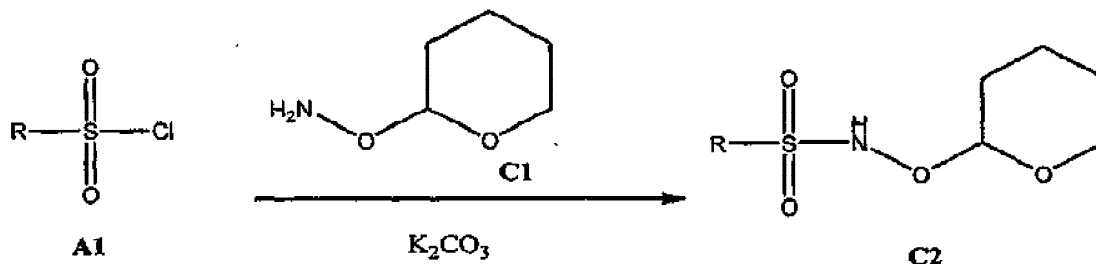


40 N-Бензилоксисульфонамиды представляют собой химические промежуточные соединения, которые используют в качестве экранированных N-гидроксисульфонамидов для дальнейшей модификации группы R соединения В2. На схеме В суспензию гидрохлорида O-бензилгидроксиламина В1 в метаноле и воде добавляют к охлажденному раствору карбоната калия в воде, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже приблизительно 10°C. Реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно 5 минут, после чего добавлены ТГФ и А1 (где R представляет собой алкильную, арильную или гетероциклическую группу). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, пока с помощью тонкослойной ТСХ не наблюдают полный расход сульфонилхлорида. Получающуюся суспензию концентрируют в вакууме для удаления любых летучих веществ, и водную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, для получения неочищенного целевого соединения В2. Очистка может быть выполнена обычными

способами такими, как хроматография, фильтрация, кристаллизация и т.п. С продукта В2 реакции может быть снята защита путем удаления бензильной группы. Например, к суспензии В2 в метаноле может быть добавлена суспензия 10% палладия на активированном угле. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через микроволоконную стеклянную бумагу. Получающийся фильтрат концентрируют в вакууме, и остаток очищают обычными способами, для получения соответствующего N-гидроксилсульфонамида.

Схема С

Общий синтез промежуточных N-(тетрагидропиран-2-илокси)сульфонамидов



N-(тетрагидропиран-2-илокси)сульфонамиды представляют собой химические промежуточные соединения, которые используют в качестве экранированных N-гидроксилсульфонамидов для дальнейшей модификации группы R соединения C2. На схеме С к раствору C1 в воде при 0°C по каплям добавляют раствор карбоната калия в воде, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже приблизительно 10°C. Приблизительно после 15 минут по каплям добавляют метанол и ТГФ, с последующим добавлением A1 по порциям. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, пока с помощью тонкослойной ТСХ не наблюдают полный расход сульфонила хлорида. Получающуюся суспензию концентрировали для удаления любых летучих веществ и водную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую часть сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме для получения неочищенного целевого соединения C2. Очистка может быть выполнена обычными способами такими, как хроматография, фильтрация, кристаллизация и т.п. Снятие защиты с C2 для получения соответствующего N-гидроксилсульфонамида может быть выполнено в соответствии со способам, известными из уровня техники.

Конкретные примеры соединений, изготовленных в соответствии с общими процедурами синтеза схем А-С, могут быть найдены в примерах 1-3.

Способы использования соединений и композиций

Соединения и композиции в настоящей заявке могут быть использованы для лечения и/или предотвращения появления и/или развития заболевания, или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии.

Изобретение охватывает способы введения индивиду (включая индивида, идентифицированного, как нуждающегося в таком лечении) эффективного количества соединения для продуцирования требуемого эффекта. Идентификация индивида, нуждающегося в таком лечении, может быть осуществлена по решению врача, сотрудников клиники, работников аварийно-спасательных служб, или другого профессионала в области здравоохранения, и может быть субъективной (например, представлять собой точку зрения) или объективной (например, измеримой посредством испытательного или диагностического способа).

Один вариант выполнения обеспечивает способ изменения (включая увеличение) in

vivo уровня нитроксила у индивида, нуждающегося в этом, способ содержит введение индивиду соединения, которое высвобождает нитроксил в физиологических условиях, или его фармацевтически приемлемой соли. Индивиду требуется изменение уровня нитроксила, если он подозревался или подозревается в том, что он подвергался или
5 подвержен риску наличия или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии.

Конкретные заболевания или состояния, охваченные способами в соответствии с изобретением, включают сердечно-сосудистые заболевания такие, как сердечная
10 недостаточность или состояния и заболевания, которые подразумевают или могут подразумевать ишемию/реперфузионную травму. Данные способы более подробно описаны ниже.

Композиции, содержащие высвобождающее нитроксил соединение, в соответствии с изобретением охвачены изобретением. Однако в описанных способах можно
15 использовать более одного соединения, высвобождающего нитроксил; например, в способах можно использовать соль Анжели и N-гидроксисульфонамид в соответствии с настоящим изобретением, или два или более N-гидроксисульфонамидов в соответствии с настоящим изобретением, которые можно вводить одновременно или
20 последовательно.

Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящей заявке обеспечены способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний таких, как сердечная недостаточность, путем введения эффективного количества, по
25 меньшей мере, одного соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду, нуждающемуся в этом. Также обеспечены способы введения терапевтически эффективной дозы, по меньшей мере, одного соединения, высвобождающего нитроксил, в сочетании, по меньшей мере, с одним другим положительным инотропным агентом индивиду, нуждающемуся в этом. Дополнительно обеспечены
30 способы введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду, который получает терапию бета-антагонистами и который страдает от сердечной недостаточности. В настоящей заявке обеспечены способы для введения соединения в соответствии с изобретением в сочетании с бета-адренергическими агонистами для лечения сердечной
35 недостаточности. Такие агонисты включают допамин, добутамин и изопротеренол и аналоги и производные таких соединений. Также обеспечены способы введения доноров нитроксила индивиду, которых лечат бета-антагонистами такими, как пропранолол, метопролол, бисопролол, буциндолол и карведилол. Дополнительно в
40 настоящей заявке обеспечены способы для лечения конкретных классификаций сердечной недостаточности таких, как сердечная недостаточность III класса и острая сердечная недостаточность.

Также изобретением охвачен способ лечения застойной сердечной недостаточности (СНФ), включая острую застойную сердечную недостаточность,
45 путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду, нуждающемуся в этом, где индивид может страдать от сердечной недостаточности. Также раскрыт способ лечения СНФ путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения,
50 высвобождающего нитроксил, в сочетании с эффективным количеством, по меньшей мере, одного другого положительного инотропного агента индивиду, нуждающемуся в этом, где индивид может страдать от сердечной недостаточности. В одном варианте другой положительный инотроп представляет собой бета-адренергический агонист

такой, как добутамин. Комбинированное введение донора нитроксила и, по меньшей мере, одного другого положительного инотропного агента содержит введение донора нитроксила либо последовательно с другим положительным инотропным агентом, например лечение сначала одним агентом и затем вторым агентом, либо введение
5
обоих агентов в основном в одно время, где есть перекрывание в выполнении введения. При последовательном введении индивида подвергают воздействию агентов в разное время, пока некоторое количество первого агента, достаточное, чтобы быть терапевтически эффективным в сочетании со вторым агентом, остается в теле
10 индивида, когда вводят второй агент. Одновременное лечение обоими агентами может включать введение агентов в той же дозе такой, как физически смешанная доза, или в отдельных дозах, вводимых одновременно.

В конкретном варианте выполнения донор нитроксила вводят индивиду, страдающему от сердечной недостаточности, который получает терапию бета-
15 антагонистами. Бета-антагонист (также известный как бета-блокатор) включает любое соединение, которое эффективно действует в качестве антагониста на бета-адренергические рецепторы индивида и обеспечивает требуемые терапевтические, или фармацевтические результаты такие, как уменьшение сосудистого давления и/или частоты сердечных сокращений. Индивидом, который получает терапию бета-
20 антагонистов, является любой индивид, которому вводили бета-антагонист, у которого бета-антагонист продолжает действовать в качестве антагониста на бета-адренергические рецепторы индивида. В конкретных вариантах выполнения определение того, получает ли индивид бета-блокирующую терапию, осуществляют
25 путем изучения медицинской истории индивида. В других вариантах выполнения индивида обследуют на наличие бета-блокирующих агентов путем химических тестов таких, как высокоскоростная жидкостная хроматография, как описано у Thevis и др., Biomed. Chromatogr., 15:393-402 (2001).

