

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708804-3 A2**

(22) Data de Depósito: 16/03/2007
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/18 2006.01
A61P 9/04 2006.01
C07C 311/48 2006.01
C07C 317/14 2006.01
C07C 323/67 2006.01
C07D 207/36 2006.01
C07D 213/71 2006.01
C07D 213/74 2006.01
C07D 215/28 2006.01
C07D 215/36 2006.01
C07D 231/18 2006.01
C07D 233/84 2006.01
C07D 239/38 2006.01
C07D 241/18 2006.01
C07D 249/12 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE N-HIDROXILSULFONAMIDA COMO NOVOS DOADORES DE NITROXIL FISIOLÓGICAMENTE ÚTEIS**

(30) Prioridade Unionista: 17/03/2006 US 60/783,556

(73) Titular(es): Cardioxyl Pharmaceuticals, INC, Johns Hopkins University School Of Medicine

(72) Inventor(es): Andrew D. Cohen, Frederick Arthur Brookfield, John P. Toscano, Lisa Marie Frost, Stephen Martin Courtney, Vincent Jacob Kalish

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007006710 de 16/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/109175 de 27/09/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE N-HIDROXILSULFONAMIDA COMO NOVOS DOADORES DE NITROXIL FISIOLÓGICAMENTE ÚTEIS. A invenção relaciona-se a derivados de N-hidroxissulfonamida que doam nitroxil (HNO) sob condições fisiológicas e são úteis no tratamento e/ou prevenção do surqimento e/ou desenvolvimento de doenças ou condições que são responsivas a terapia com nitroxil, incluindo insuficiência cardíaca e isquemia/dano de reperfusão. Novos derivados de N-hidroxissulfonamida liberam NHO em uma taxa controlada sob condições fisiológicas, e a taxa de liberação de HNO é modulada por variação da natureza e localização dos grupos funcionais nos derivados de N-hidroxissulfonamida.

DERIVADOS DE N-HIDROXILSULFONAMIDA COMO NOVOS DOADORES DE
NITROXIL FISIOLÓGICAMENTE ÚTEIS

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente
5 Provisório dos U. S. de número de série 60/783.556,
depositado em 17 de março de 2006 e intitulados "N-
Hydroxylsulfonamide Derivatives as New Physiologically
Useful Nitroxyl Doners", que está aqui incorporado por
referência integralmente.

10 DECLARAÇÃO EM RELAÇÃO À PESQUISA OU DESENVOLVIMENTO

PATROCINADOS DE MODO FEDERAL

Esta invenção foi feita em parte com apoio do governo
sob a Concessão de nº CHE-0518406 do National Science
Foundation. O governo pode ter certos direitos nesta
15 invenção.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Sumário da Insuficiência do Coração

A insuficiência congestiva do coração (CHF) é uma
condição que oferece perigo à vida, geralmente progressiva,
20 em que a capacidade de contração do miocárdio é diminuída
de forma que o coração se torna incapaz de bombear
adequadamente o sangue que retorna a ele, é também chamada
de descompensação. Os sintomas incluem falta de ar, fadiga,
fraquesa, inchaço nas pernas e intolerância ao exercício.
25 No exame físico, os pacientes com insuficiência do coração
frequentemente possuem as taxas de coração e respiratórias
elevadas (uma indicação de fluidos nos pulmões), edema
distensão venosa da jugular e coração aumentado. A causa
mais comum de CHF é aterosclerose, que causa bloqueios nas
30 artérias coronárias que fornecem fluxo de sangue ao músculo

do coração. Basicamente, tais bloqueios podem causar infarto do miocárdio com decclínio subsequente na função cardíaca e insuficiência do coração resultante. Outras causas de CHF incluem doença cardíaca valvular, hipertensão, infecções virais do coração, consumo de álcool e diabetes. Alguns casos de CHF ocorrem sem etiologia clara e são chamados de idiopáticos. Os efeitos de CHF em um indivíduo experimentando a condição pode ser fatal.

Há muito tipos de CHF. Dois tipos de CHF são identificados de acordo com qual fase do ciclo de bombeamento cardíaco está mais afetado. A insuficiência cardíaca sistólica ocorre quando a capacidade do coração de contrair diminui. O coração não pode bombear com força suficiente para impulsionar uma quantidade suficiente de sangue para dentro da circulação levando a uma fração de ejeção ventricular esquerda reduzida. A congestão dos pulmões é um sintoma típico de insuficiência cardíaca sistólica. A insuficiência cardíaca diastólica refere-se a incapacidade do coração de relaxar entre as contrações e permitir que sangue suficiente entre nos ventrículos. Pressões de enchimento mais altas são exigidas para manter a saída cardíaca, mas a capacidade de contração conforme medida pela fração de ejeção ventricular esquerda é tipicamente normal. O inchaço (edema) no abdome e pernas é um sintoma típico de insuficiência cardíaca diastólica. Frequentemente, um indivíduo que tem insuficiência cardíaca terá algum grau tanto de insuficiência cardíaca sistólica quanto de insuficiência cardíaca diastólica.

CHF é também classificada de acordo com sua severidade. A New York Heart Association classifica CHF em

quatro classes: A classe I envolve nenhum sintoma óbvio, com nenhuma limitação na atividade física; a classe II envolve alguns sintomas durante ou após atividade normal, com limitações de atividade física branda; a classe III
5 envolve sintomas com atividade inferior a regular, com limitações de atividade física de moderada a significativa; e a classe IV envolve sintomas significativos em repouso. Com limitações de atividade física de severas e total. Tipicamente, um indivíduo progride pelas classes à medida
10 que ele vive com a condição.

Embora a CHF seja geralmente pensada como uma condição progressiva crônica, ela pode também desenvolver-se de repente. Este tipo de CHF é chamada de CFH aguda, e é uma emergência médica. A CHF aguda pode ser causada por dano
15 miocárdio agudo que afeta ou a performance do miocárdio, tal como infarto do miocárdio, ou a integridade valvular/da câmara, tal como regurgitação mitral ou ruptura do septo ventricular, que leva a um crescimento agudo na pressão ventricular e diastólica esquerda resultando em edemas
20 pulmonar aguda e dispnéia.

Agentes de tratamento comuns para CHF incluem vasodilatadores (drogas que dilatam os vasos sanguíneos), inotrópicos positivos (drogas que aumentam a capacidade de contração do coração) e diuréticos (drogas que reduzem o
25 fluido). Adicionalmente, beta-antagonistas (drogas que antagonizam os receptores beta-adrenérgicos) tornaram-se agentes padrões para tratar a insuficiência cardíaca de branda a moderada. Lowes e outros, *Clin. Cardiol.*, 23:1111-6 (2000).

30 Agentes inotrópicos positivos incluem agonistas beta-

adrenérgicos, tais como dopamina, dobutamina, dopexamina e isoproterenol. Entretanto, o uso de um beta-agonista possui complicações potenciais, tal como arritmogênese e demanda aumentada de oxigênio pelo coração. Adicionalmente, o
5 melhoramento inicial de pouca duração da contratilidade do miocárdio produzida por estas drogas é seguido por uma taxa de mortalidade acelerada resultando amplamente de uma maior frequência de morte repentina. Kate, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT,
10 Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

Os beta-antagonistas antagonizam a função do receptor beta-adrenérgico. Embora inicialmente contra-indicados na insuficiência cardíaca, descobriu-se que eles fornecem uma redução marcante na mortalidade e morbidez em testes
15 clínicos. Bouzamondo e outros, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15: 95-109 (2001). Conseqüentemente, eles se tornaram uma terapia estabelecida para insuficiência cardíaca. Entretanto, mesmo indivíduos que melhoram sob terapia com beta-antagonista podem descompensar subseqüentemente e
20 exigir tratamento agudo com agente inotrópico positivo. Infelizmente, como seu nome sugere, os beta-antagonistas bloqueiam o mecanismo de ação dos beta-agonistas inotrópicos positivos que são usados em centros de cuidado de emergência. Bristow e outros, *J. Card. Fail.*, 7:8-12
25 (2001).

Os vasodilatadores, tal como nitroglicerina, tem sido usados por um longo período de tempo para tratar insuficiência cardíaca. Entretanto, a causa do efeito terapêutico da nitroglicerina não foi conhecida até o final
30 do último século quando foi descoberto que a molécula de

óxido nítrico (NO) foi responsável pelos efeitos benéficos da nitroglicerina. Em alguns indivíduos que estão passando por insuficiência cardíaca, um doador de óxido nítrico é administrado em combinação com um agente inotrópico positivo para causar a vasodilatação e aumentar a contratilidade do miocárdio. Entretanto, esta administração combinada pode prejudicar a efetividade dos agentes de tratamento inotrópicos positivos. Por exemplo, Hart e outros, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 281:146-54 (2001), relata que a administração do nitroprusseto de sódio doador de óxido nítrico, em combinação com inotrópico positivo, a dobutamina agonista beta adrenérgica, prejudicou o efeito inotrópico positivo da dobutamina. Hare e outros, *Circulation*, 92:2198-203 (1995) também divulgou o efeito inibidor do óxido nítrico na efetividade da dobutamina.

Conforme descrito na Patente U. S. de número 6.969.639, os compostos que doam nitroxil (HNO) sob condições fisiológicas possuem tanto efeitos inotrópicos quanto lusitrópicos e oferecem vantagens significantes sobre os tratamentos existentes para corações insuficientes. Devido a sua ação lusotrópica/inotrópica positiva concomitante e efeitos de descarregamento, os doadores de nitroxil foram relatados como úteis no tratamento de doenças cardiovasculares caracterizado por alta carga resistente e pobre performance contrátil. Particularmente, os compostos doadores de nitroxil tenham sido reportados como úteis no tratamento de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca em indivíduo que receberam terapia beta-antagonista.

Sumário de Isquemia:

Isquemia é uma condição caracterizada por uma interrupção ou fornecimento inadequado de sangue ao tecido, que causa provação de origênio no tecido afetado. Isquemia do miocárdio é uma condição causada por um bloqueio ou constrição de uma ou mais artéruas coronárias, tal como pode ocorrer com a oclusão ou ruptura de placa aterosclerótica. O bloqueio ou constrição causa privação de oxigênio do tecido não perfundido, que pode causa dano ao tecido. Também, sob reperusão com reoxigenação subsequente do tecido, quando o sangue é capaz de fluir novamente ou a demanda de oxigênio do tecido baixa, dano adicional pode ser causada por estresse oxidativo.

A isquemia/dano de reperusão refere-se ao dano ao tecido causado por privação de oxigênio seguida por reoxigenação. Os efeitos de isquemia/dano de reperusão em um indivíduo que passa por esta condição pode ser fatal, particularmente quando o dano ocorre em um órgão importante tal como coração ou cérebro.

Conseqüentemente, os compostos e composições efetivos na prevenção, ou proteção contra isquemia/dano de reperusão serão produtos farmacêuticos úteis. Compostos tais como nitroglicerina tem sido usados por um longo período de tempo para ajudar a controlar o tônus vascular e proteger contra isquemia do miocárdio/dano de reperusão. Foi descoberto que a molécula de óxido nítrico foi responsável pelos efeitos benéficos da nitroglicerina. Esta descoberta incitou o interesse em usos médicos para o óxido nítrico e pesquisas em espécies relacionadas tal como nitroxil. Conforme relatado no Pedido de Patente U. S. de

número 10/463.084 (Publicação U.S. de número 2004/0038947), a administração de um composto que doar nitroxil sob condições fisiológicas, antes da isquemia, pode atenuar a isquemia/dano de reperfusão ao tecidos, por exemplo, tecidos do miocárdio. Este efeito benéfico foi relatado como um resultado surpreendente uma vez que o nitroxil foi relatado previamente por aumentar isquemia/dano de reperfusão (Ver, Ma e outros, "Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury" *Proc. Nat'l Acad. Sci.*, 96(25): 14617-14622 (1999), relatando que a administração de sal de Angeli (um doador de nitroxil sob condições fisiológicas) a coelhos anestesiados durante isquemia e 5 minutos antes da reperfusão aumentou a isquemia do miocárdio/dano de reperfusão e Takahira e outros, "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) relatando que a administração de sal de Angeli durante a isquemia e 5 minutos antes da reperfusão de tecido renal de rato contribuiu para a infiltração de neutrófilo para dentro do tecido, o que se acredita mediar a isquemia/dano de reperfusão. Particularmente, foi relatado que a administração pré-isquêmica de sal de Angeli e isopropilamina/NA previne ou reduz a isquemia/dano de reperfusão.

Sumário de Doadores de Nitroxil

Até agora, a vasta maioria dos estudos do efeito biológico de HNO tem usado o doador dioxotritrato de sódio ("Sal de Angeli" ou "AS"). Entretanto, a estabilidade

química de AS tornou-o inadequado para se desenvolver como um agente terapêutico. *N*-hidroxibenzenossulfonamida ("Ácido de Piloty" ou "PA") foi previamente apresentado como sendo um doador de nitroxil a alto pH (>9) ((Bonner, F.T.; Ko, Y. *Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). Entretanto, sob condições fisiológicas, PA é um doador de óxido nítrico através de uma rota oxidativa (Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. *Biochem. J.* 1995, 312, 333-339). Assim, os efeitos fisiológicos de AS e PA não os mesmos por AS é um doador de nitroxil sob condições fisiológicas enquanto que PA é um doador de óxido nítrico sob condições fisiológicas.

Embora a Patente U. S. de número 6.936.639 e Publicação U. S. de número 2004/0038947 descrevem PA como um composto que doa nitroxil e note que outros ácidos sulfohidroxâmicos e seus derivados são, portanto, também úteis como doadores de nitroxil, PA não doa, na realidade, quantidades significativas de nitroxil sob condições fisiológicas (Ver, Zamora, *supra*).

Várias *N*-hidroxilbenzenossulfonamidas foram relatadas como inibidoras da anidrase carbônica, com nenhuma menção à produção de HNA (ver, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti., F; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284 e (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3677-3687).

Necessidade Médica Significativa

Apesar dos esforços em direção ao desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de doenças e condições tais como insuficiência cardíaca e isquemia/dano de reperfusão, há ainda um interesse significativo em e

necessidade por compostos adicional e alternativos que tratam ou previnem o início ou severidade destas e de doenças ou condições relacionadas. Particularmente, há ainda uma significativa necessidade médica por terapias alternativas ou adicionais para o tratamento de doenças ou condições que são responsivos à terapia de nitroxil. Novos compostos que doam nitroxil sob condições fisiológicas e métodos de uso dos compostos que doam nitroxil sob condições fisiológicas podem deste modo encontrar uso como terapias para tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de doenças ou condições responsivas à terapia com nitroxil, incluindo doença cardíaca e isquemia/dano de reperfusão. Preferivelmente, os agentes terapêuticos podem melhorar a qualidade de vida e/ou prolongar o tempo de sobrevivência para pacientes com a doença ou condição.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

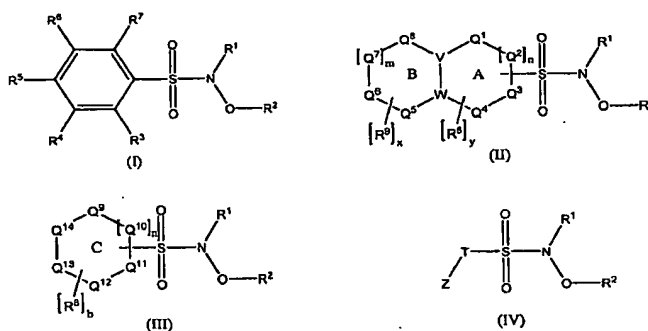
Métodos, compostos e composições para tratar e/ou prevenir o início ou desenvolvimento de doenças ou condições que são responsivas à terapia com nitroxil são descritos. Derivados de *N*-hidroxilsulfonamida aromáticos e não aromático que doam nitroxil sob condições fisiológicas são descritos. Modificando-se PA com substituintes apropriados, tais como grupos de retirada de elétron ou grupos que impedem estericamente a metade sulfonil, o HNO produzindo capacidade destes derivados é substancialmente melhorada sob condições fisiológicas. Significativamente, quando comparado a AS, PA possui a capacidade para ampla modificação de substituinte, permitindo a otimização de propriedades fisicoquímicas e farmacológicas. Tal otimização

é relatada aqui.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de administração a um indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um derivado de PA onde o derivado doa nitroxil sob condições fisiológicas. Em uma modalidade, a invenção envolve um método de tratar ou prevenir o início e/ou o desenvolvimento de uma doença ou condição que seja responsivo à terapia com nitroxil, o método compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma *N*-hidroxilsulfonamida que doa uma quantidade efetiva de nitroxil sob condições fisiológicas. Estão também envolvidos métodos de tratamento de insuficiência cardíaca ou isquemia/dano de reperfusão administrando-se a um indivíduo em necessidade deste uma *N*-hidroxissulfonamida que doa uma quantidade efetiva de nitroxil sob condições fisiológicas.

Kits compreendendo os compostos são também descritos, os quais podem opcionalmente conter um segundo agente terapêutico tal como um composto inotrópico positivo, que pode ser, por exemplo, um agonista do receptor beta-adrenérgico.

Novos compostos que encontram uso na invenção aqui descrita incluem compostos da fórmula (I), (II), (III) ou (IV):



onde R^1 é H; R^2 é H, aralquil ou heterociclíil; m e n
 são independentemente um inteiro de 0 a 2; x e b são
 independentemente um inteiro de 0 a 4; y é um inteiro de 0
 a 3; T é um alquil ou alquil substituído; Z é um grupo de
 5 retirada de elétrons; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são
 independentemente selecionados a partir do grupo
 consistindo de H, halo, alquilsulfonil, N-
 hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,
 alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído,
 10 alquilsulfanil, alquisulfinil, heterocicloalquil,
 heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi,
 cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde
 que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que
 não H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que
 15 não halo; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que
 não halo, nitro, ciano, alquil ou alcoxi; (4) quando um de
 R^3 ou R^7 é halo e o R^3 ou R^7 que não é halo é H e um de R^4
 ou R^6 é halo e o R^4 ou R^6 que não é halo é H, R^5 é outro que
 não halo; (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H,
 20 o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não N-
 hidroxissulfonamidil, perhaloalquil ou nitro; (6) quando
 R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H
 é outro que não nitro ou alquil; (7) quando R^3 e R^7 são H,
 R^5 é nitro e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é
 25 outro que não halo; (8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7
 são H, R^5 é outro que não dialquilamino; (9) quando R^4 e R^6
 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é outro que não alquil; e
 (10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro
 que não dialquilamino; cada um de R^8 e R^9 é
 30 independentemente selecionado a partir do grupo consistindo

de halo, alquilsulfonil, *N*-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH_2 , OH , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquil}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquilC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquilC}(\text{O})\text{alquil}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquenilC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{OalquilC}(\text{O})\text{Oalquil}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquil}$, $\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{NH}_2$, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil; A é um

10 cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel A; B é um a cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades contendo metades de anel

15 Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel B; V e W são independentemente C, CH, N ou NR^{10} ; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S, desde que (1) quando os anéis A e B formam

20 naftaleno, x é um inteiro de 1 a 3 ou y é um inteiro de 2 a 4 ou R^8 é outro que não Cl ou (2) pelo menos um de Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 é N, NR^{10} , O ou S; C é um anel heteroaromático contendo as metades de anel Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} que são independentemente selecionadas a

25 partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S, desde que pelo menos um de Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} é N, NR^{10} , O ou S; e R^{10} é H, alquil, acil ou sulfonil. Sais farmacêuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes são também descritos. Em uma variação, o composto é da

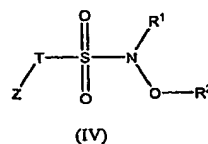
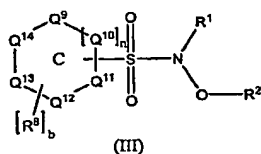
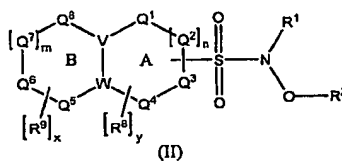
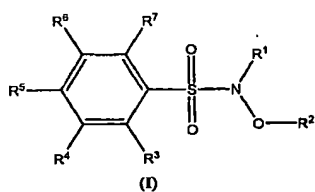
30 fórmula (I), (II), (III) ou (IV) onde R^1 é H; R^2 é H; m e n

são independentemente um inteiro de 0 a 2; x e b são independentemente um inteiro de 0 a 4; y é um inteiro de 0 a 3; T é um alquil ou alquil substituído; Z é um grupo de retirada de elétrons; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de H, halo, alquilsulfonil, alquilsulfonil substituído, N-hidroxilsulfonamidil, N-hidroxilsulfonamidil substituído, perhaloalquil, perhaloalquil substituído (onde um ou mais halo podem ser substituídos com um substituinte), nitro, aril, aril substituído, ciano, alcoxi, alcoxi substituído, perhaloalcoxi, perhaloalcoxi substituído, alquil, alquil substituído, ariloxi, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfanil substituído, alquilsulfinil, alquilsulfinil substituído, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, dialquilamino substituído, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, cicloalquilsulfanil, cicloalquilsulfanil substituído, arilsulfanil, arilsulfanil substituído, arilsulfinil e arilsulfinil substituído, desde que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não halo; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não halo, nitro, ciano, alquil ou alcoxi; (4) quando um de R^3 ou R^7 é halo e o R^3 ou R^7 que não é halo é H e um de R^4 ou R^6 é halo e o R^4 ou R^6 que não é halo é H, R^5 é outro que não halo; (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não N-hidroxissulfonamidil, perhaloalquil ou nitro; (6) quando R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H é outro que não nitro ou alquil; (7) quando R^3 e R^7 são H,

R^5 é nitro e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não halo; (8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7 são H, R^5 é outro que não dialquilamino; (9) quando R^4 e R^6 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é outro que não alquil; e
 5 (10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro que não dialquilamino; cada um de R^8 e R^9 é independentemente selecionado a partir de halo, alquilsulfonil, alquilsulfonil substituído, N-hidroxilsulfonamidil, N-hidroxilsulfonamidil substituído,
 10 perhaloalquil, perhaloalquil substituído, nitro, aril, aril substituído, ciano, alcoxi, alcoxi substituído, perhaloalcoxi, perhaloalcoxi substituído, alquil substituído, ariloxi, ariloxi substancialmente, alquilsulfanil, alquilsulfanil substituído, alquilsulfinil, alquilsulfinil substituído, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, dialquilamino substituído, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)Oalkyl$, $NHC(O)alquilC(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)alquilC(O)alquil$, $NHC(O)alquenilC(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, $OalquilC(O)Oalquil$,
 15 $NHC(O)alquil$, $C(=N-OH)NH_2$, cicloalcoxi, cicloalcoxi substituído, cicloalquilsulfanil, cicloalquilsulfanil substituído, arilsulfanil, arilsulfanil substituído, arilsulfinil e arilsulfinil substituído (onde qualquer listagem de alquil ou alquenil mas metades acima, objetiva
 20 alquil ou alquenil substituído ou não substituído); A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel A; B é um a cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou
 25 heteroaromático contendo metades contendo metades de anel
 30

Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel B; V e W são independentemente C, CH, N ou NR^{10} ; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S, desde que (1) quando os anéis A e B formam naftaleno, x é um inteiro de 1 a 3 ou y é um inteiro de 2 a 4 ou R^8 é outro que não Cl ou (2) pelo menos um de Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 é N, NR^{10} , O ou S; C é um anel heteroaromático contendo as metades de anel Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} que são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S, desde que pelo menos um de Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} é N, NR^{10} , O ou S; e R^{10} é H, alquil, acil ou sulfonil. Sais farmacêuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes são também descritos.

