



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 28 940 T2 2008.02.21

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 330 425 B1

(51) Int Cl.⁸: C07C 207/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 28 940.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/27734

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 972 952.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/034705

(86) PCT-Anmeldetag: 27.09.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 02.05.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 30.07.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.06.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 21.02.2008

(30) Unionspriorität:

695934 26.10.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB, IE, NL

(73) Patentinhaber:

Duke University, Durham, N.C., US

(72) Erfinder:

STAMLER, Jonathan S., Chapel Hill, NC 27514, US;
TOONE, Eric J., Durham, NC 27705, US

(74) Vertreter:

Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 München

(54) Bezeichnung: C-NITROSO VERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft C-Nitroso-Verbindungen, die bei niedrigen Konzentrationen als NO-Donoren therapeutisch wirksam sind.

[0002] NO-Donoren sind dafür bekannt, für eine therapeutische Nutzbarmachung brauchbar zu sein, z. B. zur Verhinderung von Restenose nach einer Angioplastik (Groves, P., et al., *Cardiovascular Research* 26, 615-619 (1992)), zur Hemmung von Blutplättchen, um Koagulation und Thrombusbildung zu verhindern (Groves, P., et al., *Circulation* 87, 590-597 (1993)) und zur Behandlung von Angina (Knight, et al., *Circulation* 95, 125-132 (1997)). Man geht davon aus, dass NO-Donoren außerdem bei Krebs, beim Abtöten von Mikroben und Viren, beim Entspannen der Luftwege und des glatten, unwillkürlichen Darmmuskelgewebes (z. B. zur Behandlung von Asthma und Speiseröhrenkrämpfen), bei der Förderung der Erektionsfunktion und bei der Behandlung von Herzinsuffizienz und Harninkontinenz therapeutische Anwendung haben.

[0003] NO-Donoren werden in "Methods in Nitric Oxide Research", herausgegeben von Feelisch, M., und Stamler, J.S., John Wiley & Sons, New York, 1996, auf den Seiten 71-115 beschrieben. Diese NO-Donoren sind O-Nitroso- und S-Nitroso-Verbindungen, und C-Nitroso-Verbindungen, die von der Erfindung hierin ausgeschlossen sind.

[0004] Zweiundzwanzig zusätzliche C-Nitroso-Verbindungen sind in Rehse, K., et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 331, 104-110 (1998) beschrieben. Diese Verbindungen sind von niedrigem Molekulargewicht und sind nicht wasserlöslich und es wurde gezeigt, dass sie schwach wirksam sind. Andere C-Nitroso-Verbindungen sind in Rehse, K., et al., *Arch. Pharm. Pharm Med. Chem.* 331, 79-84 (1998) beschrieben; diese sind Nitro-nitroso-Verbindungen und die speziellen erwähnten Verbindungen sind von der Erfindung hierin ausgeschlossen.

[0005] Andere C-Nitroso-Verbindungen, die alt sind, sind 3-Methyl-3-nitroso-2,4-pentandion und 3-Ethyl-3-nitroso-2,4-pentandion. Diese Verbindungen und ihre Synthese sind in Sklyar, Yu. E., et al., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* 5, 70-73 (1969) beschrieben. Diese Verbindungen sind von niedrigem Molekulargewicht und erfüllen nicht die hierin nachstehend dargelegte Definition der Wasserlöslichkeit.

[0006] In einer ersten Ausführungsform hierin wurde herausgefunden, dass bestimmte C-Nitroso-Verbindungen von höherem Molekulargewicht als sie früher hergestellt wurden, insbesondere jene, die wasserlöslich sind, in nanomolaren Konzentrationen als NO-Donoren therapeutisch wirksam sind, in manchen Fällen, wenn sie alleine verwendet werden, und in manchen Fällen in Anwesenheit von Glutathion.

[0007] Die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin sind so wie in Anspruch 1 definiert. Sie haben eine an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundene Nitrosogruppe, wobei das tertiäre Kohlenstoffatom kovalent an eine cyclische Baueinheit gebunden ist mittels einer Ketten-Baueinheit, die 1 bis 12 Kettenatome enthält, die aus 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, 0 bis 2 Stickstoffatomen und 0 bis 2 Sauerstoffatomen bestehen, wobei die cyclische Baueinheit monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch ist und 5 bis 24 Ringatome enthält, die aus 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, 0 bis 4 Stickstoffatomen, 0 bis 1 Sauerstoffatomen und 0 bis 1 Schwefelatomen bestehen, wobei die Ringatome gezählt werden durch Zählen der den Ring (die Ringe) bildenden Atome, und Wasserstoff oder andere Substituenten an dem Ring ausschließen. Ohne ein tertiäres Kohlenstoffatom gibt es eine im wesentlichen irreversible Tautomerisierung zu dem entsprechenden Oxim, das im allgemeinen nicht aktiv bzw. wirksam ist. Es wurde hierin herausgefunden, dass es für eine gute Wirksamkeit wichtig ist, dass die Nitrosogruppe an einen tertiären Kohlenstoff gebunden ist.