Введение соединения, высвобождающего нитроксил, либо отдельно, в сочетании с
30 положительным инотропным агентом, либо индивиду, получающему терапию бета-антагониста, используют для лечения сердечной недостаточности всех классификаций. В конкретных вариантах выполнения соединение, высвобождающее нитроксил, используют для лечения хронической сердечной недостаточности на ранней стадии
35 такой, как сердечная недостаточность II класса. В других вариантах выполнения соединение, высвобождающее нитроксил, используют в сочетании с положительным инотропным агентом таким, как изопротеренол для лечения сердечной недостаточности IV класса. В других вариантах выполнения соединение,
40 высвобождающее нитроксил, используют в сочетании с другим положительным инотропным агентом таким, как изопротеренол для лечения острой сердечной недостаточности. В некоторых вариантах выполнения, когда для лечения сердечной недостаточности на ранней стадии используют донор нитроксила, вводимая доза ниже дозы, используемой для лечения острой сердечной недостаточности. В других
45 вариантах выполнения доза идентична используемой для лечения острой сердечной недостаточности.

Ишемия/реперфузионная травма

Изобретение охватывает способы лечения, или предотвращения или защиты от
50 ишемии/реперфузионной травмы. В частности, соединения в соответствии с изобретением полезны для индивидов, находящихся под угрозой ишемического явления. Таким образом, в настоящей заявке обеспечен способ предотвращения или ослабления травмы, связанной с ишемией/реперфузией, путем введения эффективного

количества, по меньшей мере, одного соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду, предпочтительно до появления ишемии. Соединение в соответствии с изобретением можно вводить индивиду после ишемии, но до реперфузии. Соединение в соответствии с изобретением можно также вводить после ишемии/реперфузии, но где
5 введение предохраняет от дальнейшей травмы. Также обеспечен способ, в котором для индивида показан риск ишемического явления. Также раскрыт способ введения соединения, высвобождающего нитроксил, в орган, который должен быть трансплантирован, в количестве, эффективном для уменьшения
10 ишемии/реперфузионной травмы тканей органа при реперфузии у реципиента трансплантированного органа.

Таким образом, доноры нитроксила в соответствии с изобретением могут быть использованы в способах предотвращения, или ослабления повреждения, связанного с
15 будущей ишемией/реперфузией. Например, введение донора нитроксила до появления ишемии может уменьшить некроз ткани (размер инфаркта) в тканях, подверженных риску. У живых индивидов это может быть достигнуто путем введения эффективного количества соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду до начала ишемии. В органах для трансплантации этого достигают путем введения органа в контакт с
20 донором нитроксила до реперфузии органа у реципиента трансплантата. Композиции, содержащие больше одного соединения, высвобождающего нитроксил, также можно было использовать в описанных способах, например соль Анжели и N-гидроксисульфонамид в соответствии с настоящим изобретением, или два или
25 больше N-гидроксисульфонамидов в соответствии с настоящим изобретением. Соединение, высвобождающее нитроксил, также можно использовать в сочетании с другими классами терапевтических агентов, разработанных для сведения к минимуму ишемической травмы, такими как бета-блокаторы, блокаторы кальциевого канала, антитромбоцитарная терапия, или другие вмешательства для предохранения миокарда
30 у индивидов с заболеванием коронарной артерии.

Один способ введения донора нитроксила живым индивидам включает введение соединения, высвобождающего нитроксил, до появления ишемии. Это относится только к началу каждого случая ишемии и не исключает осуществление способа с
35 индивидами, имевшими ишемические явления ранее, то есть способ также рассматривает введение соединений, высвобождающих нитроксил, индивиду, имевшему ишемическое явление в прошлом.

Могут быть выбраны индивиды, подверженные риску первого или более позднего ишемического явления. Примеры включают индивидов с гиперхолестеринемией,
40 изменениями ЭКГ, связанными с риском ишемии, сидячим образом жизни, ангиографическим признаком частичной обструкции коронарной артерии, эхокардиографическим признаком повреждения миокарда или любым другим признаком риска будущего или дополнительного ишемического явления (например, миокардиального ишемического явления такого, как инфаркт миокарда (МИ) или
45 невровакулярной ишемии такой, как расстройство мозгового кровообращения CVA). В конкретных примерах способов для лечения выбирают индивидов, подверженных риску будущей ишемии, но не имеющих признака ишемии в настоящем (таких, как электрокардиографические изменения, связанные с ишемией (например, заостренные или инвертированные T-волны, или повышение или понижение ST-сегмента в
50 подходящем клиническом контексте), повышенный СКМВ, или клинический признак ишемии такой, как давящая боль в грудной части груди или боль в плече, одышка и/или потоотделение). Соединение, высвобождающее нитроксил, также можно вводить

до процедур, при которых может возникать миокардиальная ишемия, например пластическая операция на сосудах или хирургия (такие, как операция аортокоронарного шунтирования). Также охвачен способ введения соединения, высвобождающего нитроксил, индивиду при показанном риске ишемического явления. Отбор индивида с таким состоянием можно выполнять различными способами, некоторые из которых отмечены выше. Например, индивид с одной или более патологическими ЭКГ, не связанными с активной ишемией, предшествующей историей инфаркта миокарда, повышенным уровнем холестерина в плазме и т.д. будет подвержен риску ишемического явления. Таким образом, индивид, подверженный риску, может быть выбран путем физического теста или выявления медицинской истории потенциального индивида для определения, имеет ли индивид какие-нибудь показания относительно риска ишемического явления. Если риск показан на основании показаний, обсужденных выше, или любых других показаний, известных специалисту в данной области, то индивида будут рассматривать, как демонстрирующего риск ишемического явления.

Ишемия/реперфузия может повредить ткани кроме тканей миокарда, и изобретение охватывает способы лечения, или предотвращения такого повреждения. В одном варианте способ находит применение в ослаблении травмы от ишемии/реперфузии в ткани мозга, печени, кишки, почки, кишечника или в любой другой ткани. Способы предпочтительно включают введение донора нитроксила индивиду, подверженного риску такой травмы. Отбор человека, подверженного риску немиокардиальной ишемии, может включать определение индикаторов, используемых для оценки риска миокардиальной ишемии. Однако на риск ишемии/реперфузии в других тканях могут указывать другие факторы. Например, пациенты хирургической операции часто испытывают связанную с хирургией ишемию. Таким образом, индивидов, для которых запланирована хирургическая операция, можно было бы рассматривать, как подверженных риску ишемического явления. Следующие факторы риска инсульта (или подмножество данных факторов риска) демонстрируют риск индивида в отношении ишемии мозговой ткани: гипертония, курение сигарет, стеноз сонной артерии, физическая инертность, сахарный диабет, гиперлипидемия, кратковременный ишемический приступ, предсердная фибрилляция, заболевание коронарной артерии, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в прошлом, левожелудочковая дисфункция с интрамуральным тромбом и митральный стеноз. Ingall, "Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention," *Postgrad. Med.*, 107(6):34-50 (2000). Дополнительно, осложнения невылеченной инфекционной диареи у пожилых людей могут включать миокардиальную, почечную, цереброваскулярную и кишечную ишемию. Slotwiner-Nie & Brandt, "Infectious diarrhea in the elderly," *Gastroenterol, Clin. N. Am.*, 30(3):625-635 (2001). Альтернативно, индивидов можно выбирать на основании факторов риска ишемического заболевания кишечника, почки или печени. Например, лечение было начато у пожилых индивидов из-за опасности гипотензивных эпизодов (таких, как хирургическая потеря крови). Таким образом, индивидов, демонстрирующих такое показание, рассматривают, как подверженных риску ишемического явления. Также охвачен способ применения соединения, высвобождающего нитроксил, в соответствии с изобретением индивиду, который имеет любое одно или более из состояний, перечисленных в настоящей заявке, таких как сахарный диабет или гипертония. Другие состояния, которые могут приводить к ишемии, такие как мозговая артериовенозная мальформация, рассматривали как демонстрирующие риск ишемического явления.

Способ введения нитроксила в органы для трансплантации включает введение нитроксила до изъятия органа у донора, например, через канюли перфузии, используемые в процессе изъятия органа. Если донор органа является живым донором, например донором почки, донор нитроксила можно вводить донору органа, как описано выше для индивида, подверженного риску ишемического явления. В других случаях донор нитроксила можно вводить путем хранения органа в растворе, содержащем донор нитроксила. Например, донор нитроксила может быть включен в раствор для хранения органа такой, как раствор Висконсинского Университета "UV", который является раствором, содержащим оксиэтилированный крахмал, в основном не содержащий этиленгликоли, этиленхлоргидрин и ацетон (см. патент США № 4798824).

Фармацевтическая композиция, лекарственные формы и режимы лечения

Также включены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединение в соответствии с изобретением, или его фармацевтически приемлемую соль, и в любом из способов можно использовать соединения в соответствии с изобретением в качестве фармацевтически приемлемой композиции. Фармацевтически приемлемая композиция включает одно или более соединений в соответствии с изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением включают подходящие для перорального, ректального, носового, локального (включая щечное и подъязычное), влагалищного или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и кожное) введения.

Соединения, или композиции, могут быть приготовлены в виде любой доступной лекарственной формы. Также предполагаются стандартные лекарственные формы, которые включают дискретные единицы соединения или композиции такие, как капсулы, пакеты или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле или заключенное в липосомы и в виде болюса, и т.д.

Таблетка, содержащая соединение, или композицию, может быть изготовлена путем сжатия, или формовки необязательно с одним, или более добавочными ингредиентами.

Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем сжатия в подходящем механизме активного ингредиента в сыпучей форме такой, как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связывающим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или

диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формовки в подходящем механизме смеси измельченного в порошок соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты или на них могут быть нанесены бороздки, и могут быть приготовлены так, чтобы обеспечить медленное или управляемое высвобождение активного ингредиента.

Способы приготовления композиций такого медленного или управляемого высвобождения фармацевтически активных ингредиентов таких, как в настоящей заявке и других соединений, известных в уровне техники, известны в уровне техники и описаны в нескольких опубликованных патентах США, некоторые из которых включают без ограничений патенты США №№ 4369174 и 4842866 и ссылки, процитированные в них. Для доставки соединений в кишечник можно использовать покрытия (см., например, патенты США №№ 6638534, 5217720 и 6569457 и ссылки, процитированные в них). Специалисту в данной области известно, что в дополнение к

таблеткам, могут быть приготовлены другие лекарственные формы для обеспечения медленного, или управляемого высвобождения активного ингредиента. Такие лекарственные формы включают, без ограничения, капсулы, грануляции и гелевые капсулы.

5 Композиции, подходящие для местного введения включают таблетки, содержащие ингредиенты в ароматизированной основе, обычно в сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; и пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе такой, как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

10 Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекции, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, антимикробные добавки и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водный и неводные стерильные суспензии, которые могут включать
15 суспендирующие агенты и загустители. Препараты могут быть представлены в емкостях для однократной дозы или многократной дозы, например в изолированных ампулах и пробирках, и их можно хранить в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавки стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением.

20 Растворы и суспензии для инъекций, приготовленные для немедленного приема, могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Введение соединений, или композиций, индивиду может включать системный контакт, или может представлять собой локальное введение, например, когда
25 соединение или композицию необходимо вводить на представляющей интерес области. Для обеспечения данных композиций на представляющей интерес области можно использовать различные методики такие, как посредством инъекции, применение зондов, троакаров, инъекции под давлением, плюрониловый гель, штифты, полимеры
30 для задержанного высвобождения лекарственного средства или другое устройство, которое предусматривает внутренний доступ. Где орган или ткань доступны в силу изъятия из тела пациента, такой орган или ткань могут быть погружены в среду, содержащую данные композиции, данные композиции могут быть намазаны на орган или могут быть нанесены любым удобным способом. Способы в соответствии с
35 изобретением охватывают введение соединений в орган для трансплантации (например, для предотвращения ишемии/реперфузионной травмы). Соответственно органы, изъятые у одного индивида для трансплантации другому индивиду, могут быть погружены в среду содержащей, или, в другом случае, подвергнуты воздействию соединения или композиции, как описано в настоящей заявке.

40 Соединения в соответствии с изобретением такие, как по формулам в настоящей заявке, можно вводить в любой подходящей величине дозировки, которая может включать уровни дозировки приблизительно 0,0001-4,0 грамм один раз в сутки (или многократные дозы в сутки в разделенных дозах) для взрослых. Таким образом, в
45 определенных вариантах выполнения данного изобретения, соединение в настоящей заявке вводят в дозировке любого диапазона дозировок, в котором нижний предел диапазона представляет собой любое количество между 0,1 мг/день и 400 мг/день, и верхний предел диапазона представляет собой любое количество между 1 мг/день
50 и 4000 мг/день (например, 5 мг/день и 100 мг/день, 150 мг/день и 500 мг/день). В других вариантах выполнения соединения в настоящей заявке вводят в дозировке любого диапазона дозировки, в котором нижний предел диапазона представляет собой любое количество между 0,1 мг/кг/день и 90 мг/кг/день, и верхний предел диапазона

представляет собой любое количество между 1 мг/кг/день и - 32 1 00 мг/кг/день (например, 0,5 мг/кг/день и 2 мг/кг/день, 5 мг/кг/день и 20 мг/кг/день). Интервал введения дозы может быть подстроен в соответствии с потребностями индивида. Для более длительных интервалов введения можно использовать продленное высвобождение или депонированные препараты. Введение дозы может быть пропорционально внутривенному введению. Например, можно вводить соединение такое, как в фармацевтическая композиция, предназначенная для внутривенного введения, в количестве приблизительно между 0,01 мкг/кг/мин и приблизительно 100 мкг/кг/мин, или приблизительно между 0,05 мкг/кг/мин и приблизительно 95 мкг/кг/мин, или приблизительно между 0,1 мкг/кг/мин и приблизительно 90 мкг/кг/мин, или приблизительно между 1,0 мкг/кг/мин и приблизительно 80 мкг/кг/мин, или приблизительно между 10,0 мкг/кг/мин и приблизительно 70 мкг/кг/мин, или приблизительно между 20 мкг/кг/мин и приблизительно 60 мкг/кг/мин, или приблизительно между 30 мкг/кг/мин и приблизительно 50 мкг/кг/мин, или приблизительно между 0,01 мкг/кг/мин и приблизительно 1,0 мкг/кг/мин, или между приблизительно 0,01 мкг/кг/мин и приблизительно 10 мкг/кг/мин, или приблизительно между 0,1 мкг/кг/мин и приблизительно 1,0 мкг/кг/мин, или приблизительно между 0,1 мкг/кг/мин и приблизительно 10 мкг/кг/мин, или приблизительно между 1,0 мкг/кг/мин и приблизительно 5 мкг/кг/мин, или приблизительно между 70 мкг/кг/мин и приблизительно 100 мкг/кг/мин, или приблизительно между 80 мкг/кг/мин и приблизительно 90 мкг/кг/мин. В одном варианте индивиду вводят соединение такое, как фармацевтическая композиция, предназначенная для внутривенного введения, в количестве, по меньшей мере, приблизительно 0,01 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 0,05 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 0,1 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 0,15 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 0,25 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 0,5 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 1,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 1,5 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 5,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 10,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 20,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 30,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 40,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 50,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 60,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 70,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 80,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 90,0 мкг/кг/мин, или, по меньшей мере, приблизительно 100,0 мкг/кг/мин, или больше. В другом варианте индивиду вводят соединение такое, как фармацевтическая композиция, предназначенная для внутривенного введения, в количестве меньше, чем приблизительно 100,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 90,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 80,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 80,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 70,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 60,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 50,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 40,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 30,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 20,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 10,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 5,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 2,5 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 1,0 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 0,5 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 0,05 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 0,15 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 0,1 мкг/кг/мин, или меньше, чем

приблизительно 0,05 мкг/кг/мин, или меньше, чем приблизительно 0,01 мкг/кг/мин.

Изобретение дополнительно обеспечивает наборы, содержащие одно или более соединений, как описано в настоящей заявке. В наборах можно использовать любое из соединений, раскрытых в настоящей заявке, и инструкции для применения. Соединение
5 может быть приготовлено в любой допустимой форме. Наборы можно использовать для любого одного или более применений, описанных в настоящей заявке, и, соответственно, они могут содержать инструкции для любого одного или более заявленных применений (например, лечение и/или предотвращение и/или задержка
10 появления и/или развития сердечной недостаточности или ишемии/реперфузионной травмы).

Наборы по существу содержат подходящую упаковку. Наборы могут содержать одну или более емкостей, содержащих любое соединение, описанное в настоящей заявке. Каждый компонент (если есть более одного компонента) может быть
15 упакован в отдельных емкостях или некоторые компоненты могут быть объединены в одной емкости, где позволяют перекрестная реактивность и срок хранения.

Наборы могут необязательно включать ряд инструкций, по существу письменных инструкций, хотя также допустимы электронные носители данных (например, магнитная дискета или оптический диск) содержащие инструкции, касающиеся
20 введения компонента (компонентов) в соответствии со способами настоящего изобретения (например, лечение, предотвращение и/или задержка появления и/или развития болезни сердца или ишемии/реперфузионной травмы). Инструкции, включенные с набором, по существу, включают информацию относительно
25 компонентов и их введения индивиду.

Следующие примеры предоставлены для пояснения различных вариантов выполнения изобретения, и не предполагают какого-либо ограничения изобретения.

Примеры

В следующих примерах все анализы ВЭЖХ выполняли с применением автоматического пробоотборника CTC PAL HTS с у/ф детектором waters 2487, приводимого в действие бинарным насосом Agilent G1312A. Следующий способ и колонку использовали для определения времени удержания (TR) 0-100% В [MeCN: H₂O: 0,2% HCO₂N], 2,5 мин градиент, 0,5 мин задержка, 215 нм, Atlantis dC18 2,1 × 50 мм, 5
35 мкм.

Все спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 400 МГц, работающем при комнатной температуре детектора, использующем внутренний дейтериевый лок. Химические сдвиги представлены в частях на миллион (ч./млн) при
40 более низкой частоте по отношению к тетраметилсилану (TMS). Везде используют стандартные сокращения (синглет s; br. s широкий синглет; d дублет; dd дублет дублетов; t триплет; q квинтет; quin квинтет; m мультиплет). Константы взаимодействия представлены в герцах (Гц).

Все микроволновые реакции выполняли с применением системы исследования СЕМ,
45 руководствуясь стандартными способами.