Métodos são também descritos, incluindo um método para o tratamento, prevenção ou retardo do surgimento ou desenvolvimento de uma doença ou condição que é responsiva à terapia com nitroxil, compreendendo a administração ao indivíduo em necessidade desse de uma N-hidroxissulfonamida que doa nitroxil sob condições fisiológicas ou um sal farmacêuticamente aceitável desse. Em uma variação, o método compreendendo administrar ao independentemente um composto da fórmula:



onde R^1 é H; R^2 é H; m e n são independentemente um inteiro de 0 a 2; x e b são independentemente um inteiro de 0 a 4; y é um inteiro de 0 a 3; T é um alquil ou alquil substituído; Z é um grupo de retirada de elétrons; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de H, halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquisulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não H; cada R^8 e R^9 é independentemente um substituinte; A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel A; B é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 , que são tomadas juntas com V e W para formar o anel B; V e W são independentemente C, CH, N ou NR^{10} ; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S; C é um anel heteroaromático contendo as metades de anel Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} que são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S; e R^{10} é H, alquil, acil ou sulfonil.

Composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção são divulgadas, tais como composições farmacêuticas que são receptivas para injeção intravenosa. Kits compreendendo um composto da invenção e instruções

para uso são também descritos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 descreve a análise de "headspace" do óxido nitroso dos compostos testados como doadores de nitroxil comparada à análise de "headspace" do óxido nitroso do sal de Angeli doador de nitroxil (AS). O óxido nitroso (N_2O) é o produto da dimerização de nitroxil (HNO) é é portanto indicativo se um composto é um doador de nitroxil sob as condições de teste.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

A menos que claramente indicado de outra forma, os seguintes termos conforme usados aqui possuem os significados indicados abaixo.

O uso dos termos "um", "uma" e semelhantes refere-se a um ou mais.

"Aralquil" refere-se a um resíduo no qual uma metade aril é ligada à estrutura de origem através de um resíduo de alquil. Exemplos incluem benzil ($-CH_2-Ph$), fenetil ($-CH_2CH_2Ph$), fenilvinil ($-CH=CH-Ph$), fenilalil e etc.

"Acil" refere-se a e inclui os grupos $-C(O)H$, $-C(O)alquil$, $-C(O) alquil$ substituído, $-C(O)alquenil$, $-C(O) alquenil$ substituído, $-C(O)alquinil$, $-C(O)alquinil$ substituído, $-C(O)cicloalquil$, $-C(O)cicloalquil$ substituído, $-C(O)aril$, $-C(O)aril$ substituído, $-C(O)heteroaril$, $-C(O)heteroaril$ substituído, $-C(O)heterocíclico$, e $-C(O)heterocíclico$ substituído onde alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril

substituído, heterocíclico e heterocíclico substituído são conforme definido aqui ou de outra forma conhecida na técnica.

"Heterociclil" ou "heterocicloalquil" refere-se a um
5 resíduo de cicloalquil em que um a quatro dos carbonos é substituído por um heteroátomo tal como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos de heterociclos cujos radicais são grupos heterociclil incluem tetrahidropiranos, morfolina, pirrolidina, piperidina, tiazolidina, oxazol,
10 oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano e etc. Um exemplo específico de um resíduo de heterociclil é tetrahidropirano-2-il.

"Heterociclo substituído" OU "heterocicloalquil substituído" refere-se a um grupo heterociclil possuindo de
15 1 a 5 substituintes. Por exemplo, um grupo heterociclil substituído com 1 a 5 grupos tais como halo, nitro, ciano, oxo, aril, alcoxi, alquil, acil, acilamino, amino, hidroxil, carboxil, carboxialquil, tiol, tioalquil, heterociclil, -OS(O)₂-alquil, e etc. é um alquil
20 substituído. Um exemplo particular de um heterocicloalquil substituído é *N*-metilpiperazino.

"Alquil" objetiva estruturas de hidrocarboneto linear possuindo de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 12 átomos de carbono e mais preferivelmente de 1 a 8
25 átomos de carbono. Grupos alquil de menos átomos de carbono são admitidos, tais como os chamados grupos "alquil inferior" possuindo de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquil" também objetiva estruturas de hidrocarboneto ramificado ou cíclico possuindo de 3 a 20 átomos de carbono,
30 preferivelmente de 3 a 12 átomos de carbono e mais

preferivelmente de 3 a 8 átomos de carbono. Para qualquer uso do termo "alquil", a menos que claramente indicado de outra forma, é objetivado admitir todas as variações de grupos alquil aqui divulgados, conforme medido pelo número de átomos de carbono, o mesmo se cada um e todo grupo alquil estiver explicitamente e individualmente listada para cada uso do termo. Por exemplo, quando um grupo tal como R₃ pode ser um "alquil", é objetivado um alquil de C₁-C₂₀ ou um alquil de C₁-C₁₂ ou um alquil de C₁-C₈ ou um alquil inferior ou um alquil de C₂-C₂₀ ou um alquil de C₃-C₁₂ ou um alquil de C₃-C₈. O mesmo é verdade para outros grupos listados aqui, que podem incluir grupos sob outras definições, onde um certo número de átomos está listado na definição. Quando o grupo alquil cíclico, ele pode também ser referido como um grupo cicloalquil e possui, por exemplo, de 1 a 20 átomos de carbono anulares, preferivelmente de 1 a 12 átomos de carbono anulares, e mais preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono anulares. Quando um resíduo de alquil possuindo um número específico de carbonos é nomeado, todos os isômeros geométricos possuindo aquele número de carbono são objetivados para serem abrangidos; assim, por exemplo, "butil" pretende incluir *N*-butil, *sec*-butil, *iso*-butil e *terc*-butil; "propil" inclui *N*-propil e *iso*-propil. Exemplos de grupos alquil incluem metil, etil, *N*-propil, *i*-propil, *t*-butil, *N*-heptil, octil, ciclopentil, ciclopropil, ciclobutil, norbornil, e etc. Um ou mais graus de insaturação pode(m) ocorrer em um grupo alquil. Assim, um grupo alquil também abrange resíduos de alquenil e alquinil. "Alquenil" é compreendido como se referindo a um grupo de 2 ou mais

átomos de carbono, tal como de 2 a 10 átomos de carbono e mais preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono e possuindo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-2 sítios de insaturação de alquenil. Exemplos de um grupo alquenil incluem $-C=CH_2$,
 5 $-CH_2CH=CHCH_3$ e $-CH_2CH=CH-CH=CH_2$. "Alquinil" refere-se a um grupo alquinil preferivelmente possuindo de 2 a 10 átomos de carbono e mais preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono e possuindo pelo menos 1 e preferivelmente de 1-2 sítios de insaturação de alquinil, tal como a metade $-CCH$.
 10 Alquil é também usado aqui para denotar um resíduo de alquil como parte de um grupo funcional maior e quando assim usado, é tomado junto com outros átomos para formar um outro grupo funcional. Por exemplo, referência a $-C(O)Oalquil$ objetiva um grupo funcional éster, onde a
 15 porção alquil da metade pode ser qualquer grupo alquil, e fornece por meio de exemplo apenas, o grupo funcional $-C(O)OCH_3$, $-C(O)(O)CH=CH_2$ e etc. Um outro exemplo de um grupo alquil como parte de uma estrutura maior inclui o resíduo $-NHC(O)alquilC(O)OH$ quando alquil é $-CH_2CH_2-$.
 20 "Alquil substituído" refere-se a um grupo alquil possuindo de 1 a 5 substituintes. Por exemplo, um grupo alquil substituído com um grupo tais como halo, nitro, ciano, oxo, aril, alcoxi, acil, acilamino, amino, hidroxil, carboxil, carboxialquil, tiol, tioalquil, heterociclil, $-OS(O)_2$ -alquil, e etc. é um alquil substituído. De forma
 25 semelhante, "alquenil substituído" e "alquinil substituído" referem-se a grupos alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 5 substituintes.

Conforme aqui usado, o termo "substituente" ou
 30 "substituído" significa que um radical hidrogênio em um

composto ou grupo (tal como, por exemplo, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, aralquil, aralquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroaralquil, heteroaralquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, heterociclil e heterociclil substituído) é substituído com qualquer grupo desejado que não afete substancialmente de forma adversa a estabilidade do composto. Em uma modalidade, substituintes desejados são aqueles que não afetam de forma adversa a atividade de um composto. O termo "substituído" refere-se a um ou mais substituintes (que podem ser iguais ou diferentes), cada um substituindo um átomo hidrogênio. Exemplos de substituintes incluem, mas não estão limitados a halogen (F, Cl, Br, ou I), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, oxo (isto é, carbonil), tio, imino, formil, carbamido, carbamil, carboxil, tioureído, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquil, sulfonilaril, alquil, alquenil, alcoxi, mercaptoalcoxi, aril, heteroaril, ciclil, heterociclil, onde alquil, alquenil, alquiloxi, aril, heteroaril, ciclil e heterociclil são opcionalmente substituído com alquil, aril, heteroaril, halogênio, hidroxil, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo (=O), tioxo (=S) ou imino (=Nalquil). Em outras modalidades, substituintes em qualquer grupo (tal como, por exemplo, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril substituído, aralquil, aralquil substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heteroaralquil,

heteroaralquil substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, heterociclíil e heterociclíil substituído) podem estar em qualquer átomo daquele grupo (tal como em um átomo

5 de carbono da cadeia de carbono principal de um grupo alquil substituído ou um substituinte já presente em um grupo alquil substituído) ou em qualquer átomo de, onde qualquer grupo que pode ser substituído (tal como, por exemplo, alquil, alquenil, alquinil, aril, aralquil,

10 heteroaril, heteroaralquil, cicloalquil, ciclil, heterocicloalquil e heterociclíil) pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes (que podem ser iguais ou diferentes), cada um substituindo um átomo de hidrogênio. Exemplos de substituintes adequados incluem,

15 mas não estão limitados a alquil, alquenil, alquinil, ciclil, cicloalquil, heterociclíil, heterocicloalquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril, halogênio, haloalquil, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxil, hidroxilalquil, oxo (isto é, carbonil), carboxil, formil,

20 alquilcarbonil, alquilcarbonilalquil, alcoxicarbonil, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonil, heteroariloxi, heteroariloxicarbonil, tio, mercapto, mercaptoalquil, arilsulfonil, amino, aminoalquil, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonil ou

25 alcoxicarbonilamino; alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonil ou arilamino-aril substituído; arilalquilamino, aralquilaminocarbonil, amido, alquilaminossulfonil, arilaminossulfonil, dialquilaminossulfonil, alquilsulfonilamino,

30 arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamil, tioureído,

tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquil, sulfonilaril ou mercaptoalcoxi. Substituintes adicionais adequados em alquil, alquenil, alquinil, aril, aralquil, heteroaril, heteroaralquil, cicloalquil, ciclil, heterocicloalquil e
 5 heterociclil incluem, sem limitação halogênio, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, S(O)₂OR¹¹, NR¹¹R¹², perfluoroalquil de C₁-C₂, perfluoroalcoxi de C₁-C₂, 1,2-metilenodioxo, (=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,
 10 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, ou S(O)₂R¹³. Cada R¹¹ é independentemente hidrogênio, alquil de C₁-C₆ opcionalmente substituído com cicloalquil, aril, heterociclil ou heteroaril. Cada R¹² é independentemente hidrogênio,
 15 cicloalquil de C₃-C₆, aril, heterociclil, heteroaril, alquil de C₁-C₄ ou alquil de C₁-C₄ substituído com cicloalquil de C₃-C₆, aril, heterociclil ou heteroaril. Cada R¹³ é independentemente cicloalquil de C₃-C₆, aril, heterociclil, heteroaril, alquil de C₁-C₄ ou alquil de C₁-C₄
 20 substituído com cicloalquil de C₃-C₆, aril, heterociclil ou heteroaril. Cada cicloalquil de C₃-C₆, aril, heterociclil, heteroaril e alquil de C₁-C₄ em cada R¹¹, R¹² e R¹³ pode opcionalmente ser substituído com halogênio, CN, alquil de C₁-C₄, OH, alcoxi de C₁-C₄, COOH, C(O)Oalquil de C₁-C₄, NH₂,
 25 alquilamino de C₁-C₄ ou dialquilamino de C₁-C₄. Os substituintes podem também ser "grupos de retirada de elétrons".

"Grupo de retirada de elétrons" refere-se a grupos que reduzem a densidade do elétron da metade a qual eles estão
 30 ligados (em relação à densidade da metade sem o

substituente). Tais grupos incluem, por exemplo, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, -SH, -C(O)H, -C(O)alquil, -C(O)Oalquil, -C(O)OH, -C(O)Cl, -S(O)₂OH, -S(O)₂NHOH, -NH₃ e etc.

"Halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

5 "Alquilsulfonil" refere-se a grupos -SO₂alquil e -SO₂alquil substituído, que inclui os resíduos -SO₂cicloalquil, -SO₂cicloalquil substituído, -SO₂alquenil, -SO₂alquenil substituído, -SO₂alquinil, -SO₂alquinil substituído, onde alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído são conforme definido aqui.

"N-hidroxilsulfonamidil" refere-se a -S(O)₂NROH, onde R é H ou alquil.

15 "Perhaloalquil" refere-se a um grupo alquil onde cada H do hidrocarboneto é substituído com F. Exemplos de grupos perhalo incluem -CF₃ e -CF₂CF₃.

"Aril" objetiva um anel aromático monocíclico, bicíclico ou tricíclico. Um grupo aril é preferivelmente um
20 anel aromático de 5- ou 6-membros aromáticos ou heteroaromático contendo de 0 a 3 heteroátomos anulares selecionados a partir de O, N ou S; um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 9- ou 10- membros bicíclico (significando que o sistema de anel possui de 9 ou 10
25 átomos anulares) contendo de 0-3 heteroátomos anulares selecionados a partir de O, N ou S; ou um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 13- ou 14- membros tricíclico (significando que o sistema de anel possui 13 ou 14 átomos anulares) contendo de 0-3 heteroátomos anulares
30 selecionados a partir de O, N ou S. Exemplos de grupos

cujos radicais são grupos aril incluem, por exemplo, benzeno, naftaleno, indano, tetralina, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirana, tiazol, furano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirrolidina, pirazina, tetrazol e pirazol.

"Aril substituído" refere-se a um grupo alquil possuindo de 1 a 3 substituintes. Por exemplo, um grupo aril substituído com 1 a 3 grupos tais como halo, nitro, ciano, oxo, aril, alcoxi, alquil, acil, acilamino, amino, hidroxil, carboxil, carboxialquil, tiol, tioalquil, heterociclílico, $-OS(O)_2$ -alquil, e etc. é um aril substituído.

"Alcoxi" refere-se a um grupo alquil que está conectado à estrutura de origem através de um átomo de oxigênio ($-O$ -alquil). Quando um grupo cicloalquil está conectado à estrutura de origem através de um átomo de oxigênio, o grupo pode também ser referido como um grupo cicloalcoxi. Exemplos incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi e etc. Um "perhaloalcoxi" objetiva um grupo perhaloalquil ligado à estrutura de origem através de um oxigênio, tal como o resíduo $-O-CF_3$.

"Arioxi" refere-se a um grupo aril que está conectado à estrutura de origem através a um átomo de oxigênio ($-O$ -aril), que por meio de exemplo inclui os resíduos fenoxi, naftoxi e etc. "Arioxi substituído" refere-se a um grupo aril substituído que está conectado à estrutura de origem através de um átomo de oxigênio ($-O$ -aril substituído).

"Alquilsulfanil" refere-se a um grupo alquil que está conectado à estrutura de origem através de um átomo de

enxofre (-S-alquil) e refere-se a grupos -S-alquil e -S-alquil substituído, que inclui os resíduos -S-cicloalquil, -S-cicloalquil substituído, -S-alquenil, -S-alquenil substituído, -S-alquinil, -S-alquinil substituído, onde
 5 alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, cicloalquil e cicloalquil substituído são conforme definido aqui. Quando um grupo cicloalquil está conectado à estrutura de origem através de um átomo de enxofre, o grupo pode também ser referido como
 10 um grupo cicloalquilsulfanil. Por meio de exemplo, alquilsulfanil inclui -S-CH(CH₃), -S-CH₂CH₃ e etc.

"Alquilsulfinil" refere-se a um grupo alquil que está conectado à estrutura de origem através de uma metade S(O) e refere-se a grupos -S(O)-alquil e -S(O)-alquil
 15 substituído, que inclui os resíduos -S(O)-cicloalquil, -S(O)-cicloalquil substituído, -S(O)-alquenil, -S(O)-alquenil substituído, -S(O)-alquinil, -S(O)-alquinil substituído, onde alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído,
 20 cicloalquil e cicloalquil substituído são conforme definido aqui. Por meio de exemplo, alquilsulfinil inclui os resíduos -S(O)CH(CH₃), -S(O)CH₃, -S(O)ciclopentano e etc.

"Arilsulfinil" refere-se a um grupo aril que está conectado à estrutura de origem através de uma metade S(O),
 25 que por meio de exemplo inclui o resíduo -S(O)Ph.

"Dialquilamino" refere-se ao grupo -NR₂ onde cada R é um grupo alquil. Exemplos de grupos dialquilamino incluem -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ e N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₃).

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais
 30 farmaceuticamente aceitáveis de um composto descrito aqui,

tal como um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou outro doador de nitroxil da invenção, os quais sais podem ser derivados de uma variedade de contra-íons orgânicos e inorgânicos bem conhecidos na técnica e incluem, por meio de exemplo apenas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e etc.; quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como hidrocloreto, hidrobrometo, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e etc. Sais ilustrativos incluem, mas não estão limitados aos sais sulfato, citrato, acetato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenoato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e p- toluenossulfonato. Conseqüentemente, um sal pode ser preparado a partir de um composto de qualquer uma das fórmulas aqui divulgadas possuindo um grupo funcional ácido, tal como grupo funcional ácido carboxílico, e uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Bases adequadas incluem, mas não estão limitadas a hidróxidos de metais alcalinos tais como sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalinos terrosos tais como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais tais como alumínio e zinco; amônia e outras aminas orgânicas tais como mono-, di- ou trialkilaminas substituídas com hidroxí ou não substituídas; diciclohexilamina; tributyl amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-,

bis- ou tris-(2-hidroxi-alquilaminas inferiores), tais como mono-, bis- ou tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina ou tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alquil inferior-*N*-(hidroxi-alquil inferior)-aminas, tal como *N,N*-
5 dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; *N*-metil-D-glucamina e aminoácidos tais como arginina, lisina e etc. Um sal pode ser preparado a partir de um composto de qualquer uma das fórmulas aqui divulgadas possuindo um grupo funcional básico, tal como grupo
10 funcional amino e um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Ácidos adequados incluem sulfato de hidrogênio, ácido cítrico, ácido acético, ácido hidrolórico (HCl), brometo de hidrogênio (HBr), iodeto de hidrogênio (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido
15 lático, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glucarônico, ácido fórmico, ácido benzóico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido
20 benzenossulfônico e ácido p-toluenossulfônico.

A menos que claramente indicado de outra forma, "um indivíduo" conforme aqui usado objetiva um mamífero, incluindo mas não limitado a um humano.

O termo "quantidade efetiva" objetiva tal quantidade
25 de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, que em combinação com seus parâmetros de eficácia e toxicidade, assim como com base no conhecimento do especialista praticante deve ser efetiva em uma dada forma terapêutica. Como é compreendido na técnica, uma quantidade
30 efetiva pode estar em uma ou mais doses.

Conforme aqui usado, "tratamento" ou "tratar" é um método para obter um resultado benéfico ou desejado, incluindo resultados clínicos. Para os propósitos desta invenção, os resultados benéficos ou desejados incluem mas não estão limitados à inibição e/ou supressão do início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição que seja responsiva à terapia com nitroxil reduzindo a severidade de tal doença ou condição, tal como reduzindo o número e/ou a severidade dos sintomas associados com a doença ou condição, aumentar a qualidade de vida daquele que sofre da doença ou condição, diminuir a dose de outras medicações exigidas para tratar a doença ou condição, melhorando o efeito de uma outra medicação que o indivíduo está tomando para a doença ou condição e prolongar a sobrevivência dos indivíduos que possuem a doença ou condição. A doença ou condição pode ser uma doença ou condição cardiovascular, que inclui, mas não está limitada a obstruções coronárias, doença da artéria coronária (CAD), angina, ataque do coração, infarto do miocárdio, hipertensão, cardiomiopatia isquêmica e infarta, insuficiência cardíaca diastólica, congestão pulmonar, edema pulmonar, fibrose cardíaca, doença cardíaca valvular, doença pericárdica, estados congestivos circulatórios, edema periférico, ascites, doença de Chagas, hipertrofia ventricular, doença da válvula do coração, insuficiência cardíaca, incluindo mas não limitado a insuficiência cardíaca congestiva tal como insuficiência cardíaca congestiva aguda e insuficiência cardíaca descompensada aguda. Sintomas relacionados que podem ser aliviados pelos métodos aqui incluem respiração curta, fadiga, tornozelos ou pernas inchadas, angina, perda

de apetite, ganho ou perda de peso, associados com as doenças ou condições supracitadas. A doença ou condição pode envolver isquemia/dano de reperfusão.

Conforme aqui usado, "prevenir" refere-se a reduzir a
5 probabilidade de desenvolver uma doença ou condição em um indivíduo que não tem, mas está em risco de desenvolver uma doença ou condição.

Um indivíduo "em risco" pode ou não pode ter uma doença ou condição detectável, e pode ou não ter
10 apresentado uma doença ou condição detectável antes dos métodos de tratamento aqui descritos. "Em risco" denota que um indivíduo possui um ou mais fatores de risco assim chamados, que são parâmetros mensuráveis que se correlacionam com o desenvolvimento de uma doença ou
15 condição e são conhecidos na técnica. Um indivíduo que possui um ou mais destes fatores de risco possui uma maior probabilidade de desenvolver a doença ou condição que um indivíduo sem este(s) fator(es) de risco.