[0008] Die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin haben ein Molekulargewicht im Bereich von 225-1000 auf Monomerbasis. Die hohe Wirksamkeit, die für Verbindungen dieses Molekulargewichts erhalten wird, wird als überraschend betrachtet und bedeutet, dass viele Arzneimittel, die jetzt verwendet werden, zu C-Nitroso-Verbindungen umgewandelt werden können, wobei sie nicht nur den therapeutischen Effekt des Ausgangsarzneimittels, sondern auch Vorteile, die von der Nitrosogruppe geschaffen werden, einschließlich dem Entspannungseffekt und anderen später beschriebenen Vorteilen, bereitstellen.

[0009] Die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin werden durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 erhalten. Von Kohlenstoffsäuren mit niedrigeren Aciditäten (höheren pKa-Werten) abgeleitete C-Nitroso-Verbindungen wirken nicht als brauchbare NO-Donoren.

[0010] Daher betrifft die Erfindung in ihren breiten Aspekten eine C-Nitroso-Verbindung mit einem Molekulargewicht von 225-1000 auf Monomerbasis, die eine Nitrosogruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom aufweist, wobei das tertiäre Kohlenstoffatom kovalent an eine cyclische Baueinheit gebunden ist mittels einer Ketten-Baueinheit, die 1 bis 12 Kettenatome enthält, die aus 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, 0 bis 2 Stickstoffatomen und 0 bis 2 Sauerstoffatomen bestehen, wobei die cyclische Baueinheit monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch ist und 5 bis 24 Ringatome enthält, die aus 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, 0 bis 4 Stickstoffatomen, 0 bis 1 Sauerstoffatomen und 0 bis 1 Schwefelatomen bestehen, wobei die Ringatome gezählt werden durch Zählen der den Ring (die Ringe) bildenden Atome, und Wasserstoff oder andere Substituenten an dem Ring ausschließen. Ohne ein tertiäres Kohlenstoffatom gibt es eine im wesentlichen irreversible Tautomerisierung zu dem entsprechenden Oxim, das im allgemeinen nicht aktiv bzw. wirksam ist. Es wurde hierin herausgefunden, dass es für eine gute Wirksamkeit wichtig ist, dass die Nitrosogruppe an einen tertiären Kohlenstoff gebunden ist.

gewicht im Bereich von 225 bis 1000 auf Monomerbasis, worin eine Nitrosogruppe an einen tertiären Kohlenstoff gebunden ist, wobei das tertiäre Kohlenstoffatom als einen Substituenten Q eine Ketten-Baueinheit hat, die 1 bis 12 Kettenatome enthält, die aus 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, 0 bis 2 Stickstoffatomen und 0 bis 2 Sauerstoffatomen bestehen, die kovalent an eine zyklische Baueinheit gebunden ist; wobei die zyklische Baueinheit monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch ist und 5 bis 24 Ringatome enthält, die aus 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, 0 bis 4 Stickstoffatomen, 0 bis 1 Sauerstoffatomen und 0 bis 1 Schwefelatomen bestehen, und wobei die Nitroso-Verbindung durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 erhalten wird.

[0011] Die C-Nitroso-Verbindung ist bevorzugt wasserlöslich und enthält bevorzugt Kohlenstoff in alpha-Stellung zu nitrosyierte Kohlenstoff, der Teil einer Ketongruppe ist.

[0012] In einer Unterart wird die C-Nitroso-Verbindung durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 10 erhalten. Verbindungen dieser Unterart haben, wenn sie alleine verwendet werden eine NO-spendende und Entspannung schaffende Wirkung, wenn sie in mikromolaren Konzentrationen verwendet werden. Es wurde hierin jedoch herausgefunden, dass diese Wirkung durch Gluthation potenziert wird, so dass Verbindungen dieser Unterart, wenn sie mit oder zur Reaktion mit Gluthation verabreicht werden, therapeutisch wirksam sind (um NO-spendende und entspannende Effekte zu schaffen), wenn sie in nanomolaren Konzentrationen verwendet werden. Daher betrifft eine Ausführungsform hierin die Verwendung einer derartigen C-Nitroso-Verbindung in nanomolaren (z. B. von 0,1 bis 900 nanomolar) Konzentrationen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung zusammen mit Gluthation, um einen NO-spendenden und entspannenden Effekt bereitzustellen.

[0013] In einer anderen Unterart wird die C-Nitroso-Verbindung durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15 bis 20 erhalten. In diesem Fall wurde gefunden, dass die Verbindung therapeutisch wirksam ist und eine nitrosylierende Wirksamkeit und einen entspannenden Effekt bereitstellt, wenn sie ohne Potenzierung in nanomolaren Konzentrationen verwendet wird, und dass Gluthation die Wirksamkeit der Verbindung hemmt.