Пример 1. Приготовление соединений в соответствии с общим синтезом схемы А.

Приготовление 2-бром-N-гидроксibenзолсульфонамида подробно описано ниже в качестве репрезентативного примера способа синтеза, проиллюстрированного на
50 схеме А.

К раствору гидрохлорида гидроксиламина (0,82 г, 0,012 моль) в воде (1,2 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор карбоната калия (1,6 г, 0,012 моль) в воде (1,8 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакции между 5°C и 15°C. Реакционную смесь

перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли ТГФ (6 мл) и MeOH (1,5 мл). По порциям добавляли 2-бромбензолсульфонилхлорид (1,51 г, 0,006 моль), поддерживая температуру ниже 15°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до наблюдения с помощью TLC полного расхода сульфонилхлорида. Получающуюся суспензию концентрировали для удаления любых летучих веществ и водную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Органическую часть сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения необработанного N-гидроксисульфонамида. Очистку выполняли хроматографией на силикагеле с элюцией гексаном:простым эфиром (1:1 об.:об.) для получения исходного соединения в виде белого твердого вещества (0,30 г, 20% выход) δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,81-9,84 (1H, м), 9,78-9,81 (1H, м), 7,99 (1H, дд, 7,7, 1,8 Гц), 7,86 (1H, дд, 7,6, 1,5 Гц), 7,55-7,64 (2H, м); TR=1,44 мин.

С использованием экспериментальных условий, представленных выше, и подходящих исходных материалов, которые были либо коммерчески доступны, либо синтезированы с применением стандартной методологии, были приготовлены следующие соединения:

Систематическое название	¹ H ЯМР	T _R
2,6-Дихлор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,92 (1H, д, 3,0 Гц), 9,77 (1H, д, 2,9 Гц), 7,59-7,69 (3H, м)	1,52
4-Бром-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,70-9,72 (1H, м), 9,67-9,69 (1H, м), 7,83-7,88 (2H, м), 7,73-7,78 (2H, м)	1,56
3-Бром-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,75 (1H, д, 8,1 Гц), 9,77 (1H, с), 7,92 (1H, д, 8,1 Гц), 7,95 (1H, т, 1,7 Гц), 7,84 (1H, д, 7,8 Гц), 7,60 (1H, т, 7,9 Гц)	1,57

2-Бром-4-фтор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,86 (1H, д, 2,7 Гц), 9,81 (1H, д, 2,9 Гц), 8,04 (1H, дд, 8,9, 6,0 Гц), 7,88 (1H, дд, 8,6, 2,4 Гц), 7,52 (1H, тд, 8,6, 2,4 Гц)	1,52
2,5-Ди-трифторметил-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,49 (1H, шир. с.), 10,18 (1H, с), 8,42 (1H, с), 8,25-8,33 (2H, м)	1,88
Тиофен-2-N-гидроксисульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,77 (1H, с), 9,67 (1H, с), 8,02 (1H, дд, 4,9, 1,2 Гц), 7,65 (1H, д, 3,7 Гц), 7,23 (1H, дд, 4,6, 3,9 Гц)	0,99
4-Бромтиофен-3-N-гидроксисульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,84 (1H, д, 3,2 Гц), 9,80-9,82 (1H, м), 8,06 (1H, д, 5,1 Гц), 7,30 (1H, д, 5,1 Гц)	1,32
2-Хлор-4-фтор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,84 (1H, д, 2,9 Гц), 9,80 (1H, д, 2,9 Гц), 8,04 (1H, дд, 8,9, 6,0 Гц), 7,73 (1H, дд, 8,8, 2,7 Гц), 7,47 (1H, тд, 8,5, 2,6 Гц)	1,46
2,3-Дихлор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,01 (1H, д, 2,7 Гц), 9,87 (1H, д, 2,7 Гц), 7,98 (1H, д, 7,8 Гц), 7,97 (1H, с), 7,60 (1H, т, 8,1 Гц)	1,63
2-Хлор-4-бром-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,90 (1H, с), 9,83 (1H, с), 8,01 (1H, д, 2,0 Гц), 7,86-7,91 (1H, м), 7,79-7,84 (1H, м)	1,70

Тиофен-3-N-гидроксисульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,60 (1H, д, 3,2 Гц), 9,53 (1H, д, 3,2 Гц), 8,24 (1H, дд, 2,8, 1,1 Гц), 7,75 (1H, дд, 5,0, 3,1 Гц), 7,36 (1H, дд, 5,1, 1,2 Гц)	0,90
2-Нитро-4-трифторметил-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,46 (1H, д, 1,7 Гц), 10,17 (1H, д, 2,3 Гц), 8,60 (1H, с), 8,36 (1H, с), 8,26 (1H, д, 8,2 Гц)	1,80
3,4,5-трифтор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,89 (1H, д, 3,0 Гц), 9,88 (1H, д, 3,0 Гц), 7,76 (2H, т, 6,7 Гц)	1,58
2-Иод-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,78 (1H, д, 2,8 Гц), 9,72 (1H, д, 2,9 Гц), 8,15 (1H, дд, 7,8, 0,9 Гц), 7,96 (1H, дд, 8,0, 1,5 Гц), 7,61 (1H, дд, 15,4, 0,9 Гц), 7,33 (1H, тд, 7,6, 1,5 Гц)	1,50
4-Фенил-5-трифторметилтиофен-3-N-гидроксисульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,70 (1H, с), 9,58 (1H, шир. с.), 8,60 (1H, с), 7,37-7,44 (3H, м), 7,31-7,33 (2H, м)	2,00
1,3 Ди-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,88 (2H, шир. с.), 9,81 (2H, с), 8,28 (1H, т, 1,7 Гц), 8,14 (2H, дд, 7,8, 1,8 Гц), 7,90 (1H, т, 7,9 Гц)	1,03

	2,5-Дифтор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,91 (2H, c), 7,77 (1H, тт, 8,5, 6,1 Гц), 7,31 (2H, т, 8,9 Гц)	1,18
5	N-Гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,12 (1H, д, 3,5 Гц), 8,96 (1H, д, 3,5 Гц), 8,25-8,27 (1H, м), 8,16-8,21 (1H, м), 7,99-8,04 (2H, м), 3,47 (3H, c)	1,31
	2,4-Дибром-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,93 (1H, д, 2,9 Гц), 9,84 (1H, д, 2,9 Гц), 8,16 (1H, д, 1,5 Гц), 7,88 (1H, c), 7,87 (1H, д, 1,7 Гц)	1,76
	2-Хлор-4-трифторметил-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,13 (1H, д, 2,9 Гц), 9,94 (1H, д, 2,7 Гц), 8,15 (1H, д, 1,0 Гц), 8,19 (1H, д, 8,3 Гц), 7,99 (1H, дд, 8,4, 1,1 Гц)	1,81
10	2,4,6-Триизопропил-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,34 (1H, д, 3,0 Гц), 9,28 (1H, д, 2,9 Гц), 7,24 (2H, c), 4,05-4,19 (2H, септ, 6,8 Гц), 2,87-2,97 (1H, септ, 6,9 Гц), 1,20 (18H, т, 6,9 Гц)	2,30
	3,5-Диметилизоксазол-4-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,80 (1H, д, 3,2 Гц), 9,64 (1H, д, 3,2 Гц), 2,60 (3H, c), 2,34 (3H, c)	1,16
15	2,4-Дифтор-N-гидроксibenзолсульфонамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,81 (1H, д, 2,9 Гц), 9,77 (1H, д, 2,9 Гц), 7,88 (1H, тд, 8,6, 6,4 Гц), 7,56 (1H, ддд, 10,3, 9,4, 2,6 Гц), 7,33 (1H, тд, 7,7, 1,7 Гц)	1,28
	4-Бром-2,5-дихлортиофен-3-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,92 (1H, д, 2,4 Гц), 9,86 (1H, д, 2,7 Гц)	1,79
20	Хинолин-8-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,83 (1H, д, 3,7 Гц), 9,21 (1H, д, 3,7 Гц), 9,09 (1H, дд, 4,4, 1,7 Гц), 8,60 (1H, дд, 8,3, 1,7 Гц), 8,39 (1H, c), 8,39 (1H, дд, 16,4, 1,2 Гц), 7,83 (1H, д, 7,8 Гц), 7,76 (1H, дд, 8,4, 4,3 Гц)	1,34
	5-Метилбензо[b]тиофен-2-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,90 (1H, д, 3,2 Гц), 9,86 (1H, д, 3,1 Гц), 7,97-8,01 (2H, м), 7,87 (1H, c), 7,39 (1H, дд, 8,6, 1,5 Гц), 2,44 (3H, c)	1,81
25	Бензофуран-2-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,25 (1H, д, 2,8 Гц), 9,87 (1H, д, 2,8 Гц), 7,84 (1H, д, 7,8 Гц), 7,72 (1H, д, 0,8 Гц), 7,75 (1H, д, 8,5 Гц), 7,56 (1H, ддд, 8,4, 7,2, 1,3 Гц), 7,42 (1H, дд, 15,1, 0,6 Гц)	1,58
	1-Метил-1H-пирозол-3-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,61 (1H, д, 3,2 Гц), 9,49 (1H, д, 1,0 Гц), 7,89 (1H, д, 2,2 Гц), 6,68 (1H, д, 2,2 Гц), 3,94 (3H, c)	0,47
	4-Фторнафталин-1-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,87 (1H, д, 2,9 Гц), 9,64 (1H, д, 2,9 Гц), 8,75 (1H, д, 8,3 Гц), 8,19-8,25 (2H, м), 7,81 (2H, ддд, 12,0, 8,3, 1,2 Гц), 7,56 (1H, дд, 10,0, 8,3 Гц)	1,72
30	3-Бромтиофен-2-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,83-9,86 (1H, м), 9,81-9,83 (1H, м), 8,05 (1H, д, 5,1 Гц), 7,30 (1H, д, 5,1 Гц)	1,32
35	Пропан-2-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,44 (1H, д, 2,2 Гц), 9,24 (1H, c), 3,39-3,50 (1H, септ, 6,9 Гц), 1,25 (6H, д, 6,9 Гц)	
	Метил-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,56 (1H, д, 3,4 Гц), 9,03 (1H, д, 3,4 Гц), 2,92 (3H, c)	
	Бифенил-2-N-гидроксисульфенамид	δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,63 (1H, шир. с.), 9,51 (1H, c), 8,00 (1H, дд, 7,8, 1,2 Гц), 7,67 (1H, дд, 7,5, 1,3 Гц), 7,62 (1H, дд, 7,7, 1,3 Гц), 7,34-7,41 (6H, м)	1,74