"Nitroxil" refere-se às espécies HNO .

20 Conforme aqui usado, um composto é um "doador de nitroxil" se ele doa nitroxil sob condições fisiológicas. Conforme aqui usado, doadores de nitroxil da invenção podem alternativamente ser referidos como "um composto" ou "o composto". Preferivelmente, o doador de nitroxil é capaz de
25 doar uma quantidade efetiva de nitroxil *in vivo* e possui um perfil seguro indicando que o composto será tolerado por um indivíduo na quantidade necessária para alcançar um efeito terapêutico. Qualquer um habilitado na técnica será capaz de determinar a segurança de administração de compostos
30 particulares e dosagens a indivíduos vivos. Qualquer um

habilitado na técnica pode também determinar se um composto é um doador de nitroxil avaliando-se se ele libera HNO sob condições fisiológicas. Os composto são facilmente testados para a doação de nitroxil com experimentos de rotina.

5 Embora não seja prático avaliar diretamente se o nitroxil é doado, vários testes são aceitos para determinar se um composto doa nitroxil. Por exemplo, o composto de interesse pode ser colocado em solução, por exemplo, em água, em um recipiente selado. Após o tempo suficiente para dissociação
10 tenha expirado, tal como de vários minutos a várias horas, o gás de "headspace" é retirado e analisado para determinação da sua composição, tal como por cromatografia gasosa e/ou espectroscopia de massa. Se o gás N_2O é formado (o que ocorre pela dimerização de HNO), o teste é positivo
15 para doação de nitroxil e o composto é um doador de nitroxil. O nível de capacidade de doação de nitroxil pode ser expresso como um percentual de um máximo teórico do composto. Um composto que doa um "nível significativo de nitroxil" objetiva um composto que doa de 40% ou mais ou
20 50% ou mais de sua quantidade máxima teórica de nitroxil. Em uma variação, os compostos para uso aqui doam 60% ou mais da quantidade máxima teórica de nitroxil. Em uma outra variação, os compostos para uso aqui doam 70 % ou mais da quantidade máxima teórica de nitroxil. Em uma outra
25 variação, os compostos para uso aqui doam 80% ou mais da quantidade máxima teórica de nitroxil. Em uma outra variação, os compostos para uso aqui doam 90% ou mais da quantidade máxima teórica de nitroxil. Em ainda uma outra variação, os compostos para uso aqui doam entre cerca de
30 70% e cerca de 90% da quantidade máxima teórica de

nitroxil. Em ainda uma outra variação, os compostos para uso aqui doam entre cerca de 85% e cerca de 95% da quantidade máxima teórica de nitroxil. Em ainda uma outra variação, os compostos para uso aqui doam entre cerca de 90% e cerca de 95% da quantidade máxima teórica de nitroxil. Compostos que doam menos de 40% ou menos de 50% de sua quantidade teórica de nitroxil são ainda doadores de nitroxil e podem ser usados na invenção aqui divulgada. Um composto que doa menos de 50% da quantidade teórica de nitroxil pode ser usado nos métodos descritos, e podem exigir níveis de dosagem maiores quando comparados aos compostos que doam um nível significativo de nitroxil. A doação de nitroxil pode também ser detectada expondo-se o composto de teste à metmioglobina (Mb^{3+}). O nitroxil reage com Mb^{3+} para formar um complexo Mb^{2+} -NO, que pode ser detectado por mudanças no espectro ultravioleta/visível ou por Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR). O complexo Mb^{2+} -NO possui um sinal de EPR centralizado em torno de um g-valor de cerca de 2. Óxido nítrico, por outro lado, reage com Mb^{3+} para formar um complexo Mb^{3+} -NO que é silencioso para EPR. Conseqüentemente, se o composto candidato reage com Mb^{3+} para formar um complexo detectável por métodos comuns tal como ultravioleta/visível ou EPR, então o teste é positivo para doação de nitroxil. O teste para doação de nitroxil pode ser executado a pH's fisiologicamente relevantes.

Um "inotrópico positivo" conforme aqui usado é um agente que causa um aumento na função contrátil do miocárdio. Tal como um agente inclui um agonista do receptor beta-adrenérgico, um inibidor da atividade da

fosfodiesterase e sensibilizadores de cálcio. Agonistas do receptor beta-adrenérgico incluem, entre outros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. Análogos e derivados de tais compostos são também objetivados. Por exemplo, a Patente U. S. de número 4.663.351, descreve uma 5 pró-droga de dobutamina que pode ser administrada oralmente. Qualquer um habilitado na técnica será capaz de determinar se um composto é capaz de causar efeitos inotrópicos positivos e também compostos beta-agonistas 10 adicionais. Em modalidades particulares, o agonista do beta-receptor é seletivo para o receptor beta-1. Entretanto, em outras modalidades, o beta-agonista é seletivo para o receptor beta-2, ou não é seletivo para qualquer receptor particular.

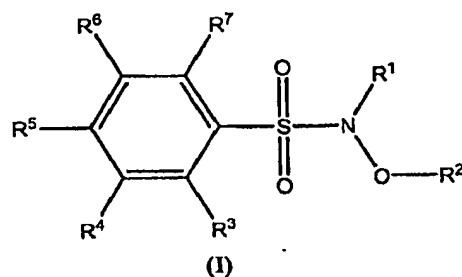
15 Doenças ou condições que são "responsivas à terapia com nitroxil" objetivam qualquer doença ou condição em que a administração de um composto que doa uma quantidade efetiva de nitroxil sob condições fisiológicas trata e/ou previne a doença ou condição, como aqueles termos são 20 definidos aqui. Uma doença ou condição cujos sintomas são suprimidos ou diminuídos sob administração de doador de nitroxil é uma doença ou condição responsiva à terapia com nitroxil. Exemplos não limitantes de doenças ou condições que são responsivas à terapia com nitroxil incluem 25 obstruções coronárias, doença da artéria coronária (CAD), angina, ataque do coração, infarto do miocárdio, hipertensão, cardiomiopatia isquêmica e infarto, insuficiência cardíaca diastólica, congestão pulmonar, edema pulmonar, fibrose cardíaca, doença cardíaca valvular, 30 doença pericárdica, estados congestivos circulatórios,

edema periférico, ascites, doença de Chagas, hipertrofia ventricular, doença da válvula do coração, insuficiência cardíaca, incluindo mas não limitado a insuficiência cardíaca congestiva tal como insuficiência cardíaca congestiva aguda e insuficiência cardíaca descompensada aguda. Outras doenças cardiovasculares ou condições são também objetivadas, uma vez que são doenças ou condições que implicam em isquemia/dano de reperfusão.

Compostos N-Hidroxissulfonamida

Os compostos desta invenção e para uso nos métodos aqui descritos incluem N-hidroxissulfonamidas que doam nitroxil sob condições fisiológicas. Preferivelmente, os composto doam predominantemente nitroxil sob condições fisiológicas, significando que um composto que doa tanto nitroxil quando óxido nítrico sob condições fisiológicas, daom mais nitroxil que óxido nítrico. Preferivelmente, os compostos para uso aqui não doam níveis significantes de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Mais preferivelmente, os compostos para uso aqui doam níveis significantes de nitroxil sob condições fisiológicas.

Em uma modalidade, a invenção envolve um composto da fórmula (I):



onde R^1 é H, R^2 é H, aralquil ou heterociclíl; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente H, halo, alquilsulfonil, N-hidroxissulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,

alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde

5 que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não halo; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não halo, nitro, ciano, alquil ou alcoxi; (4) quando um de R^3 ou R^7 é halo e o R^3 ou R^7 que não é halo, é H e um de R^4

10 ou R^6 é halo e o R^4 ou R^6 que não é halo é H, R^5 é outro que não halo; (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H, é outro que não N-hidroxisulfonamidil, perhaloalquil or nitro; (6) quando R^4 , R^3 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H é

15 outro que não nitro ou alquil; (7) quando R^3 e R^7 são H, R^{11} é nitro e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H, é outro que não halo; (8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7 são H, R^5 é outro que não dialquilamino; (9) quando R^4 e R^6 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é freqüentemente outro que não

20 alquil; e (10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro que não dialquilamino.

Em uma modalidade, o composto é de fórmula (I), onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são conforme definido acima, desde que (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 seja

25 outro que não H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 seja outro que não F; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, CH_3 ou OCH_3 ; (4) quando um de R^3 ou R^7 é Cl e o R^3 ou R^7 que não é Cl é H e um de R^4 ou R^6 é Cl e o R^4 ou R^6 que não é Cl é H, R^5 é outro que não

30 Cl; (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou

R^6 que não é H é outro que não SO_2NHOH , CF_3 ou NO_2 ; (6) quando R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H é outro que não NO_2 ou CH_3 ; (7) quando R^3 e R^7 são H, R^5 é NO_2 e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não Cl; (8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7 são H, R^5 é outro que não um dialquilamino de $\text{C}_1\text{-C}_5$; (9) quando R^4 e R^6 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é outro que não CH_3 ; e (10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro que não a dialquilamino de $\text{C}_1\text{-C}_5$.

Em uma outra uma modalidade, o composto é da fórmula (I) onde R^1 é H; R^2 é H, aralquill ou heterociclil; R^4 , R^5 e R^6 são independentemente H, halo, alquilsulfonil, *N*-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquill, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil ou arilsulfinil; pelo menos um de R^3 e R^7 é um grupo de retirada de elétrons ou um grupo que impede estericamente a metade sulfonil, desde que: (1) quando um de R^3 ou R^7 é halo e o R^3 ou R^7 que não é halo, é H e um de R^4 ou R^6 é halo e o R^4 ou R^6 que não é halo, é H, R^5 é outro que não halo e (2) quando R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H, é outro que não nitro ou alquil. Em uma variação, pelo menos um de R^3 ou R^7 é um grupo de retirada de elétrons. Em uma outra variação, tanto R^3 e R^7 são grupos de retirada de elétrons. Em uma outra variação, pelo menos um de R^3 ou R^7 é um grupo que impede estericamente a metade sulfonil do composto (I). Em uma variação pelo menos um de R^3 ou R^7 é um grupo alquil ramificado, tal como *i*-propil ou *t*-butil. Em uma outra

variação, tanto R^3 quando R^7 são grupos alquil, desde que um dos grupos alquil seja um grupo alquil ramificado, tal como quando ambos os grupos são isopropil ou quando um grupo é etil e o outro é sec-butil. Em uma variação, um de R^3 e R^7 é um grupo de retirada de elétrons e o R^3 ou R^7 que não é um grupo de retirada de elétrons, é um grupo alquil, que pode ser um grupo alquil ramificado tal como isopropil.

É também abrangido um composto da fórmula (I) onde R^1 é H; R^2 é H, benzil ou tetrahidropiridin-2-il; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , CH_3 , NO_2 , fenil, CN, OCH_3 , OCF_3 , t-Bu, O-iPr, 4-nitrofeniloxi (OPh_4-NO_2), propano-2-tiil($SCH(CH_3)_2$), propano-2-sulfinil ($S(O)CH(CH_3)_2$), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanil, fenilsulfanil e fenilsulfinil, desde que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não F; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, ou OCH_3 ; (4) quando um de R^3 ou R^7 é Cl e o R^3 ou R^7 que não é Cl, é H e um de R^4 ou R^6 é Cl e o R^4 ou R^6 que não é Cl, é H, R^5 é outro que não Cl; (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H, é outro que não SO_2NHOH , CF_3 ou NO_2 ; (6) quando R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H, é outro que não NO_2 ; e (7) quando R^3 e R^7 são H, R^5 é NO_2 e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H, é outro que não Cl.

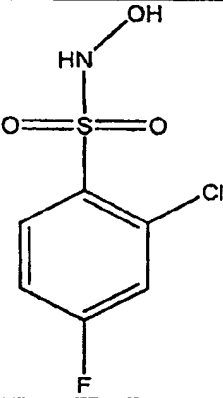
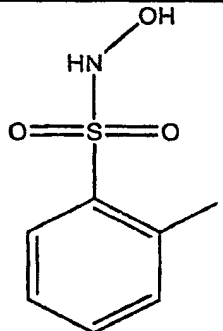
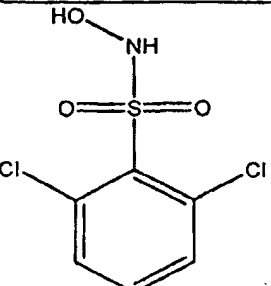
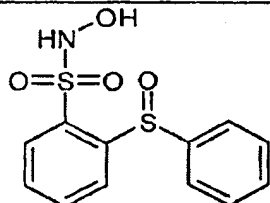
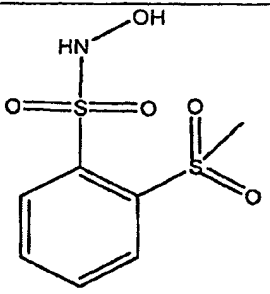
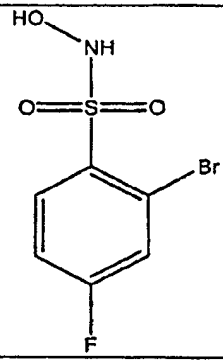
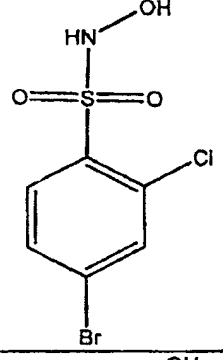
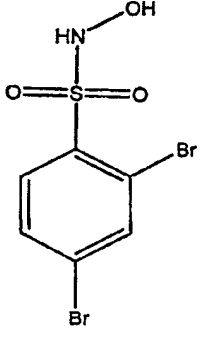
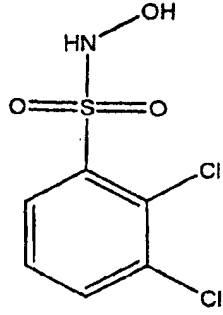
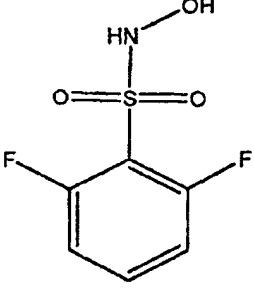
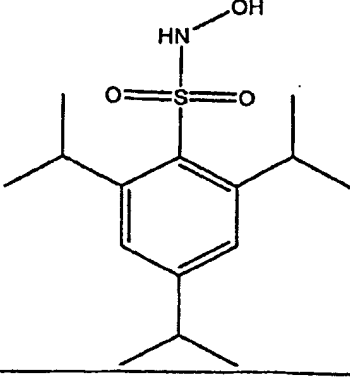
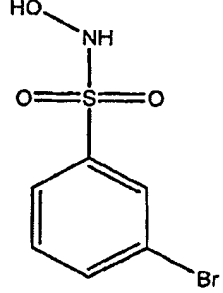
Para qualquer uma das variações descritas para a fórmula (I), as variações da fórmula (I) estão inclusas onde R^1 é H e R^2 é H, benzil ou tetrahidropiridin-2-il. Em

uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos dois de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são halo, tal como o composto da fórmula (I) onde R^5 é halo (tal como F ou Br), e um de R^3 e R^7 é halo (tal como Br ou Cl) ou onde ambos, R^3 e R^7 ou
5 ambos, R^3 e R^4 , são halo (tal como onde ambos são Cl ou ambos são F ou um é Cl e um é F), e os substituintes restantes são conforme descrito nas variações acima. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é $-S(O)Oalkyl$, tal como quando um de R^3
10 ou R^7 é $-S(O)OCH_3$. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^5 e R^7 é um perhaloalkyl, tal como quando R^3 é CF_3 ou quando R^3 e R^5 são CF_3 . Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^5 é CF_3 e pelo menos um de R^3 e R^7 é outro que não H, tal
15 como quando R^5 é CF_3 e R^3 é NO_2 ou Cl. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é um grupo aril, tal como pelo menos um de R^3 e R^7 é um grupo aril, tal como fenil. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é
20 um grupo heterociclil, tal como quando pelo menos um de R^3 , R^5 e R^7 é um grupo heterociclil ou um grupo heterociclil substituído, tal como morfolino, *N*-metil, piperazino e piperidino. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é um grupo
25 cicloaloxi ou um grupo cicloalkylsulfanil tal como quando pelo menos um de R^3 , R^5 e R^7 é um grupo ciclohexiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexilsulfanil ou ciclopentilsulfanil. Em uma variação, o composto é da fórmula (I) onde pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é um grupo arilsulfanil ou
30 um grupo arilsulfinil, tal como quando pelo menos um de R^3 ,

R^5 e R^7 é um grupo fenilsulfanil ou fenilsulfinil.

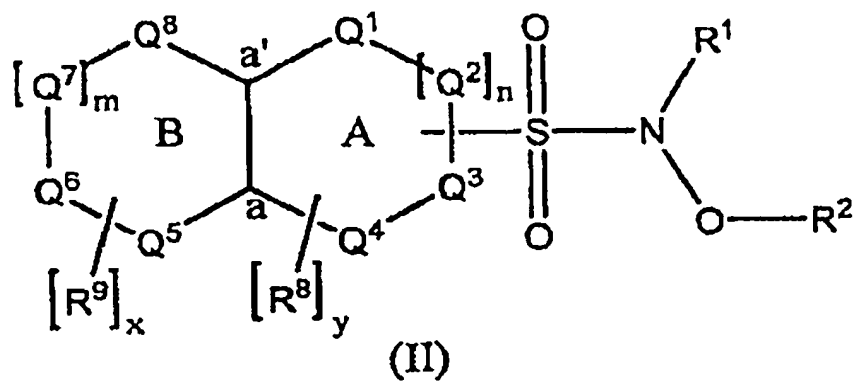
Compostos representativos da fórmula (I) incluem, mas não estão limitados aos compostos listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Compostos representativos da Fórmula I

Chemical structure of 2-fluoro-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a fluorine atom at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2,4-bis(trifluoromethyl)-6-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 6 and two trifluoromethyl groups (CF_3) at positions 2 and 4. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-chloro-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a chlorine atom at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.
Chemical structure of 2-(trifluoromethyl)-4-(hydroxysulfonyl)-6-nitrobenzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4, a trifluoromethyl group (CF_3) at position 2, and a nitro group (NO_2) at position 6. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2,4,6-trifluoro-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and three fluorine atoms at positions 2, 4, and 6. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-phenyl-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a phenyl group at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.
Chemical structure of 2-fluoro-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a fluorine atom at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-chloro-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a chlorine atom at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-bromo-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a bromine atom at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.
Chemical structure of 2-(trifluoromethyl)-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a trifluoromethyl group (CF_3) at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-cyano-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a cyano group (CN) at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-methoxy-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a methoxy group (OCH_3) at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.
Chemical structure of 2-(trifluoromethoxy)-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and a trifluoromethoxy group (OCF_3) at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2,4,6-tris(tert-butyl)-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and three tert-butyl groups ($\text{C(CH}_3)_3$) at positions 2, 4, and 6. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.	Chemical structure of 2-isopropoxy-4-(hydroxysulfonyl)benzotrifluoride: A benzene ring with a hydroxysulfonyl group (SO_2NHOH) at position 4 and an isopropoxy group ($\text{OCH}_2\text{CH(CH}_3)_2$) at position 2. A trifluoromethyl group (CF_3) is attached at position 1.

Em uma modalidade, o composto doador de nitroxil é um composto da fórmula (II):



onde R^1 é H; R^2 é H, aralquil ou heterocilclil; m e n

são independentemente um inteiro de 0 a 1; x é um inteiro de 0 a 4; y é um inteiro de 0 a 3; A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromético contendo as metades de anel Q¹, Q², Q³ e Q⁴, que são tomadas
5 juntas os carbonos nas posições a e a' para formar o anel A; B é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸, que são tomadas juntas com os carbonos nas posições a e a' para formar o anel B; Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸ são
10 independentemente selecionadas partir do grupo consistindo de C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O e S, desde que ou (1) quando os anéis A e B formam naftaleno, x é um inteiro de 1 a 3 ou y é um inteiro de 2 a 4 ou R⁸ é outro que não Cl ou (2) pelo menos um de Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸ é N, NR¹⁰, O ou S;
15 cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil,
20 heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquil, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alkyl, NHC(O)alquenilC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquil, NHC(O)alquil, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil; e R¹⁰ é
25 H, alquil, acil ou sulfonil.

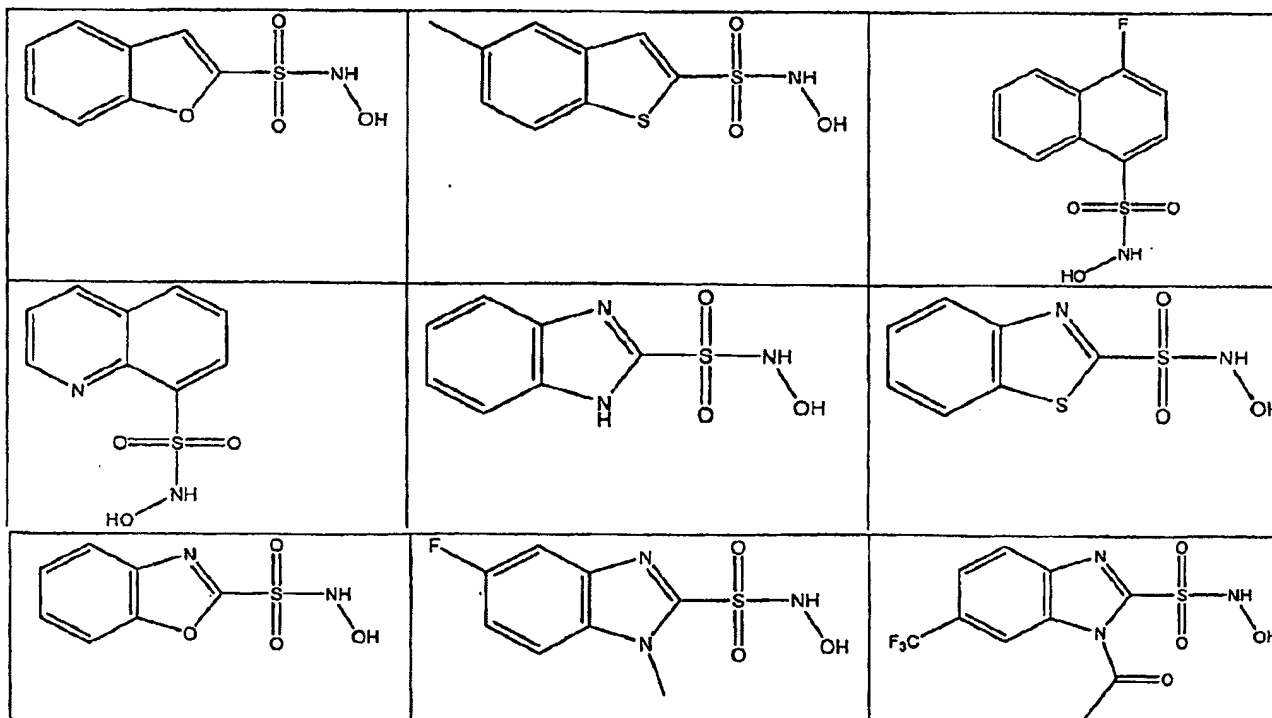
Em uma variação, o composto é da fórmula (II) onde cada um de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de Cl, F, I, Br,
30 SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenil, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu,

O-*i*Pr, 4-nitrofeniloxi (OPh4-NO₂), propano-2-tiil (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfinil (S(O)CH(CH₃)₂), morfolino, *N*-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanil, fenilsulfanil e fenilsulfinil; e R¹⁰ é H, alquil, acil ou sulfonil, desde que quando os anéis A e B formam naftaleno, x é um inteiro de 1 a 3 ou y é um inteiro de 2 a 4.