[0014] Es wurde hierin herausgefunden, dass C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin erhalten werden können durch Nitrosylierung des tertiären Kohlenstoffatoms eines konventionellen Arzneimittels, wenn das Arzneimittel eine Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 darstellt oder in eine Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 umgewandelt werden kann, und eine C-Nitroso-Verbindung ergibt, die die vorher beschriebenen Molekulargewichts-Beschränkungen erfüllt. Die sich ergebenden C-Nitroso-Verbindungen behalten die Wirksamkeit des Arzneimittels und ergeben zusätzlich den mit NO verbundenen Effekt und können andere vorteilhafte Effekte ergeben, wie unten beschrieben. Zu den konventionellen Arzneimitteln gehören beispielsweise nichtsteroidale antiinflammatorisch wirkende Arzneimittel, COX-2-Inhibitoren, analgetische Arzneimittel, Arzneimittel gegen Angina, blutdrucksenkende Arzneimittel, diuretische Arzneimittel, ACE-Inhibitoren, Arzneimittel gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie, Calciumkanal-Blocker, särreneutralisierende Arzneimittel, Bronchodilatatoren, NMDA-antagonistische/skelettmuskelentspannende Arzneimittel, Arzneimittel gegen Proliferation/tubulinbindende Arzneimittel, Mittel gegen Tuberkeln, CETP-Inhibitoren, SOD-Mimetika und Xanthinoxidase-Inhibitoren.

[0015] Es wurde hierin herausgefunden, dass, wenn das konventionelle Arzneimittel ein nicht-steroidales antiinflammatorisch wirkendes Arzneimittel ist, das ein COX-1- und ein COX-2-Inhibitor ist, die sich ergebende C-Nitroso-Verbindung als ein COX-1- und COX-2-Inhibitor wirkt, ohne die schädlichen Effekte, die mit COX-1-Hemmung verbunden sind, aber mit den Vorteilen, die mit COX-1- und COX-2-Hemmung verbunden sind. Insbesondere vermittelt COX-1 die Produktion von Thromboxan, das die Plättchenaggregation vermittelt, wodurch es einen schädlichen Effekt schafft; die Hemmung von COX-1 kehrt diesen Effekt um. Diese Umkehrung wird verstärkt durch die nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden C-Nitroso-Arzneimittel hierin. Andererseits hemmen COX-1-Inhibitoren die Produktion von Prostaglandinen, die gegen Geschwüre schützen; das mit den nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden Arzneimitteln hierin verbundene NO schützt gegen diese schädliche Nebenwirkung. Während der COX-1-hemmende Effekt, der Magenangriffe vermittelt, teilweise mit einem Mangel an NO in Verbindung steht, gibt es einen nützlichen NO-Effekt, der COX-1-unabhängig sein kann, der den schädlichen Effekt der Hemmung der COX-1-Produktion von Prostaglandinen mehr als aufhebt. Daher schaffen die nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden C-Nitroso-COX-1/COX-2-Inhibitoren hierin einen Vorteil gegenüber selektiven COX-2-Inhibitoren insofern, als sie auch die vorteilhaften mit der COX-1-Hemmung verbundenen Effekte und andere nützliche NO-Effekte bereitstellen. Außerdem stellen selektive C-Nitroso-COX-2-Inhibitoren nicht nur die Vorteile der COX-2-Hemmung, sondern auch einige der Vorteile, die mit der COX-1-Hemmung verbunden sind, bereit. Darüber hinaus potenziert das NO in C-Nitro-

so-COX-Inhibitoren den lindernden Effekt von COX-Inhibitoren auf Harninkontinenz.

[0016] Dimere 2-[4'-(α -Nitroisobutyrylphenyl]propionsäure wurde hierin synthetisiert und wird erhalten durch C-Nitrosylierung von Ibuprofen, das modifiziert wurde, um einen niedrigeren Kohlenstoffsäure-pKa zu haben. Sie stellt eine C-Nitroso-Verbindung hierin dar, die erhalten wird durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15 bis 25 und ist ohne Glutathion therapeutisch wirksam, wenn sie in nanomolaren Konzentrationen verwendet wird.

[0017] Daher betrifft eine Ausführungsform hierin die Verwendung einer C-Nitroso-Verbindung der gegenwärtigen Erfindung, die erhalten wird durch Nitrosylierung des tertiären Kohlenstoffs eines konventionellen nicht-steroidalen antiinflamatorisch wirkenden Arzneimittels, das einen Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15 bis 25, z. B. 15 bis 20, hat oder so modifiziert ist, dass es diesen Kohlenstoffsäure-pKa hat, wobei die C-Nitroso-Verbindung bevorzugt dimere 2-[4'-(α -nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure oder eine wässrige Lösung davon ist, bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer entzündlichen oder schmerhaften Erkrankung.

[0018] Es wurde hierin auch herausgefunden, dass der pKa einer Kohlenstoffsäure einer Verbindung verwendet werden kann, um eine NO-Gruppe anzupileieren, um eine nitrosyierte Verbindung bereitzustellen. Dies ist nicht der Fall bei der Herstellung anderer Klassen von NO-Donoren, z. B. -ONO- und -SNO-NO-Donoren.

[0019] Shinmura, K., et al., PNAS 97, 10197-10202 (2000) zeigt, dass COX-2 die herzschützenden Effekte einer ischämischen Vorbehandlung, insbesondere der Spätphase der ischämischen Vorbehandlung (in diesem Fall wird das Herz kurz ischämisch gemacht, um gegen eine nachfolgende Ischämie, die viel schwerer ist, zu schützen), vermittelt. Daher greifen COX-2-Inhibitoren in diesen herzschützenden Effekt ein. In dem Fall von C-Nitroso-COX-2-Inhibitoren hierin ersetzt das NO jedoch die COX-2-Vermittlung, die verloren geht, so dass ein spezieller Nutzen besteht.