Следующую процедуру, которая может подразумевать модификации приведенной выше репрезентативной реакции, использовали в приготовлении следующих соединений (1-10):

2-Фтор-N-гидроксibenзолсульфонамид (1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (д, 1H), 9,73 (д, 1H), 7,81 (дт, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,44 (м, 2H); Т. пл. 127-129°C.

2-Хлор-N-гидроксibenзолсульфонамид (2). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,80 (с, 1H), 9,78 (шир. С., 1H), 8,00 (д, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,56 (м, 1H); Т. пл. 152-155°C с разложением.

2-Бром-N-гидроксibenзолсульфонамид (3). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,60 (м, 2H); Т. пл. 156-159°C с разложением.

2-(Трифторметил)-N-гидроксibenзолсульфонамид (4). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6)

δ 10,12 (д, 1H), 9,91 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (т, 1H), 7,87 (т, 1H); Т. пл. 124-127°C с разложением.

5-Хлоратиофен-2-сульфогидроксамавая кислота (5). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,90 (шир. с., 1H), 9,72 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,30 (д, 1H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 136,0, 135,5, 133,4, 127,9; Т. пл. 94-95°C с разложением.

2,5-Дихлортиофен-3-сульфогидроксамавая кислота (6). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (с, 2H), 7,30 (с, 1H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 133,3, 131,7, 127,1, 126,0; Т. пл. 118-122°C с разложением.

4-Фтор-N-гидроксibenзолсульфонамид (7). ЯМР представлен ранее.

4-(Трифторметил)-N-гидроксibenзолсульфонамид (8). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (д, 1H), 9,80 (д, 1H), 8,05 (м, 4H); Т. пл. 117-121°C с разложением.

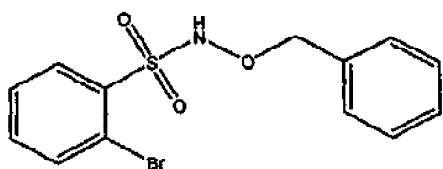
4-Циано-N-гидроксibenзолсульфонамид (9). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (д, 1H), 9,81 (д, 1H), 8,12 (д, 2H), 8,00 (д, 2H); Т. пл. 151-155°C с разложением.

4-Нитро-N-гидроксibenзолсульфонамид (10). ЯМР представлен ранее.

60 ммоль (2 экв.) гидрохлорида гидроксиламина растворяли в 12 мл воды и охлаждали до 0°C в ванне со льдом. Раствор 60 ммоль (2 экв.) карбоната калия в 18 мл воды добавляли по каплям с перемешиванием. Раствор перемешивали в течение 15 минут, в это время последовательно добавляли 25 мл метанола и 75 мл тетрагидрофурана. Раствор 30 ммоль (1 экв.) сульфонила хлорида в 10 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям и полученному раствору позволяли нагреться до комнатной температуры с перемешиванием в течение 2-3 часов. Летучие вещества вываривали при пониженном давлении, и добавляли 100 мл воды. Водный раствор подкисляли до приблизительно pH 3 с помощью 1 н водной соляной кислоты и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и выпаривали для получения во всех случаях кристаллических твердых веществ с достаточной степенью чистоты (25-50% выход).

Пример 2. Приготовление соединений в соответствии с общим синтезом схемы В.

Приготовление N-бензилокси-2-бромбензолсульфонамида

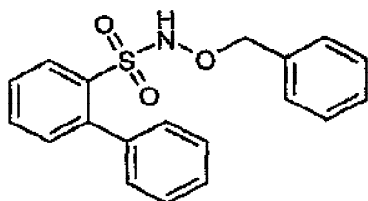


подробно описано ниже в качестве репрезентативного примера способа синтеза, проиллюстрированного на схеме В.

К суспензии гидрохлорида O-бензилгидроксиламина (3,75 г, 23,48 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (3,6 мл) добавляли раствор карбоната калия (3,24 г, 23,48 ммоль) в воде (3,6 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли ТГФ (12 мл) и 2-бромбензолсульфонилхлорид (3 г, 11,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до наблюдения с помощью TLC полного расхода сульфонила хлорида. Получающуюся суспензию концентрировали в вакууме для удаления любых летучих веществ, и водную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения неочищенного целевого соединения. Очистку выполняли тритурацией твердого вещества в гептане с последующей фильтрацией и дополнительной промывкой твердого вещества гептаном для

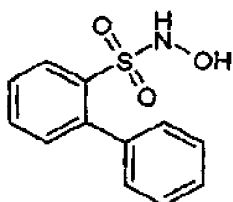
получения ожидаемого соединения в виде белого твердого вещества (3,62 г, 90% выход). δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,83 (1H, с), 8,04 (1H, д, 1,7 Гц), 8,02 (1H, д, 1,9 Гц), 7,57-7,66 (2H, м), 7,30-7,36 (5H, м), 4,87 (1H, с); TR=2,15.

N-бензилокси-2-бромбензолсульфонамид может быть дополнительно преобразован, как подробно описано в синтезе N-бензилокси-2-фенилбензолсульфонамида



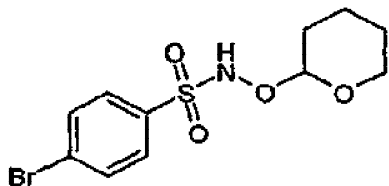
Микроволновую пробирку последовательно наполняли N-бензилокси-2-бромбензолсульфонамидом (0,2 г, 0,58 ммоль), фенилборной кислотой (0,11 г, 0,88 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 г, 0,06 ммоль), ТГФ (3 мл), затем раствором карбоната калия в воде (2н, 1,5 мл). Смесь нагревали микроволновым облучением при 130°C в течение 15 минут (время линейного нарастания 5 минут, мощность=150 Вт). Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и органический слой промывали водой (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем необработанную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией гептаном:этилацетатом (9:1 об.: об.) для получения целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости (0,12 г, 60% выход). δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,61 (1H, с), 8,06 (1H, дд, 7,8, 1,2 Гц), 7,77 (1H, тд, 7,3, 1,5 Гц), 7,69 (1H, тд, 7,5, 1,4 Гц), 7,40-7,46 (9H, м), 7,33-7,35 (2H, м), 4,82 (2H, с), TR=1,74 мин.

С N-бензилокси-2-фенилбензолсульфонамида может быть удалена защитная группа с получением соответствующего N-гидроксисульфонамида, как подробно описано ниже:



К суспензии N-бензилокси-2-фенилбензолсульфонамида (1,39 г, 4,1 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (0,14 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через микроволоконную стеклянную бумагу. Получающийся фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюцией гептаном:этилацетатом (градиент от 9:1 до 8:2 об.:об.) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,24 г, 22% выход). δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,68 (1H, с), 9,57 (1H, с), 8,06 (1H, дд, 7,8, 1,2 Гц), 7,74 (1H, тд, 7,3, 1,5 Гц), 7,67 (1H, тд, 7,6, 1,3 Гц), 7,40-7,46 (6H, м).

Пример 3. Приготовление соединений в соответствии с общим синтезом схемы С.
Приготовление 4-бром-N-(тетрагидропиран-2-илокси)бензолсульфонамида

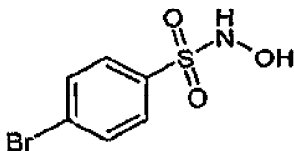


5 подробно описано ниже в качестве репрезентативного примера способа синтеза, проиллюстрированного на схеме С.