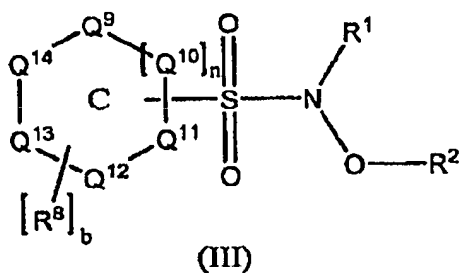
Para qualquer uma das variações descritas para a fórmula (II), as variações da fórmula (II) estão inclusas onde R¹ é H e R² é H, benzil ou tetrahidropirano-2-il. Em uma variação, A e B formam um benzofurano ou benzotiofeno ou benzoimidazol ou *N*-alquilbenzoimidazol (tal como *N*-metilbenzoimidazol) ou *N*-acilbenzoimidazol (tal como *N*-C(O)CH₃benzoimidazol) ou benzotiazol ou benzooxazol. Em uma variação, A e B formam um benzofurano. Em uma variação, A e B formam um benzofurano e x e y são 0. Em uma variação, A e B formam benzotiofeno. Em uma variação, A e B formam um benzotiofeno, y é 0 e x é 1. Em uma variação, A e B formam naftil e x é 0, y é 1 e R⁸ é um grupo halo. Em uma variação, o anel A é fenil e o anel B é um grupo heteroaril, tal como quando os anéis A e B formam quinolina e o anel B é o anel que contém nitrogênio. A invenção também abrange compostos de acordo com qualquer uma das variações para a fórmula (II) onde y é 0, x é 1 e R⁹ é um grupo halo, alquil ou perhaloalquil. A invenção também abrange os compostos de acordo com qualquer uma das variações para a fórmula (II) onde x é 2 e y é 0.

Compostos representativos da fórmula (II) incluem, mas não estão limitados aos compostos listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Compostos Representativos da Fórmula (II)



Em uma modalidade, o composto doador de nitroxil é um composto da fórmula (III):



onde R^1 é H; R^2 é H, aralkil ou heterociclil; n é um inteiro de 0 a 1; b é um inteiro de 0 a 4; C é um anel heteroaromático contendo as metades de anel Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} que são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S, desde que pelo menos um de Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} seja N, NR^{10} , O ou S; cada R^8 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil,

heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH_2 , OH , C(O)OH , C(O)Oalquil , $\text{NHC(O)alquilC(O)OH}$, C(O)NH_2 , $\text{NHC(O)alquilC(O)alkyl}$, $\text{NHC(O)alquenilC(O)OH}$, NHC(O)NH_2 , $\text{OalquilC(O)Oalquil}$, NHC(O)alquil , C(=N-OH)NH_2 , cicloalcoxi, 5 cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil; e R^{10} é H, alquil, acil ou sulfonil.

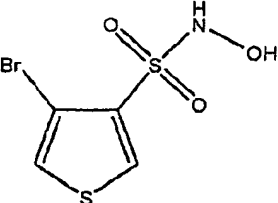
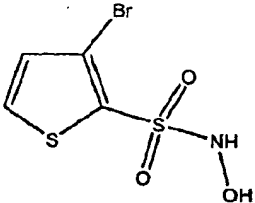
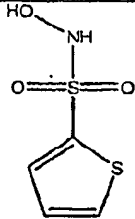
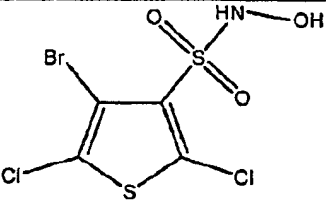
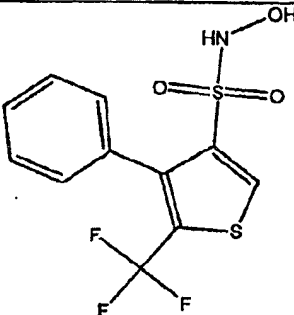
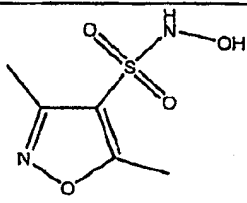
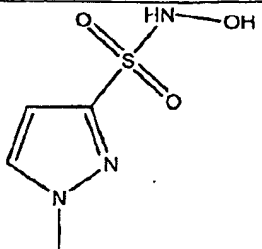
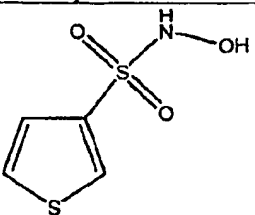
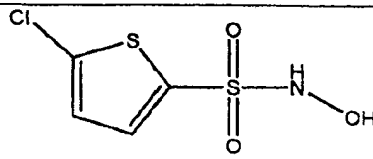
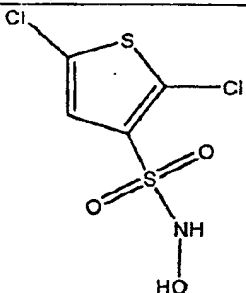
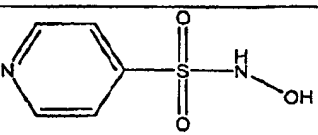
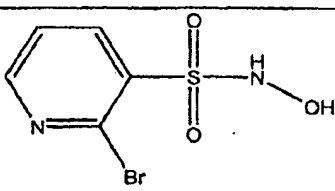
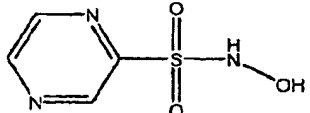
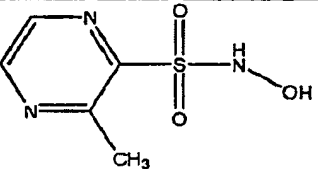
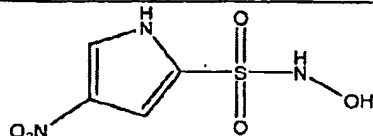
Em uma variação, o composto é da fórmula (III) e cada R^8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , CH_3 , NO_2 , fenil, CN, 10 OCH_3 , OCF_3 , t-Bu, O-iPr, 4-nitrofeniloxi ($\text{OPh}_4\text{-NO}_2$), propano-2-tiil ($\text{SCH(CH}_3)_2$), propano-2-sulfinil ($\text{S(O)CH(CH}_3)_2$), morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanil, fenilsulfanil e fenilsulfinil. Em uma 15 outra variação, o composto é da fórmula (III) e cada R^8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Br, Cl, CF_3 , fenil, metil, SO_2NHOH , morfolino, piperidino, 4 metil-piperazino.

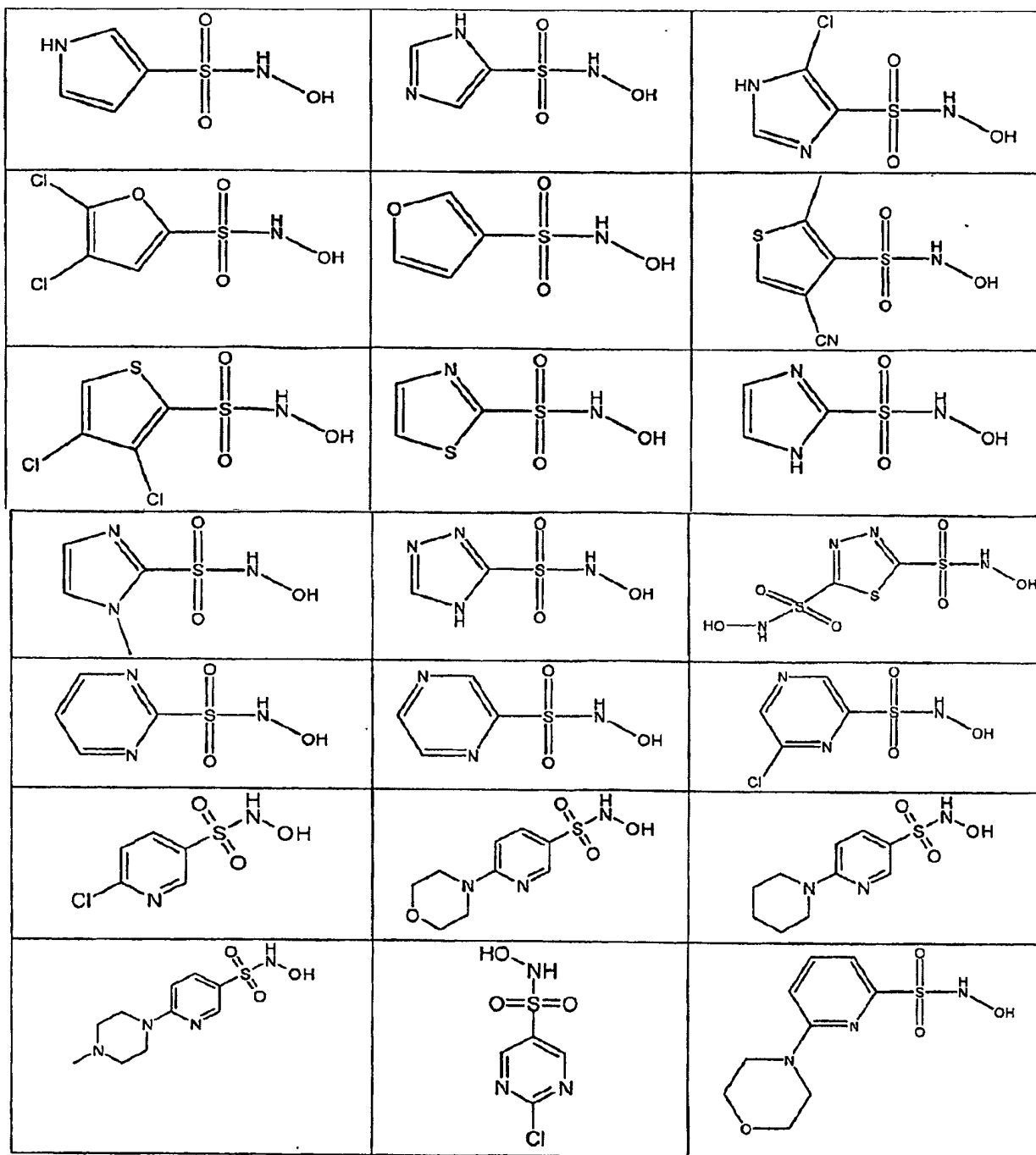
Para qualquer uma das variações descritas para a 20 fórmula (III), as variações da fórmula (III) estão inclusas onde R^1 é H e R^2 é H, benzil ou tetrahidropiridin-2-il. Em uma variação, n é 0 e C é um tiofeno ou isoxazol ou pirazol ou pirrol ou imidazol ou furano ou tiazol ou triazol ou N-metilimidazol ou tiadiazol. Em uma outra variação, n é 0 e 25 C é um tiofeno ou isoxazol ou pirazol ou pirrol ou imidazol ou furano ou tiazol ou triazol ou N-metilimidazol ou tiadiazol e ou (1) b é 1 e R^8 é ou um halo (tal como Cl ou Br), nitro, alquil (tal como metil), ciano ou (2) b é 2 e cada R^8 é um grupo halo. Em uma variação, n é 1 e C é uma 30 pirimidina ou pirazina ou piridina. Em uma variação, n é 1

e C é é uma pirimidina ou pirazina ou piridina e b é ou 0 ou 1, e onde R⁸ é halo ou heterociclil se b é 1. Em uma variação, n é 1 e C é é uma pirimidina ou pirazina ou piridina, b é 1 e R⁸ é cloro ou morfolino ou piperidino ou N-metilpiperizino. Em uma variação, C é tiofeno e b é 1. Em uma variação, C é tiofeno, b é 1 e R⁸ é halo. Em uma variação, C é tiofeno e b é 0.

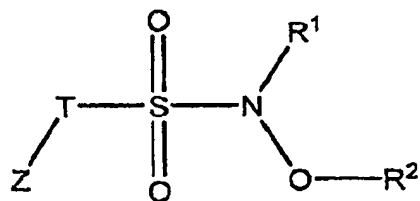
Compostos representativos da fórmula (III) incluem, mas não estão limitados aos compostos listados na Tabela 3.

10 Tabela 3. Compostos representativos da fórmula (III)



Em uma modalidade, o composto doador de nitroxil é um composto da fórmula (IV):



(IV)

onde R^1 é H; R^2 é H, aralquil ou heterociclil; T é

alquil ou alquil substituído (que inclui um cicloalquil ou cicloalquil substituído) e Z é um grupo de retirada de elétrons. Em uma variação, T é um alquil ramificado de C₁ a C₆, tal como isopropil, t-butil ou sec-butil. Em uma outra

5 variação, T é um alquil ramificado de C₁ a C₆, tal como isopropil, t-butil ou sec-butil, e Z é selecionado a partir do grupo consistindo de F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, -SH, -C(O)H, -C(O)alquil, -C(O)Oalquil, -C(O)OH, -C(O)Cl, -S(O)₂OH, -S(O)₂NHOH, -NH₃. Para qualquer uma das variações

10 descritas para a fórmula (IV), as variações da fórmula (IV) estão inclusas onde R¹ é H e R² é H, benzil ou tetrahidropiridin-2-yl.

Compostos representativos da fórmula (IV) incluem, mas não estão limitados aos compostos listados na Tabela 4.

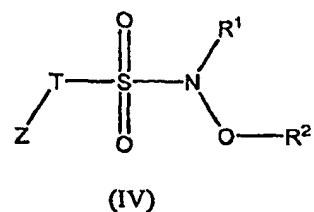
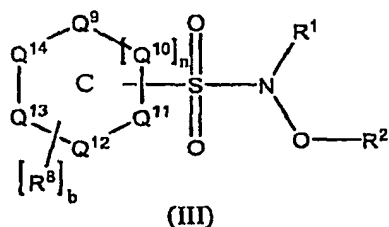
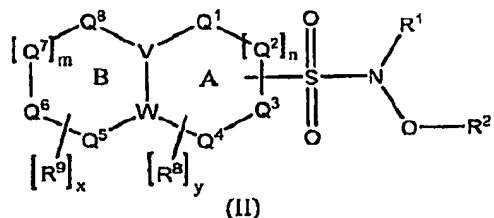
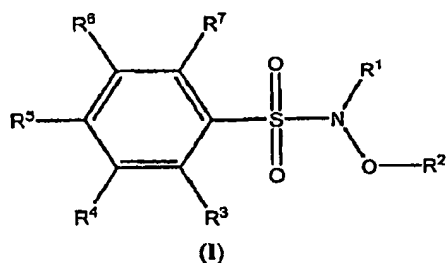
15 Tabela 4 - Compostos Representativos da Fórmula (IV)

Compostos para uso nos métodos

os métodos descritos empregam N-hidroxissulfonamidas que doam uma quantidade efetiva de nitroxil sob condições fisiológicas. Qualquer um dos métodos pode empregar um

20 composto N-hidroxissulfonamida descrito acima sob "Compostos N-hidroxissulfonamida". Os métodos podem também empregar

outras *N*-hidroxisulfonamidas que doam uma quantidade efetiva de nitroxil sob condições fisiológicas, incluindo aquelas descritas pelas fórmulas abaixo:



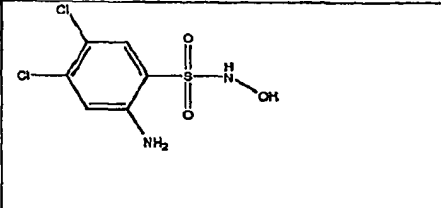
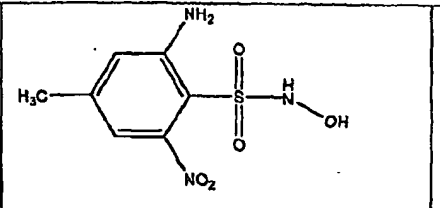
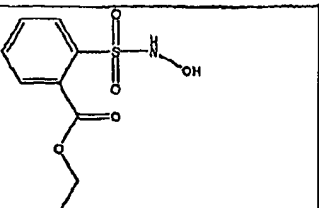
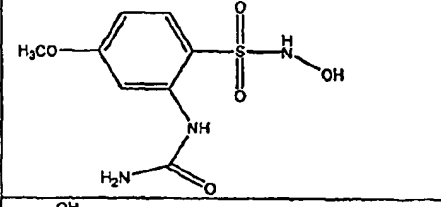
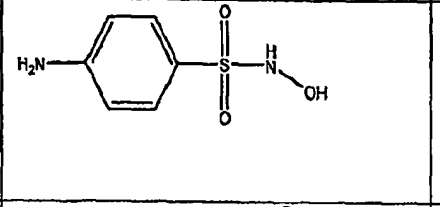
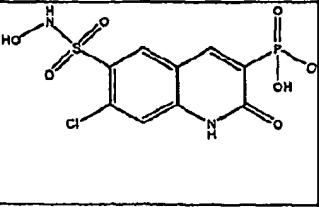
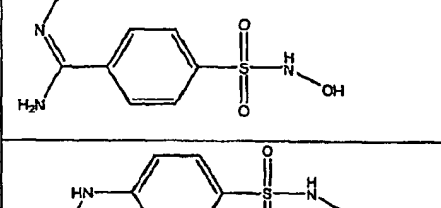
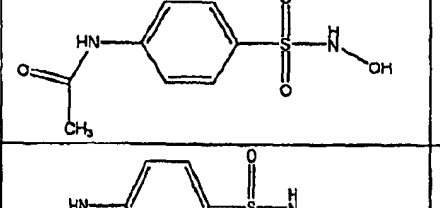
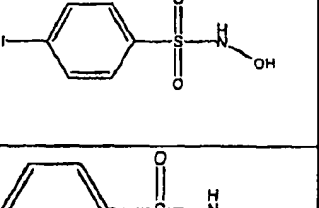
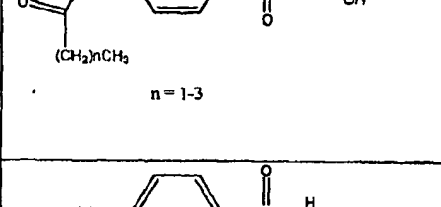
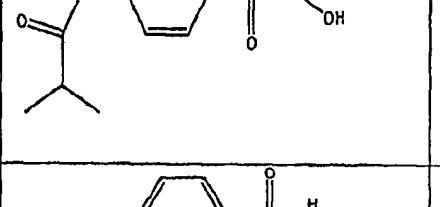
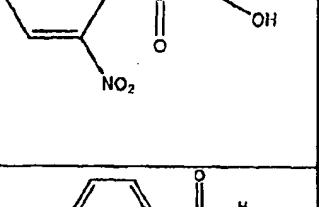
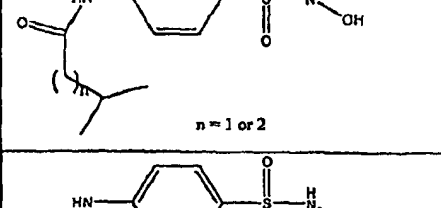
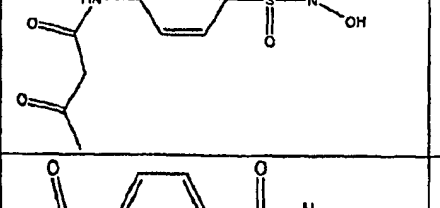
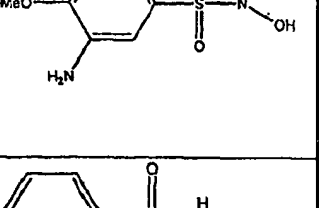
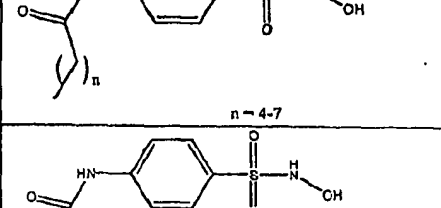
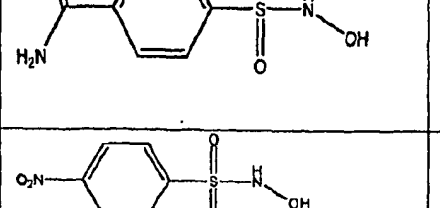
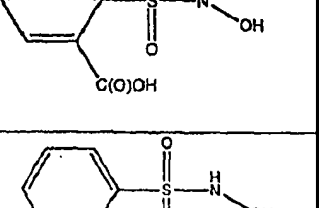
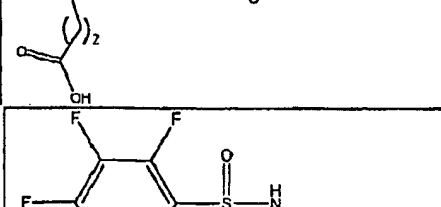
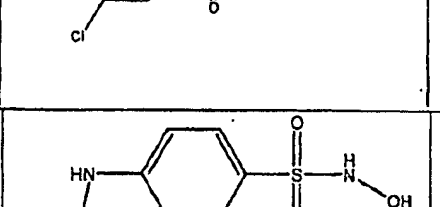
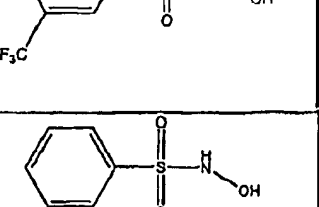
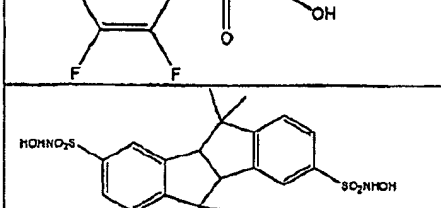
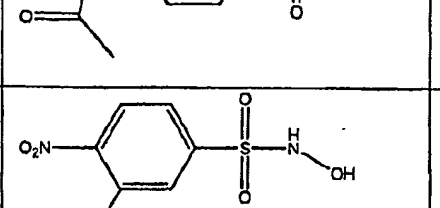
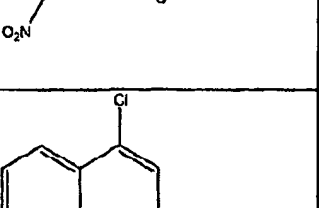
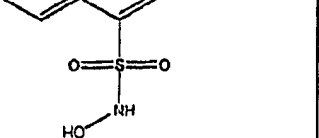
onde R^1 é H; R^2 é H; m e n são independentemente um
 5 inteiro de 0 a 2; x e b são independentemente um inteiro de
 0 a 4; y é um inteiro de 0 a 3; T é um alquil ou alquil
 substituído; Z é um grupo de retirada de elétrons; R^3 , R^4 ,
 R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados a partir do
 grupo consistindo de H, halo, alquilsulfonil, *N*-
 10 hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,
 alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído,
 alquilsulfanil, alquisulfinil, heterocicloalquil,
 heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi,
 cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde
 15 que: (1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não
 H; cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado a partir do
 grupo consistindo de halo, alquilsulfonil, *N*-
 hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,
 alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído,
 20 alquilsulfanil, alquisulfinil, heterocicloalquil,