[0020] Andere Ausführungsformen hierin betreffen biologisch verträgliche Polymere, in die eine C-Nitroso-Verbindung der Erfindung eingebaut ist und die eine massegemittelte Molekülmasse (bestimmt durch Lichtstreuung) im Bereich von 50.000 bis 500.000 haben, mit diesem Polymer beschichtete medizinische Vorrichtungen, ein Arzneimittel zur Prophylaxe eines Patienten, bei dem ein Risiko einer Koagulierung oder ein Thrombusbildung oder einer mikrobiellen oder virilen Infektion besteht, z. B. eines Patienten mit einer Restenose oder bei dem das Risiko einer Restenose besteht, aufweisend das in Berührung bringen von Gewebe in dem Bereich, bei dem das Risiko besteht, mit diesem Polymer.

[0021] Der Begriff "Kohlenstoffsäure", wie er hierin verwendet wird, bedeutet eine Verbindung, die eine CH-Gruppe enthält, die zu C⁻ und H⁺ dissoziiert.

[0022] Der Begriff "wasserlöslich", wie er hierin verwendet wird, bedeutet, löst sich in Wasser mindestens so weit, um eine Konzentration von 1 mikromolar zu schaffen.

[0023] Der Begriff "konventionelle Arzneimittel", wie er hierin verwendet wird, bedeutet therapeutisches Mittel ohne NO-Donoreffekt.

[0024] Der Begriff "Keton-Gruppe" wie er hierin verwendet wird, bedeutet Carbonylgruppe.

[0025] Der Begriff "Elektronen ziehender Substituent", wie er hierin verwendet wird, bedeutet Atom oder Gruppe, wobei das Verbindungsatom oder die Verbindungsgruppe elektronegativer ist als Wasserstoff.

In den begleitenden Zeichnungen:

[0026] [Fig. 1](#) bis [Fig. 10](#) sind Aufzeichnungen der Spannung (Kraft) gegen die Zeit, wobei für bestimmte Zeiten auch Verbindungskonzentrationen gezeigt sind, und zeigen Ergebnisse von Beispiel II;

[0027] [Fig. 1](#) betrifft Ergebnisse mit der hierin im folgenden beschriebenen Verbindung (129a);

[0028] [Fig. 2](#) betrifft Ergebnisse mit C-Nitroso-methylmalonsäure;

[0029] [Fig. 3](#) betrifft Ergebnisse mit C-Nitrosobenzol;