10 К раствору О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламина (1,83 г, 15,65 ммоль) в воде (1,6 мл) при 0°С добавляли раствор карбоната калия (1,1 г, 7,83 ммоль) в воде (2,4 мл) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже 10°С. По истечении 15 минут по каплям добавляли MeOH (2 мл) и ТГФ (8 мл) с последующим добавлением по порциям 4-бромбензолсульфонилхлорида (2 г, 7,83 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до наблюдения с помощью TLC полного расхода сульфонилхлорида. Получающуюся суспензию концентрировали для удаления любых летучих веществ и водную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Органическую часть сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения
20 неочищенного целевого соединения. Очистку выполняли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией гептаном:этилацетатом (градиент от 9:1 до 7:3 об.:об.) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (2,1 г, 80% выход). δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 10,53 (1H, с), 7,86-7,90 (2H, м), 7,75-7,79 (2H, м), 4,94 (1H, т, 2,93 Гц), 3,70-3,76 (1H, м), 3,48-3,52 (1H, м), 1,59-1,68 (1H, м), 1,39-1,52 (5H, м);
25 TR=2,03 мин.

4-Бром-N-(тетрагидропиран-2-илокси)бензолсульфонамид может быть дополнительно модифицирован до бифенил-2-N-гидроксисульфонамида, как
30 подробно описано ниже:



35 К раствору 4-бром-N-(тетрагидропиран-2-илокси)бензолсульфонамида (0,1 г, 0,3 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли смолу МР-тозной кислоты (91 мг, с загрузкой 3,3 ммоль/г). Смесь перемешивали при комнатной температуре, до наблюдения с помощью LC полного расхода исходного материала. Затем смолу отфильтровывали и
40 промывали MeOH (2×5 мл). Получающийся фильтрат концентрировали в вакууме для получения целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости (0,08 г, 100% выход). δ_{H} (400 МГц, ДМСО) 9,70 (1H, д, 3,2 Гц), 9,67 (1H, д, 3,4 Гц), 7,84-7,88 (2H, м), 7,73-7,77 (2H, м); TR=1,60 мин.

45 Пример 4. Кинетика высвобождения HNO.

Скорости расщепления соединений могут быть определены с помощью UV-Vis спектроскопии.

50 Расщепление соединений 1-4 и 6 из примера 1 контролировали с помощью UV-Vis спектроскопии в 0,1 М буфере PBS при pH 7,4 и 37°С. Спектральное поведение было изосбестическим, и зависимость от времени хорошо ложилась на одиночную экспоненциальную зависимость. Скорость расщепления повышена в аэрированных растворах по сравнению с растворами, насыщенными аргоном, в силу введения кислородзависимого пути расщепления, который для исходного N-

гидроксibenзолсульфонамида (РА) продемонстрировал высвобождение NO (Bonner, F.T.; Ko., Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514-2519). Кинетика расщепления для соединений 5, 7-10 примера 1 не первого порядка и, таким образом, представлены только приблизительные периоды полураспада. Соединения с более чем одним числом в одной колонке в таблице ниже указывают на результаты двух экспериментов для одного соединения.

Соединение	t _{1/2} (Ar) (мин)	t _{1/2} (воздух) (мин)	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	

Пример 5. Продуцирование HNO через количественный анализ N₂O.

Продуцирование HNO соединений может быть определено с помощью UV-Vis спектроскопии.

Закись азота продуцируется через димеризацию и дегидратацию HNO и является наиболее распространенным маркером продуцирования HNO (Fukuto, J.M.; Bartberger, M.D.; Dutton, A.S.; Paolocci, N.; Wink, D.A.; Houk, K.N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801). Однако HNO также может частично гаситься кислородом с получением продукта, не продуцирующего N₂O (См. (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 и (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687). С использованием соли Анжели (AS) в качестве контрольной точки через GC анализ свободного объема над продуктом исследовали относительные количества N₂O, высвобожденного соединениями 2-4 из примера 1. Результаты, показанные на фигуре 1, демонстрируют, что количества N₂O, высвобожденного соединениями 2-4, сопоставимы количеству, высвобожденного AS как под аргоном, так и под воздухом.

Оценивали способность соединений высвобождать нитроксил при pH 7,4 в буфере PBS при 37°C. В частности, были протестированы соединения таблиц 1-3 и определенные соединения из таблицы 4, и была оценена их способность высвобождать нитроксил при pH 7,4 в буфере PBS при 37°C. Протестированные соединения, за исключением 2-фенил-N-гидроксилбензолсульфонамида, все продуцировали поддающиеся обнаружению уровни N₂O, что указывает на их способность высвобождать нитроксил. 2-фенил-N-гидроксилбензолсульфонамид может быть повторно протестирован, для подтверждения, является ли он донором нитроксила.

Пример 6. Применение in vitro модели для определения пригодности соединений в соответствии с изобретением для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии.

а. Сердечно-сосудистые заболевания или состояния.

Также для определения пригодности любого из соединений, описанных в настоящей заявке для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития сердечно-сосудистого заболевания или состояния у индивида можно использовать in vitro модели сердечно-сосудистого заболевания. Иллюстративная in vitro модель

болезни сердца описана ниже.

In vitro модели можно использовать для слежения за способностью соединений расширять сосуды. Изометрическое напряжение в изолированном кольцевом сегменте грудной аорты крысы может быть измерено, как описано ранее у 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, 566-575. После умерщвления вырезают и очищают от жира и прилегающей ткани кольцевые сегменты аорты. Затем сосуд разрезают на отдельные кольцевые сегменты (2-3 мм в ширину) и подвешивают на датчик силы-смещения в ванне для ткани. Кольцевые сегменты погружают при 37°C в содержащий бикарбонатный буфер, раствор Кребса-Хенселейта (К-Н) следующей композиции (мМ): NaCl 118; KCl 4,6; NaHCO₃ 27,2; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,75; Na₂EDTA 0,03 и глюкоза 11,1 и непрерывно перфузируют 21% O₂/5% CO₂/74% N₂. Ко всем кольцевым сегментам применяли пассивную загрузку 2 г и поддерживали на этом уровне в течение экспериментов. В начале каждого эксперимента обработанные индометацином кольцевые сегменты были деполяризованы с помощью KCl (70 мМ) для определения максимальной емкости сжатия сосуда. Затем кольца тщательно промывали и им давали уравновеситься. Для последующих экспериментов сосуд субмаксимально сокращали (50% реакции на KCl) с помощью фенилэфрина (PE, 3×10⁻⁸-10⁻⁷ М) и также добавляли L-NMMA, 0,1 мМ, для ингибирования продуцирования eNOS и эндогенного NO. После того, как проявление напряжения достигает плато, в ванну с сосудом кумулятивно добавляют соединения, высвобождающие нитроксил, и наблюдают действие на напряжение.

In vitro модели можно использовать для определения действия соединений, высвобождающих нитроксил, на изменения проявленной силы и внутриклеточной концентрации кальция в сердечных мышцах. Проявленная сила и внутриклеточная концентрация кальция могут быть измерены в трабекулах нормальных или больных крыс (то есть крыс с застойной сердечной недостаточностью или гипертрофией), как описано ранее (Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Circ Res. 1995; 76:1036-1048). В данных экспериментах используют крыс (Sprague-Dawley, 250-300 г). Крыс анестезируют пентобарбиталом (100 мг/кг) посредством внутрибрюшинной инъекции, сердце, подвергнутое воздействию серединой стернотомии, быстро вырезают и помещают в кювету для рассечения. Аорту канюлировали и сердце ретроградно перфузировали (~15 мМ/мин) раствором Кребса-Хенселейта (Н-К) для рассечения, уравновешенным 95% O₂ и 5% CO₂. Раствор К-Н для рассечения состоит из (мМ): NaCl 120, NaHCO₃ 20, KCl 5, MgCl 1,2, глюкозы 10, CaCl₂ 0,5 и 2,3-бутандионмоноксимины (BDM) 20, pH 7,35-7,45 при комнатной температуре (21-22°C). Трабекулы из правого желудочка сердца рассекали и вставляли между датчиком силы и моторизованным кронштейном и поливали нормальным раствором К-Н (KCl, 5 мМ) при скорости ~10 мл/мин и стимулировали при 0,5 Гц. Размеры мышц измеряли калибровочной сеткой в окуляре препаровальной лупы (×40, разрешение ~10 мкм).

Силу измеряли с применением системы датчика силы и выражали в миллиньютонах на квадратный миллиметр площади поперечного сечения. Длину саркомера измеряли с помощью лазерной дифракции. Длину саркомера в расслабленном состоянии устанавливали в значении 2,20-2,30 мкм на всем протяжении экспериментов.