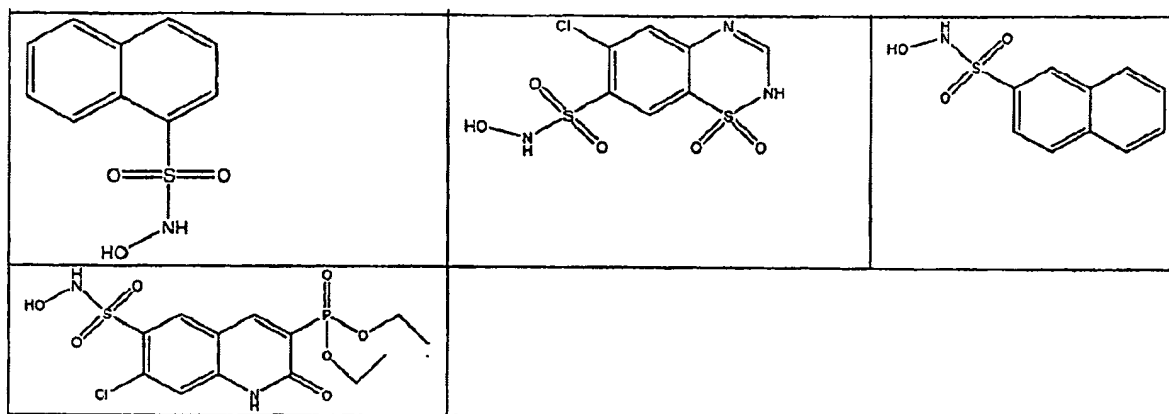
heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH_2 , OH , C(O)OH , C(O)Oalquil , $\text{NHC(O)alquilC(O)OH}$, C(O)NH_2 , $\text{NHC(O)alquilC(O)alquil}$, $\text{NHC(O)alquenilC(O)OH}$, NHC(O)NH_2 , $\text{OalquilC(O)Oalquil}$, NHC(O)alquil , C(=N-OH)NH_2 , cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil; A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^1 , Q^2 , Q^3 e Q^4 , que são tomadas juntas com os carbonos nas posições a e a' para formar o anel A; B é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo metades de anel Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 , que são tomadas juntas com os carbonos nas posições a e a' para formar o anel B; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 e Q^8 são independentemente selecionadas partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S; C é um anel heteroaromático contendo as metades de anel Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} e Q^{14} que são independentemente selecionadas a partir do grupo consistindo de C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O e S; e R^{10} é H, alquil, acil ou sulfonil.

Qualquer um dos métodos pode também utilizar qualquer um dos compostos *N*-hidroxisulfonamida específicos listados nas Tabelas 1-4. Os métodos podem tb empregar qualquer um dos compostos listados na Tabela 5. Os composotos da Tabela 5 foram descritos na literatura (Ver, por exemplo, Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 e Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687) mas não foram propostos para uso no tratamento ou prevenção de doenças ou condições que são responsivas à terapia com nitroxil, tal como o uso no

tratamento de insuficiência cardíaca , incluindo insuficiência cardíaca congestiva aguda ou isquemia/dano de reperfusão. Os compostos que doam nitroxil mas não doam níveis significantes de nitroxil podem ser usados nos métodos, mas exigirão de maneira geral uma maior dosagem para produzir o mesmo efeito fisiológico quando comparados aos compostos que doam níveis significativos de nitroxil.

Tabela 5 - Compostos adicionais para uso nos métodos

		
		
		
 $n = 1-3$		
 $n = 1 \text{ or } 2$		
 $n = 4-7$		
		
		
		



Para qualquer um dos composto da invenção, tais como os compostos da fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou outros compostos para uso nos métodos descritos aqui, citação ou descrição do composto de origem pretende e inclui todos os

5 saís, solvatos, hidratos, polimorfos ou pró-drogas destes, quando aplicável. Como tal, todos os saís, tais como os saís farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, hidratos, polimorfos e pró-drogas de um composto estão abrangidos pela invenção e descritos aqui como se todos os saís,

10 solvatos, hidratos, polimorfos ou pró-drogas fossem especificamente e individualmente listados.

Para todos os compostos aqui divulgados, onde aplicável devido à presença de um estereiocentro, o composto é objetivado para abranger todos os possíveis

15 estereoisômeros do composto descrito. As composições compreendendo um composto com pelo menos um estereocentro são também abrangidas pela invenção, e incluem misturas racêmicas ou misturas contendo um excesso enantiomérico de um enantiômero ou diastereoisômero único ou misturas

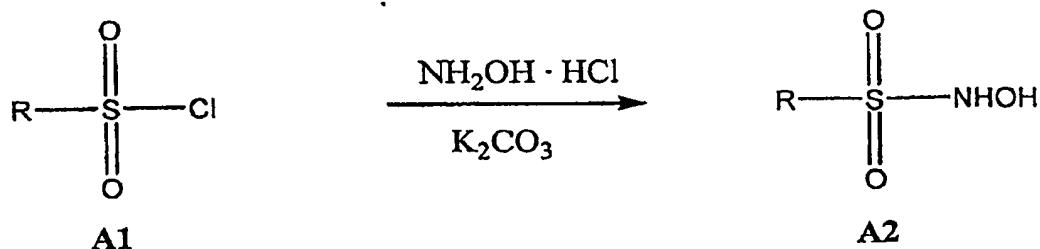
20 diastereoméricas. Todas as formas isoméricas destes compostos estão expressamente incluídas aqui, como se todas as formas isoméricas estivessem especificamente e

individualmente listadas. Os compostos aqui podem também conter ligações (por exemplo, ligações carbono-carbono) onde a rotação da ligação é restrita sobre aquela ligação particular, por exemplo, restrição resultante da presença de um anel ou ligação dupla. Conseqüentemente, todos os isômeros cis/trans e E/Z estão também expressamente inclusos na presente invenção. Os compostos aqui podem também ser representados em formas tautoméricas múltiplas, em tais exemplos, a invenção inclui expressamente todas as formas tautoméricas dos compostos aqui descritos, embora apenas uma única forma tautomérica possa ser representada. Estão também abrangidas as composições de compostos substancialmente puros. Uma composição de um composto substancialmente puro significa que a composição contém não mais que 25%, ou não mais que 15%, ou não mais que 10%, ou não mais que 5%, ou não mais que 3% de impureza, ou não mais que 1% de impureza, tal como um composto ativo biologicamente diferente, que pode incluir uma forma estereoquímica diferente do composto se a composição contém um isômero único substancialmente puro.

Os compostos da invenção podem ser feitos de acordo com os métodos gerais descritos nos esquemas A-C ou por procedimentos conhecidos na técnica. Os materiais iniciais para as reações ou são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos ou modificações óbvias. Por exemplo, muitos os materiais iniciais estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais tal como Sigma-Aldrich. Outros podem ser preparados por procedimentos ou modificações óbvias destes descritos em textos de referência padrões tal como "March's Advanced

Organic Chemistry", (John Wiley and Sons) e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.).

Esquema A - Síntese Geral de N-hidroxissulfonamidas



5 No Esquema A, uma solução de hidrocloreto de hidroxilamina em água é resfriada a 0°C. Uma solução de carbonato de potássio em água é adicionada gota a gota, mantendo-se uma temperatura de reação interna entre cerca de 5°C e cerca de 15°C. A mistura reacional é agitada por

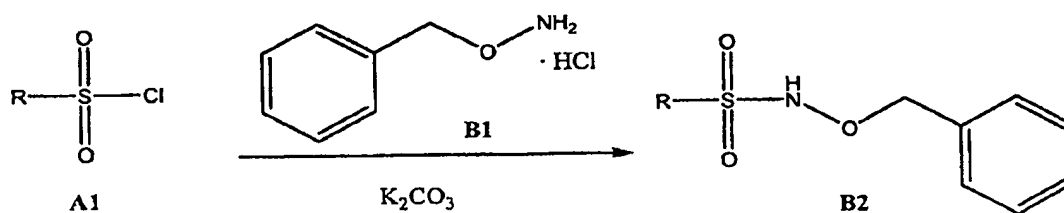
10 cerca de 15 minutos, onde tetrahidrofurano (THF) e metanol (MeOH) são adicionados. O composto A1 (onde R é um grupo alquil, aril ou heterociclil) é adicionado em porções mantendo-se uma temperatura abaixo de cerca de 15°C e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente até que

15 o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por cromatografia em camada fina (TLC). A suspensão resultante é concentrada para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa é extraída com éter dietílico. A porção orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e

20 concentrada a vácuo para fornecer a N-hidroxissulfonamida A2 bruta. Purificação pode ser alcançada por métodos convencionais, tal como cromatografia, filtração, cristalização e etc.

Esquema B. Síntese geral de N-benziloxissulfonamidas

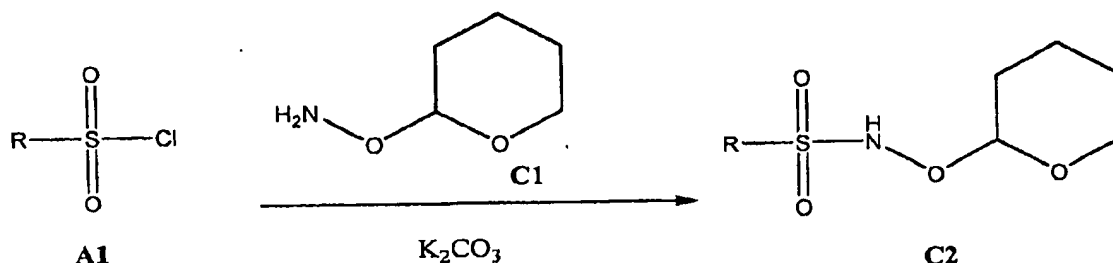
25 intermediárias



As N-benziloxisulfonamidas são intermediários químicos que são utilizados como N-hidroxisulfonamidas protegidas para a modificação adicional da metade R do composto B2. No Esquema B, uma suspensão de hidrocloreto de O-benzilhidroxilamina B1 em metanol e água é adicionada a uma solução resfriada de carbonato de potássio em água, mantendo uma temperatura de reação interna abaixo de cerca de 10°C. A mistura de reação é agitada por cerca de 5 minutos, onde THF e A1 (onde R é um alquil, aril ou grupo heterocíclico) são adicionados. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente até que o consumo completo do sulfonyl cloreto fosse observado por TLC. A suspensão resultante é concentrada em vácuo para remoção de quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com dietiléter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo para produzir o composto alvo cru B2. A purificação pode ser alcançada por métodos convencionais, como cromatografia, filtração, cristalização e similares. O produto de reação B2 pode ser desprotegido removendo-se o grupo benzil. Por exemplo, uma suspensão de paládio a 10% em carvão pode ser adicionada a uma suspensão de B2 em metanol. A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente e pressão atmosférica durante a noite. A mistura de reação é filtrada através de papel de microfibras de vidro. O filtrado resultante é concentrado em vácuo e o resíduo purificado

por métodos convencionais para produzir a *N*-hidroxisulfonamida correspondente.

Esquema C. Síntese geral de *N*-(tetrahidropirano-2-iloxi)sulfonamidas Intermediárias.



5 As *N*-(tetrahydro-pirano-2-iloxi)sulfonamidas são intermediários químicos que São utilizados como *N*-hidroxisulfonamidas protegidas para a modificação adicional da metade R do composto C2. No esquema C, adiciona-se a uma

10 solução de C1 em água a 0°C uma solução de carbonato de potássio em água, gota a gota, mantendo-se uma temperatura de reação interna abaixo de 10°C. Após cerca de 15 minutos, o metanol e o THF são adicionados gota a gota, seguidos por A1, porção a porção. A mistura de reação é agitada à

15 temperatura ambiente até que o consumo completo do sulfonil cloreto fosse observado por TLC. A suspensão resultante foi concentrada para remoção de quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com dietiléter. A porção orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo para produzir o composto alvo cru C2.

20 A purificação pode ser alcançada por métodos convencionais, como cromatografia, filtração, cristalização e similares. A desproteção de C2 para produzir a *N*-hidroxisulfonamida pode ser executada de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Exemplos particulares de compostos produzidos de

25 acordo com os procedimentos dos Esquemas A a C são

encontrados nos Exemplos 1 a 3.

Métodos para Utilização de Compostos e Composições

Os compostos e composições desta podem ser utilizados para tratar e/ou evitar o início e/ou desenvolvimento de
5 uma doença ou condição que responde à terapia com nitroxil.

A invenção abrange métodos de administração a um indivíduo (incluindo um indivíduo identificado como com necessidade de tal tratamento) uma quantidade efetiva de um composto para produzir um efeito desejado. Identificar um
10 indivíduo necessitando de tal tratamento pode-se dever à avaliação de um médico, equipe clínica, pessoal de resposta de emergência ou outro profissional de saúde e pode ser subjetivo (por exemplo, opinião) ou objetivo (por exemplo, mensurável através de um teste ou método de diagnóstico).

15 Uma modalidade fornece um método para modular (incluindo aumentar) *in vivo* níveis de nitroxil em um indivíduo necessitando do mesmo, o método compreendendo administrar no indivíduo um composto que doe nitroxil sob condições fisiológicas ou um sal deste farmacologicamente
20 aceito. Um indivíduo tem necessidade de modulação de nitroxil se o mesmo possui ou se suspeito de possuir ou está em risco de possuir ou desenvolver uma doença ou condição que seja responsiva à terapia com nitroxil.

Doenças ou condições particulares abrangidas pelos
25 métodos da invenção incluem doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca ou condições e doenças que impliquem ou possam implicar em isquemia/dano de reperfusão. Estes métodos são descritos em maiores detalhes abaixo.

Composições compreendendo um composto de doação de
30 nitroxil da invenção são abrangidas pela invenção.

Entretanto, os métodos descritos podem utilizar mais de um composto de doação de nitroxil; por exemplo, os métodos podem empregar sal de Angeli e uma *N*-hidroxisulfonamida da presente invenção ou dois ou mais *N*-hidroxisulfonamidas da presente invenção, que podem ser administradas em conjunto ou seqüencialmente.

Doenças Cardiovasculares

São aqui fornecidos métodos para tratar doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca administrando-se uma quantidade efetiva de pelo menos um composto doador de nitroxil a um indivíduo que necessita do mesmo. São também fornecidos métodos de administração de uma dose terapeuticamente efetiva de pelo menos um composto doador de nitroxil em combinação com pelo menos um outro agente inotrópico positivo a um indivíduo necessitando do mesmo. São ainda fornecidos métodos para administrar uma quantidade efetiva terapeuticamente de pelo menos um composto doador de nitroxil a um indivíduo que está recebendo terapia com beta-antagonistas e que está sofrendo de insuficiência cardíaca. São fornecidos métodos para administrar compostos da invenção em combinação com beta-agonistas adrenérgicos para tratar insuficiência cardíaca. Tais agonistas incluem dopamina, dobutina e isoproterenol, e análogos e derivados de tais compostos. São também fornecidos métodos para administrar doadores de nitroxil a indivíduos recebendo tratamento com agentes beta-antagonistas como propanolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol e carvedilol. Ainda, são fornecidos métodos para tratar classificações específicas de insuficiência cardíaca, como insuficiência cardíaca de Classe III e

insuficiência cardíaca aguda.

É também abrangido pela invenção um método para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (CHF), incluindo insuficiência cardíaca congestiva aguda, pela
5 administração de uma quantidade efetiva de pelo menos um composto doador de nitroxil a um indivíduo necessitando do mesmo, cujo indivíduo pode estar experimentando uma insuficiência cardíaca. É também divulgado um método para tratar CHF administrando-se uma quantidade efetiva de pelo
10 menos um composto doador de nitroxil em combinação a uma quantidade efetiva de pelo menos outro agente inotrópico positivo a um indivíduo necessitado do mesmo, cujo indivíduo pode estar experimentando uma insuficiência cardíaca. Em uma variação, o outro inotropo positivo é um
15 beta-agonista adrenérgico, como dobutamina. A administração combinada de um doador de nitroxil e pelo menos um outro agente inotrópico positivo compreende administrar o doador de nitroxil seqüencialmente com o agente inotrópico positivo, por exemplo, o tratamento com um agente primeiro
20 e então o segundo agente, ou administrando ambos os agentes substancialmente ao mesmo tempo, onde há uma sobreposição na administração. Com a administração seqüencial, um indivíduo está exposto aos agentes em diferentes momentos, desde que alguma quantidade do primeiro agente, que é
25 suficiente para ser terapeuticamente efetiva em combinação com o segundo agente, permaneça no indivíduo quando o outro agente é administrado. O tratamento com ambos os agentes ao mesmo tempo pode envolver a administração destes agentes na mesma dose, com uma dose fisicamente misturada, ou em doses
30 separadas administradas ao mesmo tempo.

Em uma modalidade em particular, um doador de nitroxil é administrado a um indivíduo experimentando uma insuficiência cardíaca que está recebendo tratamento com beta-antagonista. Um beta-antagonista (também conhecido como um beta-bloqueador) inclui qualquer composto que efetivamente atue como um antagonista nos receptores beta-adrenérgicos em um indivíduo, e forneça resultados terapêuticos ou farmacêuticos desejados, como tom vascular e/ou taxa cardíaca diminuída. Um indivíduo que está recebendo tratamento com beta-antagonistas é qualquer indivíduo a quem um beta-antagonista foi administrado e em quem o beta-antagonista continua a atuar como um antagonista nos receptores beta-adrenérgicos. Em modalidades particulares uma determinação de se um indivíduo está recebendo um tratamento com beta-bloqueadores é feita através do exame do histórico médico do indivíduo. Em outras modalidades, o indivíduo é selecionado pela presença de agentes beta-bloqueadores por testes químicos, como cromatografia líquida de alta velocidade, conforme descrito em Thevis e outros, *Biomed. Chromatogr.*, 15:393-402 (2001).

A administração de um composto doador de nitroxil seja sozinho, em combinação com um agente inotrópico positivo, ou a um indivíduo recebendo tratamento com beta-antagonistas, é utilizado para tratar insuficiência cardíaca de todas as classificações. Em modalidades particulares, um composto doador de nitroxil é utilizado para tratar insuficiência cardíaca crônica em estágio inicial, como insuficiência cardíaca de Classe II. Em outras modalidades, um composto doador de nitroxil é

utilizado em combinação com um agente inotrópico positivo, como um isoproterenol, para tratar insuficiência cardíaca Classe IV. Ainda em outras modalidades, um composto doador de nitroxil é utilizado em combinação com um agente inotrópico positivo, como um isoproterenol, para tratar insuficiência cardíaca aguda. Em algumas modalidades, quando um doador de nitroxil é utilizado para tratar insuficiência cardíaca de estágio inicial, a dose administrada é inferior àquela utilizada para tratar insuficiência cardíaca aguda. Em outras modalidades, a dose é a mesma utilizada para tratar insuficiência cardíaca aguda.

Isquemia/Dano de Reperfusão

A invenção abrange métodos para tratar ou prevenir ou proteger contra isquemia/dano de reperfusão. Em particular, compostos na invenção são benéficos para indivíduos em risco de um evento isquêmico. Assim, é aqui fornecido um método para evitar ou reduzir o dano associado com isquemia/reperfusão administrando-se uma quantidade efetiva de pelo menos um composto doador de nitroxil a um indivíduo, preferivelmente antes do início da isquemia. Um composto da invenção pode ser administrado a um indivíduo após isquemia mas antes da reperfusão. Um composto da invenção pode também ser administrado após a isquemia/reperfusão, mas onde a administração protege contra dano adicional. É também fornecido um método no qual se demonstra que o indivíduo está sob o risco de um evento isquêmico. É também divulgado um método de administração de um composto doador de nitroxil a um órgão que deve ser transplantado em uma quantidade efetiva para reduzir dano

de isquemia/reperfusão aos tecidos do órgão quando da reperfusão no receptor do órgão transplantado.

Doadores de nitroxil da invenção podem, assim, ser utilizados em métodos para evitar ou reduzir danos associados com futura isquemia/reperfusão. Por exemplo, a administração de um doador de nitroxil antes do início de uma isquemia pode reduzir a necrose do tecido (o tamanho do infarto) em tecidos em risco. Em indivíduos vivos isto pode ser realizado pela administração de uma quantidade efetiva de um composto doador de nitroxil em um indivíduo antes do início da isquemia. Em órgãos a serem transplantados, isto é executado colocando-se o órgão em contato com um doador de nitroxil antes da reperfusão do órgão no receptor do transplante. Composições compreendendo mais de um composto doador de nitroxil também poderiam ser utilizadas nos métodos descritos, pr exemplo, sal de Angeli e um *N*-hidroxisulfonamida da presente invenção ou duas ou mais *N*-hidroxisulfonamidas da presente invenção. O composto doador de nitroxil pode também ser utilizado em combinação com outras classes de agentes terapêuticos que são projetados para minimizar dano isquêmico, como beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, tratamento antiplaqueta ou outras intervenções para proteger o miocárdio em indivíduos com doenças de artéria coronária.

Um método para administrar um doador de nitroxil em indivíduos vivos inclui a administração do composto doador de nitroxil antes do início da isquemia. Isto se refere apenas ao início de cada instância de isquemia e não impossibilitaria o desempenho do método com indivíduos que tenham tido eventos isquêmicos anteriores, isto é, o método

também contempla a administração dos compostos doadores de nitroxil em um indivíduo que já teve um evento isquêmico no passado.