- [0030] [Fig. 4](#) betrifft Ergebnisse mit C-Nitrosophenol;
- [0031] [Fig. 5](#) betrifft Ergebnisse mit in Beispiel 1 synthetisiertem C-Nitrosoketoibuprofen;
- [0032] [Fig. 6](#) ist ähnlich [Fig. 5](#), aber mit Hinweisen auf die Anwesenheit von Dimer und mehr Konzentrationsangaben;
- [0033] [Fig. 7](#) betrifft Ergebnisse für die Kombination von C-Nitrosoketoibuprofen und 100 µM Glutathion;
- [0034] [Fig. 8](#) ist ähnlich [Fig. 5](#), aber mit einer anderen angegebenen Konzentration;
- [0035] [Fig. 9](#) betrifft Ergebnisse für 3-Methyl-3-nitroso-2,4-pentandion, einschließlich Potenzierung mit Glutathion (GSH); und
- [0036] [Fig. 10](#) betrifft Ergebnisse für 2-Methyl-2-nitrosopropan.
- [0037] Die [Fig. 2](#), [Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) betreffen Ergebnisse mit Referenzverbindungen, wenn auch [Fig. 9](#) dazu dient, den Potenzierungseffekt zu zeigen, der bei einer Ausführungsform der Erfindung auftritt. Die [Fig. 1](#) und [Fig. 5](#) bis [Fig. 8](#) betreffen Ergebnisse mit der C-Nitroso-Verbindung von Ausführungsformen der Erfindung.
- [0038] Wir kommen nun zu der Unterart, bei der die C-Nitroso-Verbindung durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 10 erhalten wird. Bei alleiniger Verwendung zeigt diese Verbindung Wirkung (NO spendende und/oder entspannende Wirkung), wenn sie in mikromolaren Konzentrationen verwendet wird, und sie nitrosyliert das mäßig nucleophile Thiol eines Cystein-Rests oder eines Derivats mit niedrigem Molekulargewicht (z. B. Glutathion). Die natürliche Wirkung wird vermutlich durch Nitrit vermittelt, das aus der Nitrosylierung von Wasser stammt. Diese Wirkungsweise zeigt wenig, falls überhaupt, Spezifität und ist sehr schwach. Wie oben angegeben, wurde im Verlauf dieser Erfindung herausgefunden, dass diese Wirkung durch die Anwesenheit von Glutathion potenziert wird. Diese Potenzierung ist grob 1000-fach.
- [0039] Wir kommen nun zu der Unterart, bei der die C-Nitroso-Verbindung durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15 bis 20 erhalten wird. Diese C-Nitrosothiole nitrosylieren Glutathion nicht, nitrosylieren aber selektiv hochgradig nucleophile Thiole, die in Protein-Zielen zu finden sind. Daher können durch die Verwendung dieser C-Nitroso-Verbindungen hochgradig nucleophile Thiole angepeilt werden.
- [0040] Die C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung haben einen Substituenten Q, der an den tertiären Kohlenstoff gebunden ist und aus einer Ketten-Baueinheit besteht, die 1 bis 12 Kettenatome enthält, die aus 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, 0 bis 2 Stickstoffatomen und 0 bis 2 Sauerstoffatomen bestehen, die kovalent an eine cyclische Baueinheit gebunden ist, die monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch ist und 5 bis 24 Ringatome enthält, die aus 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, 0 bis 4 Stickstoffatomen, 0 bis 1 Sauerstoffatomen und 0 bis 1 Schwefelatomen bestehen. Die "Kettenatome" werden gezählt durch Zählen der Atome, die das tertiäre Kohlenstoffatom und die cyclische Baueinheit verbinden, und schließen Wasserstoff und andere Substituenten an der Kette aus. Die "Ringatome" werden gezählt durch Zählen der Atome, die den Ring (die Ringe) bilden, und schließen Wasserstoff oder andere Substituenten an dem Ring aus. Außer an den Substituenten Q ist der tertiäre Kohlenstoff an die Substituenten Q und Q" gebunden. Wenn Q keine elektronenziehende Gruppe an einem direkt an den tertiären Kohlenstoff gebundenen Kohlenstoff oder die einen direkt an den tertiären Kohlenstoff gebundenen Kohlenstoff aufweist, enthält, oder selbst wenn er es tut, enthält mindestens eine der Gruppen Q' und Q" bevorzugt ein elektronenziehendes Atom oder eine elektronenziehende Gruppe an einem direkt an den tertiären Kohlenstoff gebundenen Kohlenstoff oder die einen direkt an den tertiären Kohlenstoff gebundenen Kohlenstoff aufweist, z. B. ein Fluoratom, eine Carbonylgruppe per se oder als Teil einer Estergruppe, Nitro, Cyanid, CF₃ oder SO₂R, worin R C₁ bis C₆-Alkyl oder C₆ bis C₂₀-Aryl umfasst. Was Q' und Q" betrifft, sind jegliche Atome stromab von dem Kohlenstoff in alpha-Stellung zu dem tertiären Kohlenstoff unkritisch. Beispiele für Q' und Q" sind R₁, R₂, R₁C(O)-, R₂C(O)-, R₁CH₂C(O)-, R₂CH₂C(O)-, C(O)COOH, Methyl, -CO₂Me, -CF₃ und -CN, worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus C₁ bis C₆-Alkyl und C₆ bis C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon besteht, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert sind, d. h. mit Sulfat substituiert sind, und/oder die phosphoryliert sind, d. h. mit Phosphat substituiert sind.
- [0041] Die C-nitrosyierte Verbindungen hierin bilden, wenn sie isoliert werden, Dimere, die fest und sehr stabil sind, und daher haben die Verbindungen hierin lange Lagerfähigkeiten und können monatelang bei Umge-

bungstemperaturen in Anwesenheit von Sauerstoff und Licht gelagert werden. Während die Dimere unwirksam sind, bilden sie in Wasser Monomere, die wirksam sind. Sie können für augenblickliche Wirksamkeit als wässrige Lösungen verabreicht werden. Sie können auch als Dimere verabreicht werden, um einen Depoteffekt zu schaffen, wenn sich das Dimer im Körper auflöst. So wurde hierin herausgefunden, dass die Dimere die Lebensdauer der Verbindungen fördern und die biologische Wirksamkeit der Verbindungen modulieren, und die Freisetzungsraten stehen nicht in direkter Beziehung zur Wirksamkeit dieser Verbindungen. Die Dimerisierung und die größere Stabilität sind stark begünstigt für α -Acyl-C-nitroso-Verbindungen; daher die obige Bevorzugung von C-Nitroso-Verbindungen, bei denen Kohlenstoff in alpha-Stellung zum nitrosierten Kohlenstoff Teil einer Keton-Gruppe ist.

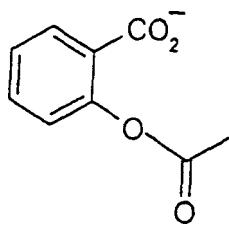
[0042] Wie oben angegeben, kann die C-Nitroso-Verbindung hierin erhalten werden durch Nitrosylieren eines tertiären Kohlenstoffatoms eines konventionellen Arzneimittels oder eines konventionellen Arzneimittels, das modifiziert wurde, um seinen Kohlenstoffsäure-pKa zu modifizieren. Der Kohlenstoffsäure-pKa kann verringert werden, beispielsweise durch Umwandeln eines Kohlenstoffs in alpha-Stellung zu dem zu nitrosylierenden tertiären Kohlenstoff in eine Keton-Gruppe, oder durch die Hinzufügung eines anderen elektronenziehenden Substituenten (z. B. Fluor, Nitro, Cyanid, CF_3 oder SO_2R , worin R wie oben definiert ist).