Внутриклеточную концентрацию кальция измеряли с применением формы свободной кислоты fura-2, как описано в предшествующих исследованиях (Gao и др., 1994; Backx и др., 1995; Gao и др., 1998). Калиевую соль fura-2 вводили посредством микроинъекции ионтофорезом в одну клетку и позволяли распространиться по всей

мышце (через щелевые контакты). Конец электрода (~0,2 мкм в диаметре) заполняли солью fura-2 (1 мМ), и остальную часть электрода заполняли 150 мМ КСl. После успешного прокалывания поверхностной клетки в нестимулируемой мышце, в течение ~15 мин непрерывно пропускали гиперполяризующий ток 5-10 нА. Измеряли эпифлуоресценцию fura-2 при возбуждении на 380 и 340 нм. Флуоресцентный свет регистрировали фотоэлектронным умножителем на 510 нм. Мощность фотоумножителя регистрировали и оцифровывали. Для обеспечения стационарной активации используют рианодин (1,0 мкМ). После 15 минут воздействия рианоидина кратковременно (~4-8 секунд) индуцируют различные уровни тетануса путем стимулирования мышцы при 10 Гц при различной внеклеточной концентрации кальция (0,5-20 мМ). Все эксперименты выполняют при комнатной температуре (20-22°C).

b. Заболевания или состояния, подразумевающие ишемию/реперфузию.

Также можно использовать *in vitro* модели для определения пригодности любого из соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, подразумевающего ишемию/реперфузионную травму у индивида.

Пример 7. Применение *in vivo* и/или *ex vivo* модели для определения пригодности соединений в соответствии с изобретением для лечения предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии.

a. Сердечно-сосудистые заболевания или состояния.

Также можно использовать *in vivo* модели сердечно-сосудистого заболевания для определения пригодности любого из соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития сердечно-сосудистого заболевания или состояния у индивида. Иллюстративное животное-модель болезни сердца описано ниже.

Сердечно-сосудистые эффекты *in vivo*, полученные с соединением донора нитроксила, можно оценить у контрольной (нормальной) собаки. Исследование проводят со взрослыми (25 кг) нечистопородными собаками (кобелями), хронически препарированными для гемодинамического анализа и забора крови в состоянии бодрствования, как описано ранее (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). Микроманометрические датчики в левом желудочке обеспечивают информацию о давлении, в то время как катетеры в правом предсердии и нисходящей аорте обеспечивают информацию о жидкостном давлении и каналы для отбора проб. Внутрисердечные ультразвуковые микрометры (переднезадний, септально-латеральный) измеряют размеры короткой оси, пневматический окклюдатор вокруг нижней полой вены облегчал манипуляции предварительной загрузки для анализа соотношения давлений. Эпикардальные стимулирующие отводы помещены на правом предсердии, и другая пара помещена на свободной стенке правого желудочка, связанной с постоянным кардиостимулятором для индуцирования скоротечной стимуляции порока сердца. По истечении 10 дней восстановления животных оценивали по начальному синусовому ритму и с предсердной стимуляцией (120-160 ударов в минуту). Измерения включают регистрацию гемодинамики в состоянии бодрствования для кардиальной механики.

Соединения в соответствии с изобретением вводят здоровой контрольной собаке в дозе 1-5 мкг/кг/мин и получают итоговые сердечно-сосудистые данные.

Доказательство, что соединение в соответствии с изобретением улучшает кардиальную гемодинамику в сердцах с застойной недостаточностью: после завершения протоколов при начальных условиях, путем частой стимуляции индуцировали застойную сердечную недостаточность (210 ударов в минуту × 3 5 недели, 240 ударов в минуту × 1 неделя), как описано ранее (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). Вкратце, конечно-диастолическое давление и + dP/dt,max измеряют еженедельно для контроля развития недостаточности. Когда 10 животные демонстрируют повышение EDP больше чем 2X, и dp/dt,max > 50% начального уровня, их считают готовыми для изучения застойной сердечной недостаточности.

Значения для тестируемых соединений получают по истечении 15 мин непрерывного в/в вливания (2,5 или 1,25 мкг/кг/мин) в контрольном препарате и 15 препарате сердечной недостаточности, соответственно, как при отсутствии, так и при наличии восстановления объема. Для сравнения, те же гемодинамические измерения получают с AS в препаратах сердечной недостаточности.

b. Заболевания или состояния, предполагающие ишемию/реперфузию.

20 Также можно использовать ex-vivo модели ишемии/реперфузии для определения пригодности любого из соединений, описанных в настоящей заявке для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, подразумевающего ишемию/реперфузионную травму у индивида. Иллюстративная ex vivo модель ишемии/реперфузионной травмы описана ниже.

25 Самцов крыс Wistar размещают в идентичных клетках с доступом к водопроводной воде и стандартному корму для грызунов ad libitum. Каждое животное анестезируют 1 г/кг уретана внутривенно по истечении 10 минут после обработки гепарином (2500 ед., в/м). Грудную клетку вскрывают, и сердце быстро вырезают, 30 помещают в ледяной буферный раствор и взвешивают. Изолированные сердца крысы присоединяют к прибору перфузии и ретроградно перфузируют насыщенным кислородом буферным раствором при 37°C. Сердца оснащают датчиками, как предварительно описано в Rastaldo и др. "P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect," *Am. J. Physiol.*, 280:H2823-H2832 (2001) 35 и Paolocci и др. "cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation," *Am. J. Physiol.*, 279: H1982-H1988 (2000). Поток поддерживают постоянным (приблизительно 9 мл/мин/г полной массы) для достижения типичного коронарного давления перфузии 85-90 мм рт.ст. Постоянную 40 пропорцию 10% скорости потока прикладывают посредством одного из двух насосов перфузии (Terumo, Токио, Япония), использующего 50 мл шприц, связанный с аортальной канюлей. Внесения лекарственного средства выполняют путем переключения шприца, содержащего только буфер, на шприц другого насоса, содержащего лекарственное средство (соединение, высвобождающее нитроксил), 45 растворенное в носителе в концентрации 10× требуемой конечной концентрации в сердце. Небольшое отверстие в стенке левого желудочка обеспечивает дренаж тебезиева потока, и поливинилхлоридный шарик помещают в левый желудочек и связывают с электроманометром для регистрации левожелудочкового давления (LVP). 50 Сердца электрически стимулируют при 280-300 ударах в минуту и хранят в терморегулирующей камере (37°C). Коронарное давление перфузии (CPP) и коронарный поток контролируют с помощью второго электроманометра и электромагнитного преобразователя потока, соответственно, оба размещены вдоль

линии перфузии. Левожелудочковое давление, коронарный поток и коронарное давление перфузии регистрируют с применением записывающего устройства TEAC R-71, оцифровывают при 1000 Гц и анализируют в автономном режиме с помощью программного обеспечения DataQ-Instruments/CODAS, которое обеспечивает

5 количественный анализ максимальной скорости прироста LVP во время систолы (dP/dt_{max}).

Сердца перфузируют раствором Кребса-Хенселейта, газированным 95% O₂ и 5% CO₂, следующей композиции: 17,7 мм бикарбонат натрия, 127 mM NaCl, 5,1 mM KCl,

10 1,5 mM CaCl₂, 1,26 mM MgCl₂, 11 mM D-глюкозы с добавкой 5 мкг/мл лидокаина.

Экспериментальные соединения. Доноры нитроксила разбавляют в буфере непосредственно перед применением.

Экспериментальные протоколы. Сердцам дают стабилизироваться в течение 30 мин и регистрируют начальные параметры. Как правило, коронарный поток

15 подстраивается в течение первых 10 мин и после этого сохраняется постоянным. После 30 мин стабилизации сердца случайным образом причисляют к одной из групп обработки и подвергают 30 мин общей ишемии без потока, с последующей 30 мин реперфузией (I/R). Стимуляцию сердец останавливают в начале ишемического периода

20 и повторно запускают после третьей минуты реперфузии.

Сердца в контрольной группе перфузируют буфером в течение дополнительных 29 минут после стабилизации. Обработанные сердца подвергают воздействию донора нитроксила (например, конечная концентрация 1 мкМ в течение приблизительно 20

25 мин с последующим к 10 мин периодом промывки буфером).

Во всех сердцах стимуляцию приостанавливают при появлении ишемии и возобновляют через 3 мин после реперфузии. Поскольку препараты изолированного сердца могут со временем испортиться (обычно после 2-2,5 часов перфузии), продолжительность обратного потока ограничивают до 30 мин для сведения к

30 минимуму эффектов, продуцированных кристаллоидной перфузией, на функционирование сердца и последовательно с другими описаниями.

Исследование желудочковой функции. Для получения максимального проявленного LVP объем внутрижелудочкового шарика подстраивают к конечно-

35 диастолическому LVP 10 мм рт.ст. во время периода стабилизации, как описано у Paolucci, выше, и Hare и др., "Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts," J. Clin. Invest., 101:1424-31 (1998). Изменения проявленного LVP, dP/dt_{max} и конечно-диастолическое значение, индуцированное протоколом I/R, непрерывно контролируют. Разность между

40 конечно-диастолическим LVP (EDLVP) перед окончанием ишемического периода и во время предышемических состояний используют в качестве показателя величины проявления контрактуры. Максимальное восстановление проявленных LVP и dP/dt_{max} во время реперфузии сравнивают с соответствующими предышемическими значениями.