Pode-se selecionar indivíduos que estejam em risco de um primeiro ou subsequente evento isquêmico. Exemplos incluem indivíduos com hipercolesterolemia conhecida, mudanças no eletrocardiograma associadas ao risco de isquemia, estilos de vida sedentários, evidência angiográfica de obstrução arterial coronária parcial, evidência ecocardiográfica de dano do miocárdio ou quaisquer outras evidências de um risco de um evento isquêmico futuro ou adicional (por exemplo, um evento isquêmico do miocárdio, como um infarto do miocárdio (IM) ou uma isquemia neurovascular como um acidente cerebrovascular (ACV)). Em exemplos particulares dos métodos, indivíduos são selecionados para tratamento por estarem em risco de isquemia futura, mas que não possuem evidência atual de isquemia (como mudanças eletrocardiográficas associadas a isquemia (por exemplo, ondas T em pico ou invertidas ou elevações ou depressão do segmento ST em um contexto clínico apropriado), CKMB elevados ou evidência clínica de isquemia como dor de compressão no peito subesternal ou dor no braço, falta de ar e/ou diaforese). O composto doador de nitroxil também poderia ser administrado antes de procedimento em que uma isquemia do miocárdio possa ocorrer, por exemplo, uma angioplastia ou cirurgia (como uma cirurgia de enxerto de "bypass" de artéria coronária). É também abrangido um método de administração de um composto doador de nitroxil em um indivíduo demonstrando risco de um evento isquêmico.

A seleção de um indivíduo em tal estado poderia ser executada por uma variedade de métodos, alguns dos quais são observados acima. Por exemplo, um indivíduo com um ou mais ECGs anormais não associados com isquemia ativa, histórico prévio de infarto do miocárdio, colesterol elevado, etc, estaria em risco de um acidente isquêmico. Assim, um indivíduo em risco poderia ser selecionado por teste físico ou obtendo-se o histórico médico do indivíduo em potencial para determinar se o indivíduo possui qualquer indicação de risco de um evento isquêmico. Se o risco é demonstrado com base nas indicações discutidas acima, ou quaisquer outras indicações que aquele habilitado na técnica avaliaria, então o indivíduo seria considerado em risco demonstrado de um evento isquêmico.

Isquemia/reperfusão pode danificar outros tecidos que não aqueles do miocárdio e a invenção abrange métodos para tratar ou prevenir tal dano. Em uma variação, o método encontra uso na redução de dano de isquemia/reperfusão no tecido do cérebro, fígado, rim, intestino ou em qualquer outro tecido. Os métodos preferivelmente envolvem a administração de um doador de nitroxil em um indivíduo em risco de tal dano. Selecionar uma pessoa em risco de isquemia não-miocardial poderia incluir uma determinação dos indicadores utilizados para avaliar o risco de isquemia do miocárdio. Entretanto, outros fatores podem indicar um risco de isquemia/reperfusão em outros tecidos. Por exemplo, pacientes de cirurgia freqüentemente experimentam isquemia relacionada à cirurgia. Assim, indivíduos programados para cirurgia poderiam ser considerados em risco de um evento isquêmico. Os seguintes fatores de risco

de derrame (ou um subconjunto destes fatores de risco) demonstrariam o risco de um indivíduo de uma isquemia de tecido cerebral: hipertensão, fumo, estenose da artéria carótida, inatividade física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, doença da artéria coronária, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio anterior, disfunção ventricular esquerda com trombose mural e estenose mitral. Ingall, "Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention," *Postgrad. Med.*, 107(6):34-50 (2000). Além disso, complicações de diarreia infecciosa não tratada em idosos podem incluir isquemia do miocárdio, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie e Brandt, "Infectious diarrhea in the elderly," *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 30(3):625-635 (2001). Alternativamente, indivíduos poderiam ser selecionado com base em fatores de risco para isquemia intestinal, renal ou doença do fígado. Por exemplo, o tratamento seria iniciado em indivíduos idosos com riscos de episódios hipotensivos (como perda de sangue cirúrgica). Assim, indivíduos apresentando tal indicação seriam considerados em risco de um evento isquêmico. É também abrangido um método para administrar um composto doador de nitroxil da invenção em um indivíduo que possui qualquer uma ou mais das condições aqui listadas, como diabetes mellitus ou hipertensão. Outras condições que podem resultar em isquemia como má formação arteriovenosa cerebral seriam consideradas como demonstrando risco de um evento isquêmico.

O método de administração de nitroxil em órgãos a serem transplantados inclui administração de nitroxil antes

da remoção do órgão do doador, por exemplo, através de cânulas de perfusão utilizadas no processo de remoção do órgão. Se o doador do órgão é um doador vivo, por exemplo, um doador de rim, o doador de nitroxil pode ser administrado no doador do órgão conforme descrito para um indivíduo em risco de um evento isquêmico. Em outros casos, o doador de nitroxil pode ser administrado armazenando-se o órgão em uma solução compreendendo o doador de nitroxil. Por exemplo, o doador de nitroxil pode ser incluído na solução de preservação do órgão, como na solução "UW" da Universidade de Wisconsin, que é uma solução compreendendo amido de hidroxietil substancialmente livre de etileno glicol, etilenoclorohidrina e acetona (ver Patente U. S. de número 4.798.824).

Composição Farmacêutica, Formas de Dosagem e Regimes de Tratamento

Estão também incluídas composições farmacêuticamente aceitáveis compreendendo um composto da invenção ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e qualquer dos métodos pode empregar os compostos da invenção como uma composição farmacêuticamente aceitável. Uma composição farmacêuticamente aceitável inclui um ou mais compostos da invenção juntos a um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Os compostos ou composições podem ser preparados como qualquer forma de dosagem disponível. Formas de dosagem

unitárias são também pretendidas, o que inclui unidades distintas do composto ou composição, como cápsulas, saches ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do composto; como um pó ou grânulos; como
5 uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou líquido não aquoso; como uma emulsão líquida de água em óleo ou uma emulsão líquida de água em óleo, ou acumulada em lipossomos e como um comprimido grande, etc.

Um comprimido contendo o composto ou composição pode
10 ser produzido por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos feitos por compressão podem ser preparados comprimindo-se em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, como um pó ou grânulos opcionalmente misturados com
15 um ligante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente de superfície ativa ou dispersão. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem, em uma máquina adequada, uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos opcionalmente podem
20 ser revestidos ou ranhurados e podem ser formulados de forma a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo do mesmo. Métodos para formular tais composições de liberação lenta ou controlada de ingredientes farmacêuticamente ativos, como aqueles desta e
25 outros compostos conhecidos na técnica, são conhecidos na técnica e descritos em diversas Patentes U.S. emitidas, algumas das incluem, mas sem limitação, as Patentes U. S. de número 4.369.174 e 4.842.866, e referências aqui citadas. Revestimentos podem ser utilizados para distribuir
30 os compostos nos intestinos (ver, por exemplo, Patentes U.

S. de número 6.638.534 e 5.217.720 e 6.569.457, e referências aqui citadas). Um trabalhador habilitado reconhecerá que, em adição aos comprimidos, outras formas de dosagem podem ser formuladas para fornecer liberação
5 lenta ou controlada do ingrediente ativo. Tais formas de dosagem incluem, mas não estão limitadas a, cápsulas, granulações e cápsulas gelatinosas.

As formulações adequadas para administração tópica incluem losangos compreendendo o composto ativo em uma base
10 com sabor, freqüentemente sacarose e acácia ou tragacanto; e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

Composições adequadas para administração parenteral, incluem soluções para injeção estéreis aquosas e não
15 aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões aquosas e não aquosas que podem incluir agentes em suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser
20 apresentadas em recipientes de dose unitária ou doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos lacrados, e podem ser armazenadas em condição liofilizada, exigindo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso.

25 Soluções de injeção extemporâneas e suspensões podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

A administração dos compostos ou composições em um indivíduo pode envolver exposição sistêmica ou pode ser
30 administração local, como quando um composto ou composição

deve ser administrado no local de interesse. Várias técnicas podem ser utilizadas para fornecer ao indivíduo composições no local de interesse, como por via de injeção, uso de cateteres, trocates, projéteis, gel plurônico, hastes, polímeros de liberação de droga prolongada ou outros dispositivos que fornecem acesso interno. Onde um órgão ou tecido está acessível devido à remoção do paciente, tal órgão ou tecido pode ser lavado em um meio contendo as composições em questão, as composições em questão podem ser "pintadas" no órgão ou podem ser aplicadas de qualquer outra forma conveniente. Os métodos da invenção abrangem administração do compostos em um órgão a ser doado (como para prevenir dano por isquemia/reperfusão). Desta forma, órgãos que são removidos de um indivíduo para transplante em outro indivíduo, podem ser banhados em um meio contendo ou de outra forma expostos a um composto ou composição conforme aqui descrito.

Os compostos da invenção, como aqueles das fórmulas aqui mencionadas, podem ser administrados em qualquer quantidade de dosagem adequada, que podem incluir níveis de dosagem de cerca de 0,0001 a 4,0 gramas uma vez ao dia (ou múltiplas doses ao dia em doses divididas) para adultos. Assim, em certas modalidades desta invenção, um composto aqui é administrado a uma dosagem de qualquer faixa de dosagem na qual a extremidade inferior da faixa seja qualquer quantidade entre 0,1 mg/dia e 400 mg/dia e a extremidade superior da faixa seja qualquer quantidade entre 1 mg/dia a 4.000 mg/dia (por exemplo, 5 mg/dia e 100 mg/dia, 150 mg/dia e 500 mg/dia). Em outras modalidades, um composto aqui descrito é administrado a uma dosagem de

qualquer faixa de dosagem na qual a extremidade inferior da faixa seja qualquer quantidade entre 0,1 mg/kg/dia e 90 mg/kg/dia e a extremidade superior da faixa seja qualquer quantidade entre 1 mg/kg/dia a 32.100 mg/kg/dia (por exemplo, 0,5 mg/kg/dia e 2 mg/kg/dia, 5 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia). O intervalo de dosagem pode ser ajustado de acordo com as necessidades do indivíduo. Para intervalos mais longos de administração, formulações de liberação estendida ou depósito podem ser utilizadas. A dosagem pode ser proporcional à administração intravenosa. Por exemplo, o composto pode ser administrado como uma composição farmacêutica que é receptiva a administração intravenosa, em uma quantidade entre cerca 0,01 µg/kg/min a cerca de 100 µg/kg/min ou entre cerca de 0,05 µg/kg/min a cerca de 95 µg/kg/min ou entre cerca de 0,1 µg/kg/min a cerca de 90 µg/kg/min ou entre cerca de 1,0 µg/kg/min a cerca de 80 µg/kg/min ou entre cerca de 10,0 µg/kg/min a cerca de 70 µg/kg/min ou entre cerca de 20 µg/kg/min a cerca de 60 µg/kg/min ou entre cerca de 30 µg/kg/min a cerca de 50 µg/kg/min ou entre cerca de 0,01 µg/kg/min a cerca de 1,0 µg/kg/min ou entre cerca de 0,01 µg/kg/min a cerca de 10 µg/kg/min ou entre cerca de 0,1 µg/kg/min a cerca de 1,0 µg/kg/min ou entre cerca de 0,1 µg/kg/min a cerca de 10 µg/kg/min ou entre cerca de 1,0 µg/kg/min a cerca de 5 µg/kg/min ou entre cerca de 70 µg/kg/min a cerca de 100 µg/kg/min ou entre cerca de 80 µg/kg/min a cerca de 90 µg/kg/min. Em uma variação, o composto pe administrado em um indivíduo, como em uma composição farmacêutica que é receptiva a administração intravenosa, em uma quantidade de pelo menos cerca de 0,01 µg/kg/min ou pelo menos cerca de

0,05 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 0,1 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 0,15 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 0,25 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 0,5 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 1,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 1,5 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 5,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 10,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 20,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 30,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 40,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 50,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 60,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 70,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 80,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 90,0 µg/kg/min ou pelo menos cerca de 100,0 µg/kg/min ou mais. Em outra variação, o composto é administrado em um indivíduo, tal como em uma composição farmacêutica que é receptiva a administração intravenosa, em uma quantidade inferior a cerca de 100,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 90,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 80,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 80,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 70,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 60,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 50,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 40,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 30,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 20,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 10,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 5,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 2,5 µg/kg/min ou inferior a cerca de 1,0 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,5 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,05 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,15 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,1 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,05 µg/kg/min ou inferior a cerca de 0,01 µg/kg/min.

A invenção ainda fornece kits compreendendo um ou mais compostos conforme aqui descrito. Os kits podem empregar

qualquer um dos compostos aqui divulgados e instruções para uso. O composto pode ser formulado de qualquer forma aceitável. Os kits podem ser utilizados para qualquer um ou mais dos usos aqui descritos e, desta forma, podem conter
5 instruções para qualquer um ou mais dos usos declarados (por exemplo, tratar e/ou prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou dano por isquemia/reperfusão).

Os kits geralmente compreendem embalagem adequada. Os
10 kits podem compreender um ou mais recipientes compreendendo qualquer composto aqui descrito. Cada componente (se há mais de um componente) pode ser embalado em recipientes separados ou alguns componentes podem ser combinados em um recipiente onde reatividade cruzada e o prazo de estocagem
15 permitirem.

Os kits podem, opcionalmente, incluir um conjunto de instruções, geralmente instruções escritas, embora meios de armazenamento eletrônicos (por exemplo, disquetes magnéticos ou discos óticos) contendo instruções são também
20 aceitáveis, relacionando o uso dos componente(s) dos métodos da presente invenção (por exemplo, tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de doença cardíaca ou dano por isquemia/reperfusão). As instruções incluídas com o kit geralmente incluem informação quanto
25 aos componentes e sua administração a um indivíduo.

Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar várias modalidades da invenção e não pretendem limitar a invenção de qualquer maneira.

EXEMPLOS

30 Nos exemplos que seguem, todas as análises por HPLC

foram executadas utilizando-se um sistema automático de alimentação CTC PAL HTS com um detector UV Waters 2487° M alimentado por uma bomba binária Agilent G1312. O método e coluna a seguir foram utilizados para determinar o tempo de retenção (TR) 0 a 100% B [MeCN: H₂O: 0,2% HCO₂H], 2,5 de gradiente mínimo, 0,5 de retenção mínima, 215nm, Atlantis dC18 2,1 x 50 mm, 5 µm.

Todas as NMR foram registradas em um espectrômetro AVANCE de 400 MHz Bruke operando à temperatura de prova ambiente utilizando um "lock" interno de deutério. Mudanças químicas foram relatadas em partes por Milão (ppm) em baixa frequência relativa a tetrametilsilano (TMS). Abreviações padrões são usadas por todo o texto (s = *singlet*; br. s = *singlet amplo*; d = *doublet*; dd = *doublet of doublets*; t = *triplet*; q = *quartet*; quin = *quintet*; m = *multiplet*). Constantes de ligação são reportadas em Hertz (Hz).

Todas as reações em microondas foram executadas usando-se um sistema explorador CEM seguindo-se métodos padrões.

Exemplo 1 - Preparação de Compostos de Acordo com a Síntese Geral do Esquema A

A preparação de 2-bromo-N-hidroxibenzeno-sulfonamida está detalhada abaixo como exemplo representativo do método sintético exemplificado no Esquema A.

A uma solução de hidrocloreto de hidroxilamina (0,82 g, 0,012 mmol) em água (1,2 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (1,6 g, 0,012 mol) em água (1,8 mL) gota a gota mantendo-se uma temperatura de reação interna entre 5°C e 15°C. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos, depois dos quais THF (6 mL) e MeOH (1,5 mL)

foram adicionados. Cloreto de 2-bromobenzeno sulfonila (1,51g, 0,006mol) foi adicionado em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C, e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até consumo completo do cloreto de sulfonila, o qual foi observado por TLC. A suspensão resultante é concentrada para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 100 mL). A porção orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer a *N*-hidroxisulfonamida bruta. Purificação foi alcançada por cromatografia em sílica gel eluindo-se com hexano: éter (1:1 v:v) para fornecer o composto de origem como um sólido branco (0,30g, 20% de rendimento) ⁸H (400 MHz, DMSO) 9,81-9,84 (1H, m), 9,78-9,81 (1H, m), 7,99 (1H, dd, 7,7, 1,8Hz), 7,86 (1H, dd, 7,6, 1,5Hz), 7,55-7,64 (2H, m); TR = 1,44 minérios.

Usando-se as condições experimentais relatadas acima e os materiais iniciais apropriados, que estão ou comercialmente disponíveis ou foram sintetizados usando-se metodologia padrão, os seguintes compostos foram preparados:

Nome sistemático	¹ -H NMR	TR
2,6-Dicloro- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 3,0Hz), 9,77 (1H, d, 2,9Hz), 7,59-7,69 (3H, m)	1,52
4-Bromo- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,70-9,72 (1H, m), 9,67-9,69 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m)	1,56

3-Bromo- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,75 (1H, d, 8,1Hz), 9,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, 8,1Hz), 7,95 (1H, t, 1,7Hz), 7,84 (1H, d, 7,8Hz), 7,60 (1H, t, 7,9Hz)	1,57
2-Bromo-4-fluoro- <i>N</i> - hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,86 (1H, d, 2,7Hz), 9,81 (1H, d, 2,9Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9, 6,0Hz), 7,88 (1H, dd, 8,6, 2,4Hz), 7,52 (1H, td, 8,6, 2,4Hz)	1,52
2,5-Di- trifluorometil- <i>N</i> - hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,49 (1H, br, s), 10,18 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,25-8,33 (2H, m)	1,88
Tiofeno-2- <i>N</i> - hidroxisulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,77 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,02 (1H, dd, 4,9, 1,2Hz), 7,65 (1H, d, 3,7Hz), 7,23 (1H, dd, 4,6, 3,9Hz)	0,99
4-Bromo-tiofeno-3- <i>N</i> - hidroxisulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 3,2Hz), 9,80-9,82 (1H, m), 8,06 (1H, d, 5,1Hz), 7,30 (1H, d, 5,1Hz)	1,32
2-Cloro-4-fluoro- <i>N</i> - hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 2,9Hz), 9,80 (1H, d, 2,9Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9, 6,0Hz), 7,73 (1H, dd, 8,8, 2,7Hz), 7,47 (1H, td, 8,5, 2,6Hz)	1,46

2,3-Dicloro- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,01 (1H, d, 2,7Hz), 9,87 (1H, d, 2,7Hz), 7,98 (1H, d, 7,8Hz), 7,97 (1H, s), 7,60 (1H, t, 8,1Hz)	1,63
2-Cloro-4-bromo- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,90 (1H, s), 9,83 (1H, s), 8,01 (1H, d, 2,0Hz), 7,86-7,91 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m)	1,70
Tiofeno-3 <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,60 (1H, d, 3,2Hz), 9,53 (1H, d, 3,2Hz), 8,24 (1H, dd, 2,8, 1,1Hz), 7,75 (1H, dd, 5,0, 3,1Hz), 7,36 (1H, dd, 5,1, 1,2Hz)	0,90
2-Nitro-4-trifluorometil- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,46 (1H, d, 1,7Hz), 10,17 (1H, d, 2,3Hz), 8,60 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,26 (1 H, d, 8,2Hz)	1,80
3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,89 (1H, d, 3,0 Hz), 9,88 (1H, d, 3,0 Hz), 7,76 (2H, t, 6,7Hz)	1,58
2-iodo- <i>N</i> -hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,78 (1H, d, 2,8Hz), 9,72 (1H, d, 2,9Hz), 8,15 (1H, dd, 7,8, 0,9Hz), 7,96 (1H, dd, 8,0, 1,5Hz), 7,61 (1H, dd, 15,4, 0,9Hz), 7,33 (1H, td, 7,6, 1,5Hz)	1,50

4-fenil-5-trifluorometil-tiofeno-3-N-hidroxisulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,70 (1H, s), 9,58 (1H, br, s), 8,60 (1H, s), 7,37-7,44 (3H, m), 7,31-7,33 (2H, m)	2,00
1,3-Di-N-hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,88 (2H, br, s), 9,81 (2H, s), 8,28 (1H, t, 1,7Hz), 8,14 (2H, dd, 7,8, 1,8Hz), 7,90 (1H, t, 7,9Hz)	1,03
2,5-Di-fluoro-N-hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,91 (2H, s), 7,77 (1H, tt, 8,5, 6,1Hz), 7,31 (2H, t, 8,9Hz)	1,18
N-Hidroxi-2-metanossulfonil-benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,12 (1H, d, 3,5Hz), 8,96 (1H, d, 3,5Hz), 8,25-8,27 (1H, m), 8,16-8,21 (1H, m), 7,99-8,04 (2H, m), 3,47 (3H, s)	1,31
2,4-Di-bromo-N-hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,93 (1H, d, 2,9Hz), 9,84 (1H, d, 2,9Hz), 8,16 (1H, d, 1,5Hz), 7,88 (1H, s), 7,87 (1H, d, 1,7Hz)	1,76
2-Cloro-4-trifluorometil-N-hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,13 (1H, d, 2,9Hz), 9,94 (1H, d, 2,7Hz), 8,15 (1H, d, 1,0Hz), 8,19 (1H, d, 8,3Hz), 7,99 (1H, dd, 8,4, 1,1 Hz)	1,81
2,4,6-Tri-isopropil-N-hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,34 (1H, d, 3,0Hz), 9,28 (1H, d, 2,9Hz), 7,24 (2H, s), 4,05-4,19 (2H, sept, 6,8Hz), 2,87-2,97 (1H, sept, 6,9Hz), 1,20 (18H, t, 6,9Hz)	2,30

3,5-Dimetil- isoxazol-4- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,80 (1H, d, 3,2Hz), 9,64 (1H, d, 3,2Hz), 2,60 (3H, s), 2,34 (3 H, s)	1,16
2,4-Di-fluoro- <i>N</i> - hidroxi benzeno sulfonamida	δ_H (400 MHz, DMSO) 9,81 (1H, d, 2,9Hz), 9,77 (1H, d, 2,9Hz), 7,88 (1H, td, 8,6, 6,4Hz), 7,56 (1H, ddd, 10,3, 9,4, 2,6Hz), 7,33 (1H, td, 7,7, 1,7Hz)	1,28
4-Bromo-2,5-dicloro- tiofeno-3- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 2,4Hz), 9,86 (1H,d, 2,7Hz)	1,79
Quinolina-8- <i>N</i> - hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,83 (1H, d, 3,7Hz), 9,21 (1H, d, 3,7Hz), 9,09 (1H, dd, 4,4, 1,7Hz), 8,60 (1H, dd, 8,3, 1,7Hz), 8,39 (1H, s), 8,39 (1H, dd, 16,4, 1,2Hz), 7,83 (1H, d, 7,8Hz), 7,76 (1H, dd, 8,4, 4,3Hz)	1,34
5-Metil- benzo[b]tiofeno-2- <i>N</i> - hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,90 (1H, d, 3,2Hz), 9,86 (1H, d, 3,1Hz), 7,97-8,01 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,39 (1H, dd, 8,6, 1,5Hz), 2,44 (3H, s)	1,81

Benzofurano-2- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 10,25 (1H, d, 2,8Hz), 9,87 (1H, d, 2,8Hz), 7,84 (1H, d, 7,8Hz), 7,72 (1H, d, 0,8Hz), 7,75 (1H, d, 8,5Hz), 7,56 (1H, ddd, 8,4, 7,2, 1,3Hz), 7,42 (1H, dd, 15,1,0,6Hz)	1,58
1-Metil-1H-pirazol-3- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,61 (1H, d, 3,2Hz), 9,49 (1H, d, 1,0Hz), 7,89 (1H, d, 2,2Hz), 6,68 (1H, d, 2,2Hz), 3,94 (3H, s)	0,47
4-Fluoro-naftaleno-1- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,87 (1H, d, 2,9Hz), 9,64 (1H, d, 2,9Hz), 8,75 (1H, d, 8,3Hz), 8,19-8,25 (2H, m), 7,81 (2H, ddd, 12,0, 8,3, 1,2Hz), 7,56 (1H, dd, 10,0, 8,3Hz)	1,72
3-Bromo-tiofeno-2- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,83-9,86 (1H, m), 9,81-9,83 (1H, m), 8,05 (1H, d, 5,1Hz), 7,30 (1H, d, 5,1Hz)	1,32
Propano-2- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,44 (1H, d, 2,2Hz), 9,24 (1H, s), 3,39-3,50 (1H, sept, 6,9Hz), 1,25 (6H, d, 6,9Hz)	
Metil- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,56 (1H, d, 3,4Hz), 9,03 (1H, d, 3,4Hz), 2,92 (3H, s)	

Bifenil-2- <i>N</i> -hidroxi sulfonamida	δ_H (400MHz, DMSO) 9,63 (1H, br, s,), 9,51 (1H, s), 8,00 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 7,67 (1H, dd, 7,5, 1,3Hz), 7,62 (1H, dd, 7,7, 1,3Hz), 7,34-7,41 (6H, m)	1,74
---	--	------

O seguinte procedimento, que pode envolver modificações à reação representativa acima, foi usado na preparação dos seguintes compostos (1-10):

2-fluoro-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (d, 1H), 9,73 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44 (m, 2H); mp 127-129°C

2-cloro-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (2). ^1HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7, (m, 1H); mp 152-155°C com decomposição.