[0043] Verschiedene Ausführungsformen, bei denen die C-Nitroso-Verbindung hierin erhalten wird durch Nitrosylieren des tertiären Kohlenstoffatoms eines konventionellen Arzneimittels oder eines konventionellen Arzneimittels, das modifiziert wurde, um seinen Kohlenstoffsäure-pKa zu modifizieren, umfassen eine C-Nitroso-Verbindung mit einem Molekulargewicht im Bereich von 225 bis 600 auf Monomerbasis, wobei eine Nitrosogruppe an einen tertiären Kohlenstoff gebunden ist, die erhalten wird durch Nitrosylierung des konventionellen Arzneimittels (z. B. eines nicht-steroidalen anti-inflammatorisch wirkenden Arzneimittels, eines COX-2-Inhibitors, eines analgetischen Arzneimittels, eines Arzneimittels gegen Angina, eines blutdrucksenkenden Arzneimittels, eines diuretischen Arzneimittels, eines ACE-Inhibitors, eines Arzneimittels gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie, eines Calciumkanals-Blockers, eines säureneutralisierenden Arzneimittels, eines Bronchodilators, eines NMDA-antagonistischen/skelettmuskelentspannenden Arzneimittels, eines Arzneimittels gegen Proliferation/tubulinbindenden Arzneimittels, eines CETP-Inhibitors und eines SOD-Mimetikums oder eines Xanthinoxidase-Inhibitors) mit einem Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15 bis 25 z.B. 15 bis 20, oder des Arzneimittels das modifiziert wurde, um einen Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15 bis 25, z. B. 15 bis 20, zu haben.

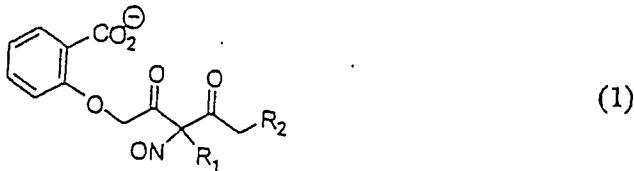
[0044] Wenn die C-Nitroso-Verbindung aus einem konventionellen Arzneimittel erhalten wird, behält sie die Funktionalität des Arzneimittels und liefert auch den NO spendenden Entspannungseffekt. Manchmal führt dies zu einem synergistischen Effekt. Wenn beispielsweise die C-Nitroso-Verbindung von einem nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden Arzneimittel abgeleitet ist, das sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmt, ist das Ergebnis ein COX-1-Inhibitor mit den Vorteilen, aber nicht den Nachteilen der COX-1-Hemmung durch konventionelle NSAIDS, und auch ein COX-2-Inhibitor mit dessen Vorteilen und bei dem bestimmte vorteilhafte Effekte (z. B. Besserung von Harninkontinenz oder Vermittlung der Präkonditionierung) potentiert oder neu geschaffen werden können. Eine hierin synthetisierte Verbindung war von Ibuprofen abgeleitet, das COX-1 sowie COX-2 hemmt. Bei der Synthese wurde das Ibuprofen zuerst in Ketoibuprofen umgewandelt, um den pKa zu senken, damit er innerhalb von 15 bis 20 war. Die nitrosierte Verbindung, ein Nitrosoketoibuprofen, isoliert als dimere 2-[4'-(α -Nitroso)isobutylphenyl]propionsäure, liefert die Vorteile der COX-1- und COX-2-Hemmung ohne die pathologischen Effekte, die typischerweise mit der COX-1-Hemmung verbunden sind.

[0045] Unten sind konventionelle Arzneimittel und davon abgeleitete C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform der Erfindung aufgelistet. In der Beschreibung der Verbindungen unten wird oft der Begriff "substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind" verwendet; diese Formulierung bedeutet substituiert mit Amino, Hydroxyl, Carboxy, Sulfat und/oder Phosphat. Wann immer ein Anion ohne Angabe eines ausgleichenden Kations dargelegt wird, ist das ausgleichende Kation vorhanden und ausgewählt aus der Gruppe, die aus H^+ , Na^+ , K^+ , Li^+ , Ca^{++} und Tetraalkylammonium besteht.

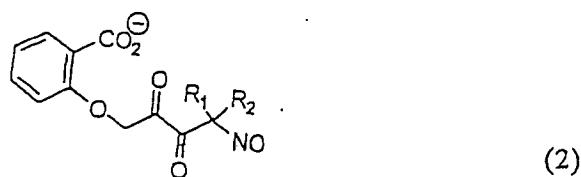
[0046] Die analgetische Acetylsalicylsäure hat die Formel



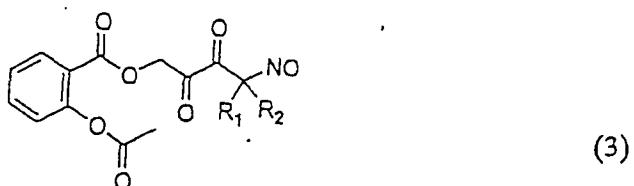
[0047] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Acetylsalicylsäure abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



(1)



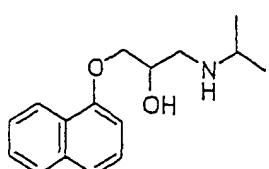
(2)