Исследование травмы миокарда. Высвобождение фермента является мерой серьезной травмы миокарда, которое должно когда-нибудь развиваться в необратимую

45 клеточную травму. Образцы коронарного экссудата (2 мл) отбирают с помощью катетера, вставленного в правый желудочек через легочную артерию. Образцы берут

50 непосредственно перед ишемией и на 3, 6, 10, 20 и 30 минутах реперфузии. Высвобождение LDH измеряют, как предварительно описано у Bergmeyer & Bernt, "Methods of Enzymatic Analysis," Verlag Chemie (1974). Данные выражают в виде кумулятивных значений в течение всего периода обратного потока.

Для подтверждения данных относительно травмы миокарда, определенной высвобождением LDH, области инфаркта также оценивают в форме слепого эксперимента. В конце курса (30 мин реперфузия), каждое сердце быстро извлекают из прибора перфузии и LV рассекают на 2-3 мм круговые слои. После 15 минут инкубирования при 37°C в 0,1% растворе нитросинего тетразолия в фосфатном буфере, как описано в Ма и др., "Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury," Proc. Natl. Acad. Sci., 96:14617-14622 (1999), неокрашенную некротическую ткань отделяют от окрашенной жизнеспособной ткани. Области жизнеспособной и некротической ткани внимательно разделяет независимый наблюдатель, который не осведомлен о происхождении сердец. Затем определяют массу некротических и ненекротических тканей и некротическую массу выражают как процент от полной массы левого желудочка.

Данные могут быть подвергнуты статистическим способам таким, как дисперсионный анализ с последующей поправкой Бонферрони для апостериорного критерия Стьюдента.

Пример 8. Применение клинических испытаний на человеке для определения пригодности комбинированных терапий в соответствии с изобретением для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии.

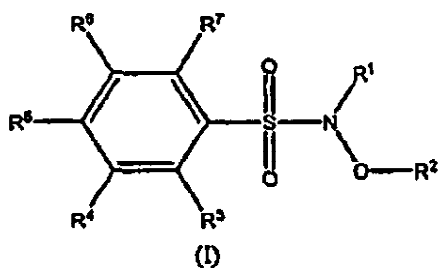
Если требуется, любое из соединений, описанных в настоящей заявке, может также быть протестировано на людях для определения пригодности соединения для лечения, предотвращения и/или задержки появления и/или развития заболевания или состояния, чувствительного к нитроксильной терапии. Для данных клинических испытаний можно использовать стандартные методы. В одном иллюстративном способе индивидов с таким заболеванием или состоянием таким, как застойная сердечная недостаточность, привлекают к I фазе исследования толерантности и фармакокинетики с применением соединения в соответствии с изобретением в стандартных протоколах. Затем выполняют II фазу двойного слепого случайного контролируемого испытания для определения эффективности соединений с применением стандартных протоколов.

Несмотря на то, что описанное выше изобретение было описано достаточно подробно в качестве иллюстрации и примера с целью ясности понимания, специалистам в данной области очевидно, что будут осуществлены определенные незначительные изменения и модификации. В связи с этим, описание и примеры не должны быть рассмотрены в качестве ограничения объема изобретения.

Все ссылки, публикации, патенты, и заявки на патент, раскрытые в настоящей заявке, тем самым включены в качестве ссылочного материала в их полноте.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,
5 перфторметила и алкилсульфонила, при условии, что:

(1) один из R^3 и R^7 отличен от H;

(2) по меньшей мере, один из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 отличен от галогена;

(3) когда один из R^3 или R^7 представляет собой галоген, и R^3 или R^7 , который не
10 является галогеном, представляет собой H, и один из R^4 или R^6 представляет собой галоген, и R^4 или R^6 , который не является галогеном, представляет собой H, R^5 отличен от галогена или водорода.

2. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой галоген, метилсульфонил или
15 перфторметил.

3. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой галоген.

4. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой алкилсульфонил.

5. Соединение по п.4, где R^3 представляет собой перфторметил.

6. Соединение по п.1, где по меньшей мере три из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют
20 собой H.

7. Соединение по п.1, где

R^3 представляет собой галоген, метилсульфонил или перфторметил; и по меньшей
мере три из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H.

8. Соединение по п.1, где

R^3 представляет собой галоген, метилсульфонил или перфторметил; и R^4 , R^5 , R^6 и
 R^7 представляют собой H.

9. Соединение по п.1, где соединение выбирают из:

30 2,6-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,5-дифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

35 2,3-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-иод-N-гидроксибензолсульфонамида;

N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамида;

2,4-дифтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

40 2-хлор-4-трифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,4-дифтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

45 2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамида; и
его фармацевтически приемлемых солей.

10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2-иод-N-
гидроксибензолсульфонамид.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой N-гидрокси-2-
50 метансульфонилбензолсульфонамид.

12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2-фтор-N-
гидроксибензолсульфонамид.

13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2-хлор-N-

гидроксибензолсульфонамид.

14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2-бром-N-гидроксибензолсульфонамид.

15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамид.

16. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами донора нитроксила, содержащая соединение по п.1, и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение выбирают из:

2,6-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,5-дифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,3-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-иод-N-гидроксибензолсульфонамида;

N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамида;

2,4-дибром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-трифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,4-дифтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамида; и

его фармацевтически приемлемых солей.

18. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение представляет собой 2-иод-N-гидроксибензолсульфонамид.

19. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение представляет собой N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамид.

20. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение представляет собой 2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамид.

21. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение представляет собой 2-хлор-N-гидроксибензолсульфонамид.

22. Фармацевтическая композиция по п.16, где соединение представляет собой 2-бром-N-гидроксибензолсульфонамид.

23. Фармацевтическая композиция по п.16, где представляет собой 2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамид.

24. Способ лечения сердечной недостаточности, включающий введение соединения по любому из пп.1-15 индивиду, нуждающемуся в этом.

25. Способ по п.24, где соединение представляет собой 2-иод-N-гидроксибензолсульфонамид.

26. Способ по п.24, где соединение представляет собой N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамид.

27. Способ по п.24, где соединение представляет собой 2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамид.

28. Способ по п.24, где соединение представляет собой 2-хлор-N-гидроксибензолсульфонамид.

29. Способ по п.24, где соединение представляет собой 2-бром-N-гидроксибензолсульфонамид.

30. Способ по п.24, где представляет собой 2-(трифторметил)-N-

гидроксибензолсульфонамид.

31. Набор, содержащий соединение по любому из пп.1-15 и инструкции для применения в лечении сердечной недостаточности.

32. Набор по п.31, где соединение выбирают из:

2,6-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,5-дифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,3-дихлор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-иод-N-гидроксибензолсульфонамида;

N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамида;

2,4-дибром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-хлор-4-трифторметил-N-гидроксибензолсульфонамида;

2,4-дифтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-бром-N-гидроксибензолсульфонамида;

2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамида; и его фармацевтически приемлемых солей.

33. Набор по п.31, где соединение представляет собой 2-иод-N-гидроксибензолсульфонамид.

34. Набор по п.31, где соединение представляет собой N-гидрокси-2-метансульфонилбензолсульфонамид.

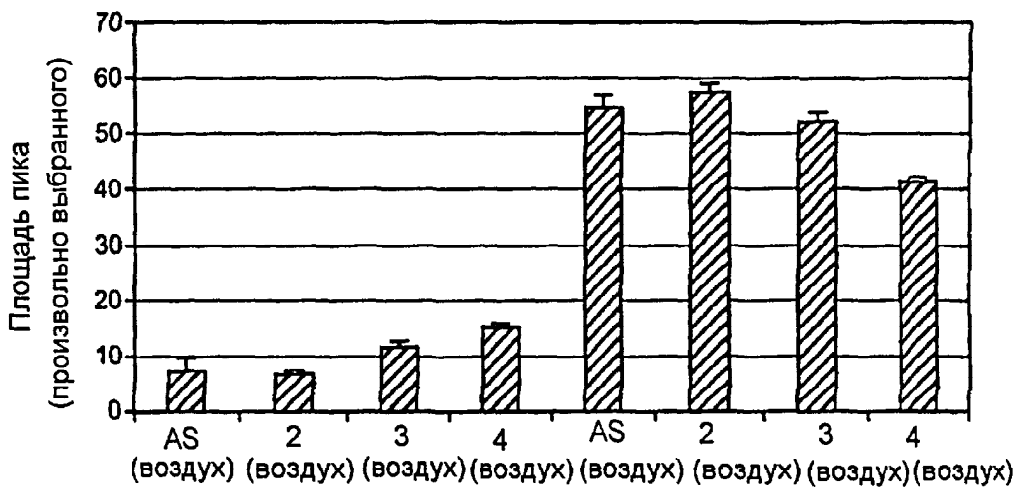
35. Набор по п.31, где соединение представляет собой 2-фтор-N-гидроксибензолсульфонамид.

36. Набор по п.31, где соединение представляет собой 2-хлор-N-гидроксибензолсульфонамид.

37. Набор по п.31, где соединение представляет собой 2-бром-N-гидроксибензолсульфонамид.

38. Набор по п.31, где соединение представляет собой 2-(трифторметил)-N-гидроксибензолсульфонамид.

Анализ объема свободного пространства закиси азота



ФИГ.1