10 2-bromo-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H); mp 156-159°C com decomposição.

2-(trifluorometil)-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (4). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (d, 1H), 9,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,87 (t, 1H); mp 15 124-127°C com decomposição.

Ácido 5-clorotiofeno-2-sulfohidroxânico (5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (bps, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (d, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 136,0, 135,5, 133,4, 127,9; mp 20 94-95°C com decomposição.

Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfohidroxânico (6). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 2H), 7,30 (s, 1H); $^{13}CNMR$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 133,3, 131,7, 127,1, 126,0; mp 118-122°C com decomposição.

4-fluoro-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (7). NMR
previamente reportado.

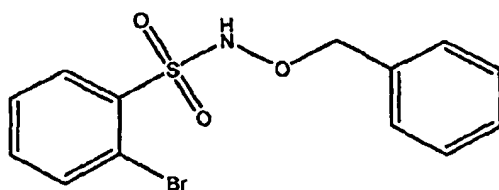
4-(trifluorometil)-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (8).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H),
5 8,05 (m, 4H); mp 117-121°C com decomposição.

4-ciano- *N*-hidroxibenzenossulfonamida (9). ¹H NMR (400
MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 8,12 (d, 2H),
8,00 (d, 2H); mp 151-155°C com decomposição.

4-nitro-*N*-hidroxibenzenossulfonamida (10). NMR
10 previamente reportado.

60 mmol (2 eq.) de hidrocloreto de hidroxilamina foram
dissolvidos em 12 mL de água e resfriados a 0°C em um banho
de gelo. Uma solução de 60 mmol (2 eq.) de carbonato de
potássio em 18 mL de água foi adicionado gota a gota com
15 agitação. A solução foi agitada por 15 minutos, em cujo
tempo foram sequencialmente adicionados 25 mL de metanol e
75 mL de tetrahidrofurano. Uma solução de 30 mmol (1 eq.)
de cloreto de sulfonila em 10 mL de tetrahidrofurano foi
adicionada gota a gota, e a solução resultante foi deixada
20 a aquecer até temperatura ambiente com agitação por 2 a 3
horas. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e
100 de água foram adicionados. A solução aquosa foi
acidificada a um pH de aproximadamente 3 com ácido
hidroclórico aquoso 1N, e extraída com éter dietílico (2 x
25 100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de
magnésio e evaporada para render em todos os casos sólidos
cristalinos com pureza suficiente (de 25 a 50% de
rendimento).

Exemplo 2 - Preparação de Compostos de Acordo com a
30 Síntese Geral do Esquema B



A preparação de *N*-benziloxi-2-bromo-benzenossulfonamida está detalhada abaixo como exemplo representativo do método sintético exemplificado no Esquema B.

5 A uma suspensão de hidrocloreto de *O*-benzilhidroxilamina (3,75g, 23,48 mmol) em MeOH (3 mL) e água (3,6 mL) foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (3,24g, 23,48mmol) em água (3,6 mL), mantendo-se uma temperatura reacional interna abaixo de 10°C. A mistura

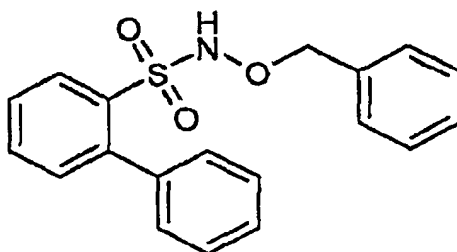
10 reacional foi agitada por 5 minutos, depois dos quais THF (12 mL) e cloreto de 2-bromobenzeno sulfonila (3 g, 11,74 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até o completo consumo do cloreto de sulfonila que foi observado por TLC. A suspensão resultante

15 foi concentrada a vácuo para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 100 mL). A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo bruto. A purificação foi alcançada por trituração do

20 sólido em heptano, seguida por filtração e também lavagem do sólido com heptano, para fornecer o composto esperado como um sólido branco (3,62 g, 90% de rendimento). δ_H (400MHz, DMSO) 10,83 (1H, s), 8,04 (1H, d, 1,7Hz), 8,02 (1H, d, 1,9Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 7,30-7,36 (5H, m), 4,87

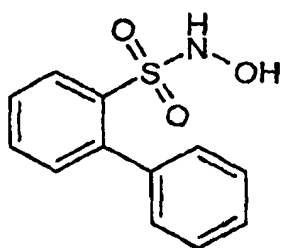
25 (1H, s); T_R = 2,15.

N-benziloxi-2-bromo-benzenossulfonamida pode ser também derivatizada conforme detalhado na síntese de *N*-benziloxi-2-fenil-benzenossulfonamida



Um frasco de microondas foi carregado sucessivamente
 5 com *N*-benziloxi-2-bromo-benzenossulfonamida (0,2 g, 0,58 mmol), ácido benzenoborônico (0,11 g, 0,88 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,06 mmol), THF (3 mL), então uma solução de carbonato de potássio em água (2 N, 1,5 mL). A mistura foi aquecida no microondas a 130°C por 15 minutos
 10 (5 minutos de tempo de aumento, potência = 150 W). A mistura de reação foi então diluída com acetato de etila (20 mL) e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A mistura crua foi então
 15 purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com heptano: acetato de etila (9:1 v:v) para fornecer o composto alvo como um óleo incolor (0,12 g, 60% de rendimento). δ_H (400MHz, DMSO) 10,61 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 7,77 (1H, td, 7,3, 1,5Hz), 7,69 (1H, td, 7,5, 1,4Hz), 7,40-7,46 (9H, m), 7,33-7,35 (2H, m), 4,82
 20 (2H, s). T_R = 1,74 minuto.

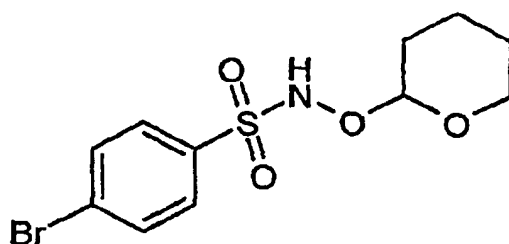
A *N*-benziloxi-2-fenil-benzenossulfonamida pode ser desprotegida à *N*-hidroxissulfonamida correspondente conforme detalhado abaixo:



Adicionou-se a uma suspensão de *N*-benziloxi-2-fenilbenzenosulfonamida (1,39 g, 4,1 mmol) em EtOH (20 mL) com paládio em carvão a 10% (0,14 g). A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura e pressão atmosférica ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de papel de microfibras de vidro. O filtrado resultante foi concentrado em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com heptano: acetato de etila (gradiente de 9:1 a 8:2 v:v) para fornecer o composto alvo como um sólido branco (0,24g, 22% de rendimento). δ_H (400MHz, DMSO) 9,68 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8, 1,2Hz), 7,74 (1H, td, 7,3, 1,5Hz), 7,67 (1H, td, 7,6, 1,3 Hz), 7,40-7,46 (6H, m).

Exemplo 3. Preparação de Compostos de Acordo com a Síntese Geral do Esquema C.

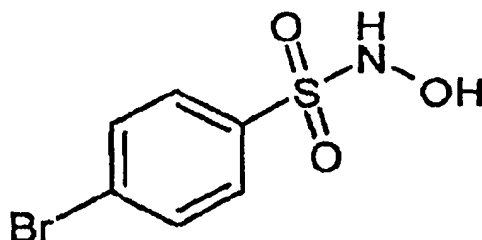
A preparação de 4-bromo-*N*-(tetrahidropirano-2-iloxi)benzenosulfonamida



é detalhada abaixo como um exemplo representativo do método sintético exemplificado no Esquema C.

Adicionou-se a uma solução de O-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)hidroxilamina (1,83 g, 15,56 mmol) em água (1,6 mL) a 0°C, uma solução de carbonato de potássio (1,1 g, 7,83 mmol) em água (2,4 mL) gota a gota, mantendo-se uma temperatura de reação interna abaixo de 10°C. Após 15 minutos, MeOH (2 mL) e THF (8 mL) foram adicionados gota a gota, seguido por cloreto de 4-bromobenzeno sulfonila (2 g, 7,83 mmol) porção a porção. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por TLC. A suspensão resultante foi concentrada para remoção de quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com dietiléter (3 x 100 mL). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo para produzir o composto alvo cru. A purificação foi atingida por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um heptano: acetato de etila (gradiente de 9:1 a 7:3 v:v) para fornecer o composto alvo como um sólido branco (2,1g, 80% de rendimento). δ_H (400MHz, DMSO) 10,53 (1H, s), 7,86-7,90 (2H, m), 7,75-7,79 (2H, m), 4,94 (1H, t, 2,93Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m). 1,59-1,68 (1H, m), 1,39-1,52 (5H, m); T_R = 2,03 minutos.

A 4-bromo-N-(tetrahidropirano-2-iloxi)-benzenosulfonamida foi ainda modificada para bifenil-2-N-hidroxisulfonamida conforme detalhado abaixo:



A uma solução de 4-bromo-*N*-(tetrahidropirano-2-iloxi)-benzenosulfonamida (0,1 g, 0,3 mmol) em MeOH (2 mL), adicoinou-se resina de ácido tósico MP (91 mg, carga de 3,3 mmol/g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até
 5 que o consumo completo do material inicial fosse observado por LC. A resina foi então filtrada e lavada com MeOH (2 x 5 mL). O filtrado resultante foi concentrado em vácuo para fornecer o composto lavo como um óleo incolor (0,08 g, 100% de rendimento). δ_H (400MHz, DMSO) 9,70 (1H, d, 3,2Hz), 9,67
 10 (1H, d, 3,4Hz), 7,84 - 7,88 (2 H, m), 7,73 - 7,77 (2 H, m); T_R = 1,60 minutos.

Exemplo 4. Cinética de Liberação de HNO

As taxas de decomposição dos compostos podem ser determinadas por espectroscopia UV-Vis.

15 A decomposição dos compostos 1 a 4 e 6 do Exemplo 1 foi monitorada por espectroscopia UV-Vis em Tampão PBS 0,1 M a pH 7,4 e 37°C. O comportamento espectral foi isosbético e o período de tempo serviu bem a um único exponencial. A taxa de decomposição é aumentada em soluções aeradas se
 20 comparadas a soluções saturadas com argônio devido à introdução de uma rota de decomposição dependente de oxigênio que, para a *N*-hidroxibenzenosulfonamida (PA) de origem, mostrou liberar NO (Bonner, F.T.; Ko., Y., *Inorg. Chem.* 1992, 31, 2514-2519). A cinética de decomposição para
 25 os compostos 5, 7 a 10 do Exemplo 1 não são de primeira ordem e assim apenas meias-vidas aproximadas são relatadas. Compostos com mais de um número em uma única coluna na tabela abaixo indica os resultados de dois experimentos para o mesmo composto.

Composto	$t_{1/2}$ (Ar) (mm)	$t_{1/2}$ (ar) (min)	k_{O_2}/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	

Exemplo 5. Produção de HNO através de Quantificação de N_2O

As taxas de produção de HNO dos compostos podem ser determinadas por espectroscopia UV-Vis.

- 5 Óxido nitroso é produzido através da dimerização e desidratação de HNO e é o marcador mais comum para produção de 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). HNO, entretanto, pode também ser
- 10 parcialmente resfriado por oxigênio para render um produto que não produz N_2O (Ver, (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T., *J. Enzyme Inhibition* 1998, 13, 267-284 e (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3677-3687).
- 15 Utilizando-se sal de Angeli (AS) como um padrão de

desempenho, as quantidades relativas de N_2O liberadas dos compostos 2 a 4 do Exemplo 1 foram examinadas através de análise de análise de "headspace" de GC. Os resultados, mostrados na Figura 1, mostram que as quantidades de N_2O liberadas dos compostos 2 a 4 são comparáveis à quantidade liberada do AS tanto sob argônio quanto sob ar.

A capacidade de compostos doarem nitroxil a pH 7,4 em tampão de PBS a 37°C foi avaliada. Em particular, os compostos das Tabelas 1 a 3 e certos compostos da Tabela 4 foram testados e sua capacidade de doação de nitroxil a pH 7,4 em tampão de PBS a 37°C foi avaliada. Os compostos testados, com exceção da 2-fenil-N-hidroxilbenzenosulfonamida, todos produziram níveis detectáveis de N_2O , indicando sua capacidade de doar nitroxil. A 2-fenil-N-hidroxilbenzenosulfonamida pode ser novamente testada para confirmar se a mesma é um doador de nitroxil.

Exemplo 6. Uso de um modelo *in vitro* para determinar a capacidade de compostos da invenção em tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição responsiva a tratamento com nitroxil.

a. Doenças ou condições cardiovasculares.

Modelos *in vitro* de doença cardiovascular podem também ser utilizados para determinar a capacidade de qualquer um dos compostos aqui descritos em tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição cardiovascular em um indivíduo. Um modelo *in vitro* exemplar de doença cardíaca é descrito abaixo.

Modelos *in vitro* poderiam ser utilizados para se procurar por propriedades de vasorelaxamento nos compostos.

A tensão isométrica em segmento de anel aórtico torácico em rato isolado pode ser medida conforme descrita anteriormente por 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. Após o sacrifício, os segmentos de anel aórtico são excisados e limpos de gordura e tecido aderente. Os vasos são então cortados em segmentos de anéis individuais (2 a 3 mm de largura) e suspensos em um transdutor de deslocamento de força em um banho de tecido. Os segmentos de anel são lavados a 37°C em uma solução de Krebs-Henseleit (K-H) tamponada com bicarbonato da seguinte composição (mM): NaCl 118; KCl 4,6; NaHCO₃ 27,2; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,75; Na₂EDTA 0,03; e glicose 11,1 e borrifado continuamente com 21% O₂/5% CO₂/74% N₂. Uma carga passiva de 2 g é aplicada a todos os segmentos de anel e é mantida a este nível por todo o experimento. No início de cada experimento, segmentos de anel tratados com indometacina são despolarizados com KCl (70 nM) para determinar a capacidade contrátil máxima do vaso. Os anéis são então lavados extensivamente e deixados para equilibrar. Para experimentos subsequentes, os vasos são contraídos abem sua capacidade submáxima (50% de resposta de KCl) com felilefrina (PE, 3 x 10⁻⁸ a 10⁻⁷) e L-NMMA, 0,1 mM, é também adicionado para inibir produção de eNOS e de NO endógena. Após o desenvolvimento da tensão ter atingido um platô, os compostos doadores de nitroxil são adicionados de forma cumulativa ao banho do vaso e os efeitos na tensão são monitorados.

Modelos *in vitro* podem ser utilizados para determinar

os efeitos de compostos doadores de nitroxil em mudanças na força desenvolvida e cálcio intracelular em músculos cardíacos. A força desenvolvida e cálcio intracelular podem ser medidos em trabéculas de rato, de normal a doente (isto é, ratos com insuficiência ou hipertrofia cardíaca congestiva), conforme descrito anteriormente (Gao, W.D., Atar D., Backx P.H., Marban E. *Circ Res.* 1995;76:1036-1048). Ratos (Sprague-Dawley, 250 a 300g) são utilizados nestes experimentos. Os ratos são anestesiados com pentobarbital (100 mg/kg) através de injeção intraabdominal, o coração é exposto por esternotomia mediana, rapidamente excisado e colocado em uma placa de dissecação. A aorta é canulada e o coração sofre uma perfusão retrógrada (aprox. 15 mM/min) com dessecação equilibrada com solução de Krebs-Henseleit (H-K) com 95% de O₂ e 5% de CO₂. A solução de K-H de dissecação é composta de (mM): NaCl 120, NaHCO₃ 20, KCl 5, MgCl 1,2, glicose 10, CaCl₂ 0,5, e 2,3-butanodionamonoximina (BDM) 20, pH 7,35 a 7,45 à temperatura ambiente (21 a 22°C). Trabéculas do ventrículo direito do coração são dissecadas e montadas entre um transdutor de força e um braço de motor e são superfundidas com solução de K-H normal (KCl, 5 mM) a uma taxa de ~10 mL/min e estimuladas a 0,5 Hz. As dimensões dos músculos são medidas com um retículo de calibração no ocular do microscópio de dissecação (x 40, resolução de ~10 µm).

A força é medida usando-se um sistema transdutor de força e é expressa em mN/mm² de área de seção transversal. O comprimento do sarcômero é medido por difração a laser. O comprimento do sarcômero em repouso é ajustada a 2,20-2,30

µm em todos os experimentos.

O cálcio intracelular é medido usando-se a forma livre de ácido de fura-2, conforme descrito em estudos prévios (Gao e outros 1994; Backx e outros, 1995; Gao e outros, 1998). Sal de potássio Fura-2 é microinjetado iontoforéticamente em uma célula e deixado espalhar por todo o músculo (através de junções de espaços). A ponta do eletrodo (aprox. 0,2 nm em diâmetro) é preenchida com sal fura-2 (1 mM) e o restante dos eletrodos foi preenchido com KCl 150 mM. Após uma empalação bem sucedida em uma célula superficial em músculo não estimulado, uma corrente hiperpolarizante de 5 a 10 nA é passada continuamente por ~15 min. A epifluorescência de Fura-2 é medida excitando-se a 380 e 340 nm. Luz fluorescente é coletada a 510 nm por um tubo fotomultiplicador. A saída do fotomultiplicador é coletada e digitalizada. Rianodina (1,0 µM) é usada para permitir a ativação do estado estável. Após 15 minutos de exposição à rianodina, níveis diferentes de tetanizações são induzidos rapidamente (~4 a 8 segundos) estimulando-se os músculos a 10 Hz em cálcio extracelular variado (0,5-20 mM). Todos os experimentos foram executados à temperatura ambiente (20-22°C).

b. Doenças ou condições que causam isquemia/reperfusão

Modelos *in vitro* podem também ser utilizados para determinar a capacidade de qualquer um dos compostos aqui descritos em tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição que causa isquemia/reperfusão em um indivíduo.

Exemplo 7- Uso de um modelo *in vivo* e/ou *ex vivo* para determinar a capacidade de compostos da invenção em tratar,

prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição responsiva à terapia com nitroxil.

a. Doenças ou condições cardiovasculares.

Modelos *in vivo* de doença cardiovascular podem também ser utilizados para determinar a capacidade de qualquer um dos compostos aqui descritos em tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição cardiovascular em um indivíduo. Um modelo animal exemplar de doença cardíaca é descrito abaixo.

Efeitos cardiovasculares *in vivo* obtidos com um composto doador de nitroxil podem ser avaliados em um cachorro de controle (normal). O estudo é conduzido em cachorro mestiço (macho) adulto (25 kg) cronicamente instrumentado para análise hemodinâmica consciente e amostragem de sangue, conforme previamente descrito (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). Transdutores de micromanômetro no ventrículo esquerdo fornecem a pressão, enquanto que cateteres aórticos atriais direitos e descendentes fornecem as pressões de fluido e conduítes de amostragem. Sonomicrômetros endocardiais (antreiorposterior, septal-lateral) medem dimensões de eixos menores, um oclisor pneumático ao redor da veia cava inferior facilitou manipulações pré-carga para análise de relação de pressão. Contatos de compasso epicardial são colocados no átrio direito e outro par é colocado na parede livre do ventrículo direito ligado a um marca-passo permanente para induzir insuficiência de compasso cardíaco acelerado. Após 10 dias de recuperação, os animais forma

avaliados à linha base de ritmo sinusal e com compasso atrial (120 a 160 RPM). As medidas incluem registros hemodinâmicos conscientes para mecanismos cardíacos.

Os compostos da invenção são administrados a um cão de controle saudável à dose de 1 a 5 $\mu\text{g/kg/minuto}$ e os dados cardiovasculares resultantes são obtidos.

Demonstração de que um composto da invenção melhora a hemodinâmica cardíaca em corações com insuficiência congestiva: Após se completar os protocolos sob condições de linha de base, insuficiência cardíaca congestiva é induzida por taquicardia (210 bpm x 3 semanas, 240 bpm x 1 semana), conforme anteriormente descrito 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). De forma breve, a pressão diastólica final e $+dp/dt, \text{max}$ são medidos semanalmente para monitorar a progressão da insuficiência. Quando os animais demonstram um crescimento em EDP de mais de 2X, e $dp/dt, \text{max}$ de $>50\%$ da linha de base, eles são considerados prontos para estudos de insuficiência cardíaca congestiva.