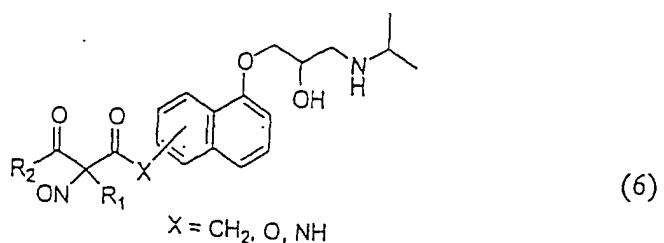
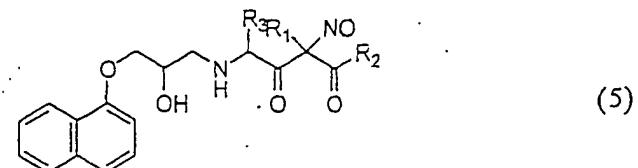
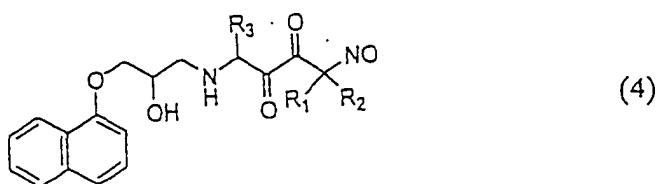
(3)

[0048] In (1), (2) und (3) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-Alkyl}$ und $\text{C}_5\text{-}\text{C}_{20}\text{-Aryl}$ und substituierten Derivaten von diesen, z. B. substituiertem Amino-Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0049] Das gegen Angina wirksame Propanalol hat die Formel:

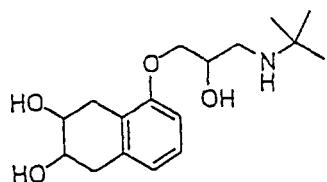


[0050] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Propanalol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

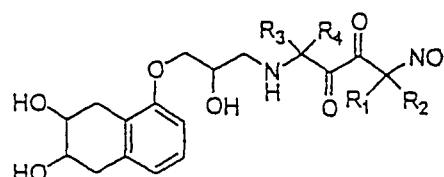


[0051] In (4), (5) und (6) sind R₁, R₂ und R₃ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierte Derivaten von diesen, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

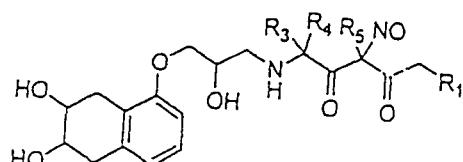
[0052] Das gegen Angina wirksame Nadolol hat die Formel:



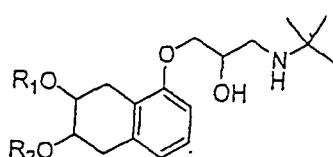
[0053] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Nadolol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



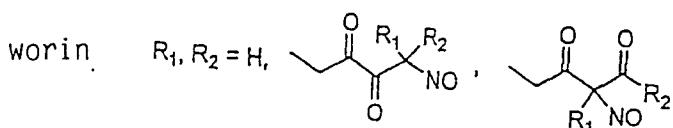
(7)



(8)

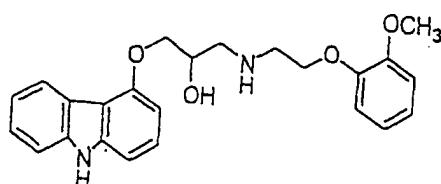


(9)

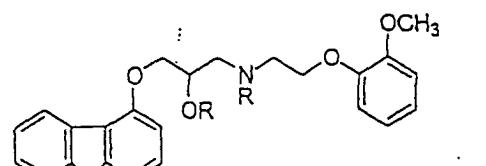


[0054] In (7), (8) und (9) sind R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

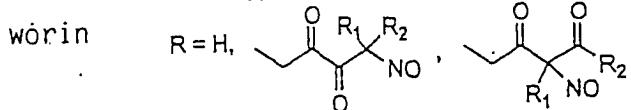
[0055] Das gegen Angina wirksame und gegen Herzinsuffizienz schützende Carvedilol hat die Formel:



[0056] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Carvedilol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

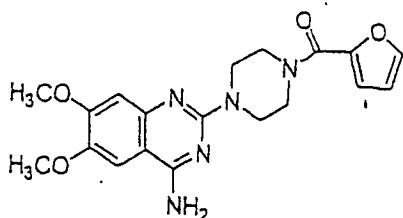


(10)