Os valores para compostos de teste são obtidos após 15 minutos de infusão i.v. contínua (2,5 ou 1,25 $\mu\text{g/kg/minuto}$) no controle e preparações de insuficiência cardíaca, respectivamente, ambos na ausência e na presença de restauração de volume. Para comparação, as mesmas medições hemodinâmicas são obtidas com AS nas preparações de insuficiência cardíaca.

b. Doenças ou condições que causam isquemia/reperfusão

Modelos ex vivo de isquemia/reperfusão podem também ser utilizados para determinar a capacidade de qualquer um

dos compostos aqui descritos em tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição que causa isquemia/dano de reperfusão em um indivíduo. Um modelo exemplar *ex vivo* de isquemia/dano de reperfusão é descrito abaixo.

Ratos Wistar machos são alojados em gaiolas idênticas e deixados com acesso a água da torneira e uma dieta padrão para roedores *ad libitum*. Cada animal é anestesiado com 1g/kg de uretana i.p. 10 minutos após tratamento com heparina (2.500 U, i.m.). O tórax é aberto, e o coração é rapidamente excisado, colocado em solução tampão com banho de gelo e pesado. Os corações isolados dos ratos são presos a um aparelho de perfusão e são perfundidos de forma retrógrada com solução tampão oxigenada a 37°C. Os corações são instrumentados conforme previamente descrito em Rastaldo e outros, "P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykiniN-induced negative inotropic effect", *Am. J. Physiol*, 280:H2823-H2832 (2001), e Paolocci "cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxyntirite donors: potential role for nitrosylation" *Am. J. Physiol.*, 279: H1982-H1988 (2000). O fluxo é mantido constante (aproximadamente 9 mL/minérios/g de peso úmido) para alcançar uma pressão de perfusão coronária típica de 11,33 a 11,99 kPa. Uma proporção constante de 10% da taxa de fluxo é aplicada por meio de uma das duas bombas de perfusão (Terumo, Tokyo, Japan) usando-se uma seringa de 50 mL conectada à cânula aórtica. As aplicações das drogas são executadas mudando-se da seringa contendo tampão apenas à seringa da outra bomba contendo a droga (composto doador de nitroxil) dissolvido em um veículo a uma concentração 10x

em relação à concentração final desejada no coração. Um pequeno orifício na parede ventricular esquerda permite a drenagem do fluxo tebesiano, e um balão de polivinilcloreto é colocado no ventrículo esquerdo e conectado a um eletromanômetro para registro da pressão ventricular esquerda (LVP). OS corações são eletricamente compassados a 280-300 bpm e mantidos em uma câmara com temperatura controlada (37°C). A pressão de perfusão coronária (CPP) e o fluxo coronário são monitorados com um segundo eletromanômetro e uma prova de fluxo eletromagnético, respectivamente, ambos colocados ao longo de uma linha de perfusão. A pressão ventricular esquerda, fluxo coronário e pressão de perfusão coronária são registradas usando-se um registrador TEAC R-71, digitalizadas a 1000 Hz e analisadas *off-line* com software DataQ-Instruments/CODAS, que permite a quantificação da taxa máxima de aumento de LVP durante a sístole (dp/dt_{max}).

Os corações são perfundidos com solução Krebs-Henseleit, misturados com gás O₂ 95% e CO₂ 5% da seguinte composição: bicarbonato de sódio 17,7 mM, NaCl 127 mM, KCl 5,1 mM, CaCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 1,26 mM, D-glicose 11 mM, suplementadas com 5 µmg/mL de lidocaína.

Compostos Experimentais. Os doadores de nitroxil são diluídos em tampão imediatamente antes do uso.

Protocolos Experimentais. Os corações são deixados a estabilizar por 30 minutos, e os parâmetros da linha base são registrados. Tipicamente, o fluxo coronário é ajustado dentro dos primeiros 10 minutos e mantido constante a partir daí. Após 30 minutos de estabilização, os corações são aleatoriamente designados a um dos grupos de

tratamento, e sujeitos a 30 minutos de isquemia sem fluxo, global, seguidos por 30 minutos de reperfusão (I/R). O compasso dos corações é interrompido no início do período isquêmico e reiniciado após o terceiro minutos de reperfusão.

Os corações em um grupo de controle são perfundidos com tampão por 29 minutos adicionais após a estabilização. Os corações tratados são expostos a um doador de nitroxil (por exemplo, concentração final de 1 μ M por cerca de 20 minutos seguido por um período de lavagem com tampão de 10 minutos).

Em todos os corações, o compasso é suspenso no início da isquemia e reiniciado 3 minutos depois da reperfusão. Uma vez que as preparações de coração isoladas podem se deteriorar com o tempo (tipicamente após 2-2,5 h de perfusão), a duração do re-fluxo é limitada a 30 minutos a fim de minimizar os efeitos produzidos pela perfusão cristalóide na performance do coração, e consistentemente com outros relatos.

Análise da função ventricular. Para se obter LVP desenvolvida máxima, o volume do balão intra-ventricular é ajustado a uma LVP diastólica final de 10 mm Hg durante o período de estabilização, conforme relatado em Paolocci, *supra*, e Hare e outros, "Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts", *J. Clin. Invest.*, 101:1424-31 (1998). Mudanças em LVP desenvolvida, dp/dt_{max} e o valor diastólico final induzido pelo protocolo I/R são continuamente monitorados. A diferença entre a LVP diastólica final (EDLVP) antes do final do período

isquêmico e durante as condições pré-isquêmicas é usada como um índice do grau de desenvolvimento de contratura. A recuperação máxima de LVP desenvolvida e dp/dt_{max} durante a reperfusão é comparada com os respectivos valores pré-isquêmicos.

Análise do dano ao miocárdio. A liberação de enzima é uma medida do dano miocárdial severo que ainda tem que progredir ao dano celular irreversível. Amostras de efluente coronário (2 mL) são retiradas com um cateter inserido no ventrículo direito através da artéria pulmonar. Amostras são tomadas imediatamente antes da isquemia e em 3, 6, 10, 20 e 30 minutos de reperfusão. A liberação de LDH é medida conforme previamente descrito por Bergmeyer & Bernt, "Methods of Enzymatic Analysis", Verlag Chemie (1974). Os dados são expressões como valores cumulativos para o período de refluxo inteiro.

Para corroborar com os dados relativos ao dano miocárdial, determinados pela liberação de LDH, as áreas do infarto são também analisadas às cegas. No final do período (30 minutos de reperfusão), cada coração é rapidamente removido do aparelho de perfusão, e o LV é dissecado em fatias circunferenciais de 2-3 mm. Depois de 15 minutos de incubação a 37°C em solução 0,1% de nitro azul de tetrazólio em tampão fosfato conforme descrito em Ma e outros, "Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96:14617-14622 (1999), tecido necrosado não tingido é separado do tecido viável tingido. As áreas de tecido viável e necrosado são cuidadosamente separadas por um observador independente que não está ciente da origem dos

corações. O peso dos tecidos necrosados e não necrosados é então determinado e a massa necrosada é expressa como um percentual da massa ventricular esquerda total.

Os dados podem ser sujeitos a métodos estatísticos tais como ANOVA seguidos por correção de Bonferroni para t-testes *post hoc*.

Exemplo 8 - Uso de testes clínicos em humanos para determinar a capacidade, para terapias de combinação da invenção, de tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou o desenvolvimento de uma doença ou condição responsiva à terapia com nitroxil

Se desejado, qualquer um dos compostos descritos aqui pode também ser testados em humanos para determinar a capacidade do composto de teste, de tratar, prevenir e/ou retardar o início e/ou desenvolvimento de uma doença ou condição responsiva à terapia com nitroxil. Métodos padrões podem ser usados para estes testes clínicos. Em um método exemplar, os indivíduos com tal doença ou condição, tal como insuficiência cardíaca congestiva, são inscritos em um estudo de fase I de tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de uma terapia usando os compostos da invenção em protocolos padrões. Então uma fase II, teste controlado aleatório, duplo cego, é executado para determinar a eficácia dos compostos usando-se protocolos padrões.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplos para propósitos de clareza de compreensão, é aparente àqueles habilitados na técnica que certas mudanças menores e modificações serão praticadas. Portanto, a descrição e

exemplos não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

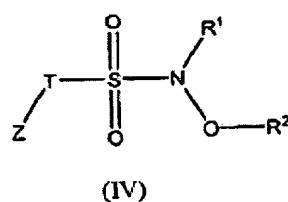
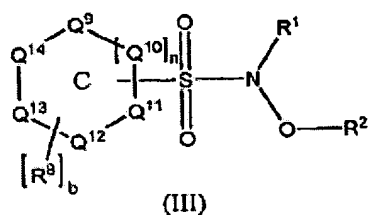
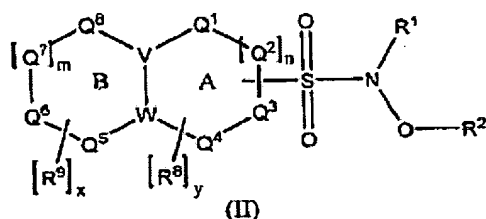
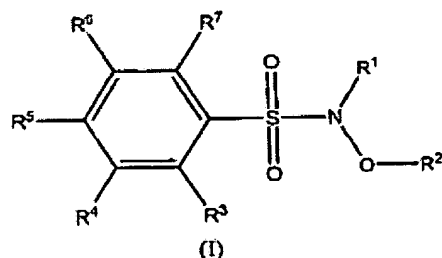
Todas as referências, publicações, patentes e pedidos de patente aqui divulgados estão incorporados por
5 referência integralmente.



PI0708804-3

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula (I), (II), (III) ou (IV):



em que:

R^1 é H;

R^2 é H, aralquil ou heterociclil;

m e n são independentemente, um número inteiro de 0 a 2;

x e b são independentemente, um número inteiro de 0 a 4;

y é um número inteiro de 0 a 3;

T é um alquil ou alquil substituído;

Z é um grupo de retirada de elétron;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados

do grupo que consiste em H, halo, alquilsulfonil, N-

hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,

alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído,

alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil,

heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi,

cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde

que:

(1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não H;

(2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é outro que não halo;

5 (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não halo, nitro, ciano, alquil ou alcoxí;

(4) quando um de R^3 ou R^7 é halo e o R^3 ou R^7 que não é halo é H e um de R^4 ou R^6 é halo e o R^4 ou R^6 que não é halo é H, R^5 é outro que não halo;

10 (5) quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não N-hidroxissulfonamídil, perhaloalquil ou nitro;

(6) quando R^4 , R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H é outro que não nitro ou alquil;

15 (7) quando R^3 e R^7 são H, R^5 é nitro e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não halo;

(8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7 são H, R^5 é outro que não dialquilamino;

(9) quando R^4 e R^6 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é
20 outro que não alquil; e

(10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro que não dialquilamino;

cada R^8 e R^9 é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamídil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxí, perhaloalcoxí, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)Oalquil$, $NHC(O)alquilC(O)OH$, $C(O)NH_2$,
30 $NHC(O)alquilC(O)alquil$, $NHC(O)alquenilC(O)OH$, $NHC(O)NH_2$,

OalquilC(O)Oalquil, NHC(O)alquil, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil, e arilsulfanil;

A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo porções de anel Q¹, Q², Q³ e Q⁴,
5 que são unidas com V e W para formar o anel A;

B é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo porções de anel Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸,
que são unidas com o V e W para formar o anel B;

V e W são independentemente C, CH, N ou NR¹⁰;

10 Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸, são independentemente selecionados do grupo que consiste em C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O e S, desde que (1) quando anéis A e B formam naftaleno, x é um número inteiro de 1 a 3 ou y é um número inteiro de 2 a 4 ou R⁸ é outro que não Cl ou (2) pelo menos um de Q¹, Q²,
15 Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸ é N, NR¹⁰; O ou S;

C é um anel heteroaromático contendo porções de anel Q⁹; Q¹⁰; Q¹¹; Q¹², Q¹³ e Q¹⁴ que são independentemente selecionadas do grupo que consiste em C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O e S, desde que pelo menos um de Q⁹; Q¹⁰; Q¹¹; Q¹², Q¹³ e Q¹⁴
20 seja N, NR¹⁰; O ou S;

R¹⁰ é H, alquil, acil ou sulfonil,

ou um sal farmaceuticamente aceitável desse.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R² é H.

25 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em Cl, F, I, Br, SO₂CH₃, SO₂NHOH, CF₃, CH₃, NO₂, fenil, CN, OCH₃, OCF₃, t-Bu, O-iPr, 4-nitrofeniloxi (OPh₄-NO₂), propano-2-
30 tiil (SCH(CH₃)₂), propano-2-sulfinil (S(O)CH(CH₃)₂),

morfolino, N-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, ciclohexiloxi, ciclopentilsulfanil, fenilsulfanil e fenilsulfinil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (I).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4,
caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (I)
e pelo menos um de R^3 e R^7 é outro que não H.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4,
10 caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (I)
e pelo menos um de R^3 e R^7 é um grupo de retirada de
elétron.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 4,
caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (I)
15 e R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do
grupo que consiste em H, halo, alquilsulfonil, N-
hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano,
alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído,
alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil,
20 heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi,
cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde que
(1) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 seja outro que não
H; (2) pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 seja outro que
não F; (3) quando R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são H, R^5 é outro que não
25 F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, CH_3 ou OCH_3 ; (4) quando um de R^3 ou
 R^7 é Cl e o R^3 ou R^7 que não é Cl é H e um de R^4 ou R^6 é Cl
e o R^4 ou R^6 que não é Cl é H, R^5 é outro que não Cl; (5)
quando R^3 , R^7 e R^5 são H e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que
não é H é outro que não SO_2NHOH , CF_3 ou NO_2 ; (6) quando R^4 ,
30 R^5 e R^6 são H e um de R^3 e R^7 é H, o R^3 ou R^7 que não é H é

outro que não NO_2 ou CH_3 ; (7) quando R^3 e R^7 são H, R^5 é NO_2 e um de R^4 e R^6 é H, o R^4 ou R^6 que não é H é outro que não Cl; (8) quando R^4 e R^6 são nitro e R^3 e R^7 são H, R^5 é outro que não um $\text{C}_1\text{-C}_5$ dialquilamino; (9) quando R^4 e R^6 são H e R^3 e R^7 são alquil, R^5 é outro que não CH_3 ; e (10) quando R^3 e R^7 são H e R^4 e R^6 são nitro, R^5 é outro que não a $\text{C}_1\text{-C}_5$ dialquilamino.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (II).

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (III).

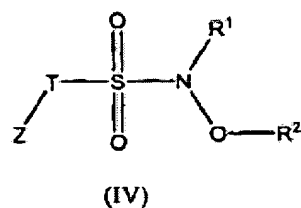
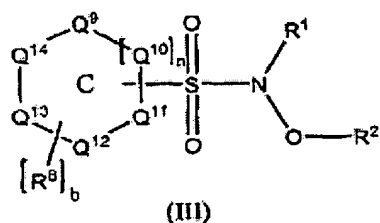
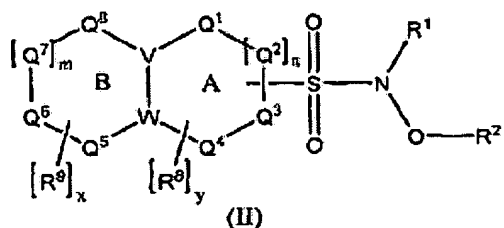
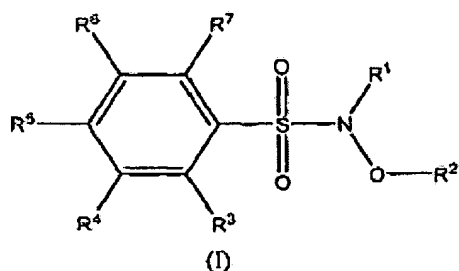
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de fórmula (IV).

11. Método para a modulação dos níveis de nitroxil *in vivo* em um indivíduo em necessidade desse, o método caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma N-hidroxissulfonamida que doa nitroxil sob condições fisiológicas ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

12. Método para o tratamento, prevenção ou retardo do surgimento ou desenvolvimento de uma doença ou condição que é responsiva a terapia com nitroxil, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo em necessidade desse de uma N-hidroxissulfonamida que doa nitroxil sob condições fisiológicas ou um sal farmacologicamente aceitável desse.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o método compreende a

administração ao indivíduo de um composto de fórmula:



em que:

R^1 é H;

R^2 é H;

15 m e n são independentemente, um número inteiro de 0 a 2;

 x e b são independentemente, um número inteiro de 0 a 4;

 y é um número inteiro de 0 a 3;

20 T é um alquil ou alquil substituído;

 Z é um grupo de retirada de elétron;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, 25 alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil e arilsulfinil, desde que pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 seja outro que não H;

30 Cada R^8 e R^9 é independentemente um substituinte;

A é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo porções de anel Q¹, Q², Q³ e Q⁴, que são unidas com V e W para formar o anel A;

B é um cicloalquil, heterocicloalquil, anel aromático ou heteroaromático contendo porções de anel Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸, que são unidas com o V e W para formar o anel B;

V e W são independentemente C, CH, N ou NR¹⁰;

Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸, são independentemente selecionados do grupo que consiste em C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O e S, desde que (1) quando anéis A e B formam naftaleno, x é um número inteiro de 1 a 3 ou y é um número inteiro de 2 a 4 ou R⁸ é outro que não Cl ou (2) pelo menos um de Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶, Q⁷ e Q⁸, é N, NR¹⁰, O ou S;

C é um anel heteroaromático contendo porções de anel Q⁹; Q¹⁰; Q¹¹; Q¹², Q¹³ e Q¹⁴ que são independentemente selecionadas do grupo que consiste em C, CH₂, CH, N, NR¹⁰, O e S, desde que pelo menos um de Q⁹; Q¹⁰; Q¹¹; Q¹², Q¹³ e Q¹⁴ seja N, NR¹⁰, O ou S;

R¹⁰ é H, alquil, acil ou sulfonil,

ou um sal farmaceuticamente aceitável desse.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que cada R⁸ e R⁹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquilsulfonil, N-hidroxilsulfonamidil, perhaloalquil, nitro, aril, ciano, alcoxi, perhaloalcoxi, alquil, ariloxi substituído, alquilsulfanil, alquilsulfinil, heterocicloalquil, heterocicloalquil substituído, dialquilamino, NH₂, OH, C(O)OH, C(O)Oalquil, NHC(O)alquilC(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)alquilC(O)alquil, NHC(O)alquenilC(O)OH, NHC(O)NH₂, OalquilC(O)Oalquil,

NHC(O)alquil, C(=N-OH)NH₂, cicloalcoxi, cicloalquilsulfanil, arilsulfanil, e arilsulfinil.

15. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto da reivindicação 1 e um veículo
5 farmaceuticamente aceitável.

16. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma doença ou condição cardiovascular.

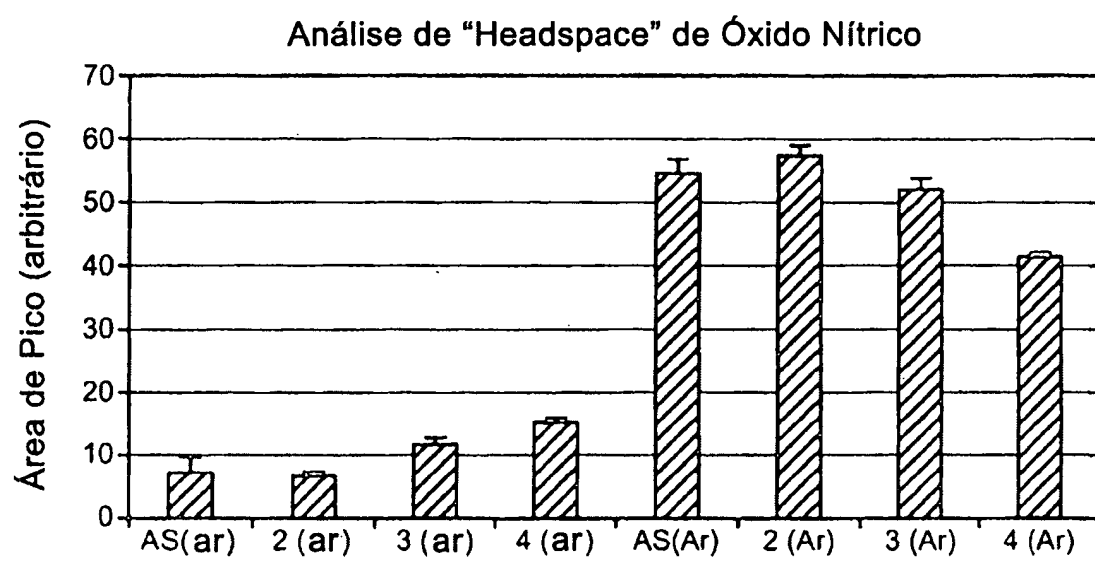
17. Método, de acordo com a reivindicação 16,
10 caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é insuficiência cardíaca aguda.

18. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição envolve isquemia/dano de reperfusão.

15 19. Kit caracterizado por compreender um composto da reivindicação 1 e instruções para uso no tratamento de uma doença ou condição que é responsiva a terapia com nitroxil.

20. Método de tratamento de insuficiência cardíaca, caracterizado por compreender a administração a um
20 indivíduo em necessidade desse de um composto selecionado do grupo que consiste em: 2-flúor-N-hidroxibenzenossulfonamida; 2-cloro-N-hidroxibenzenossulfonamida; 2-bromo-N-hidroxibenzenossulfonamida; 2-(trifluormetil)-N-hidroxibenzenossulfonamida; ácido 5-cloratiofeno-2-sulfohidroxâmico; ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfohidroxâmico; 4- flúor-N-hidroxibenzenossulfonamida; 4-(trifluormetil)-N-hidroxibenzenossulfonamida; 4-ciano-N-hidroxibenzenossulfonamida; e 4-nitro-N-hidroxibenzenossulfonamida, ou um sal farmaceuticamente
25 30 aceitável desse.

FIGURA 1



DERIVADOS DE N-HIDROXILSULFONAMIDA COMO NOVOS DOADORES DE
NITROXIL FISIOLÓGICAMENTE ÚTEIS

A invenção relaciona-se a derivados de N-hidroxissulfonamida que doam nitroxil (HNO) sob condições fisiológicas e são úteis no tratamento e/ou prevenção do surgimento e/ou desenvolvimento de doenças ou condições que são responsivas a terapia com nitroxil, incluindo insuficiência cardíaca e isquemia/dano de reperfusão. Novos derivados de N-hidroxissulfonamida liberam NHO em uma taxa controlada sob condições fisiológicas, e a taxa de liberação de HNO é modulada por variação da natureza e localização dos grupos funcionais nos derivados de N-hidroxissulfonamida.