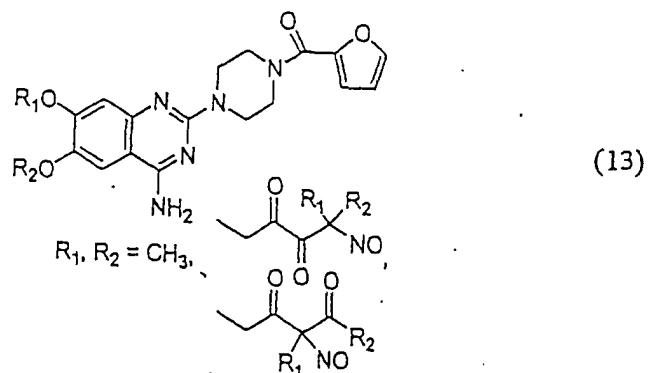
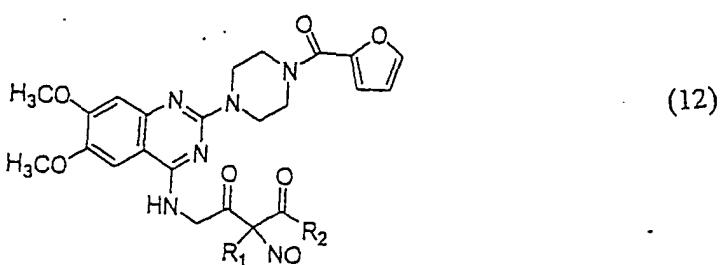
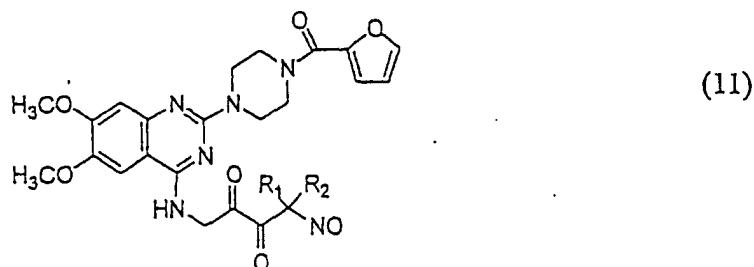


[0057] In (10) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierte Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind. besteht.

[0058] Das blutdrucksenkende Prazosin hat die Formel:

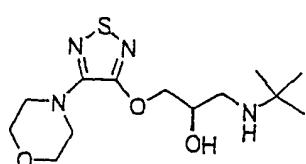


[0059] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Prazosin abgeleitet sind, die beispielhaft sind für alpha-adrenerge Rezeptor-Agonisten, brauchbar zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, umfassen beispielsweise:

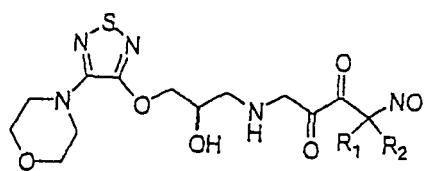


[0060] In (11), (12) und (13) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ und $C_6\text{-}C_{20}\text{-Aryl}$ und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

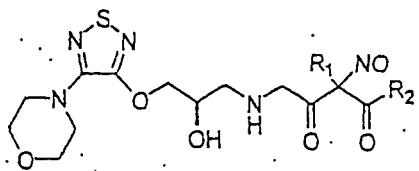
[0061] Das blutdrucksenkende Tinolol hat die Formel:



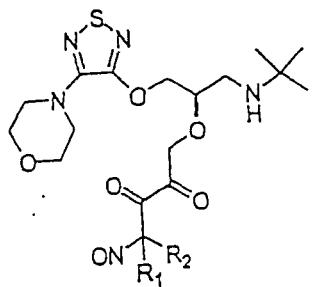
[0062] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Tinolol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



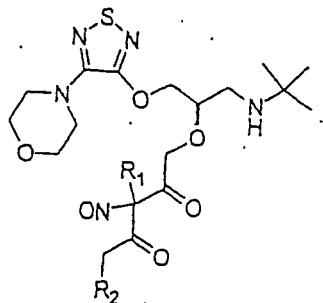
(14)



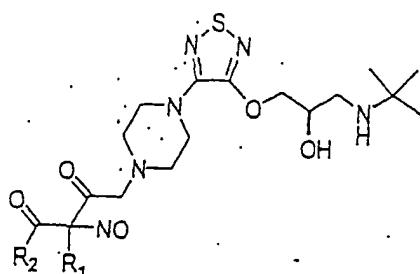
(15)



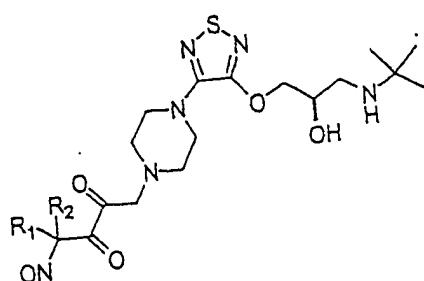
(16)



(17)



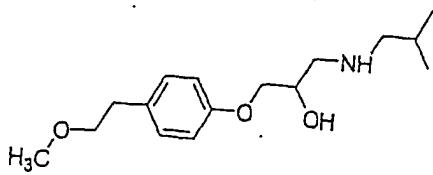
(18)



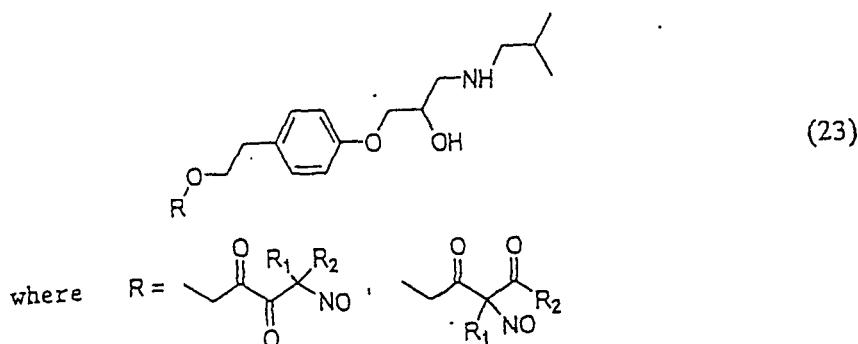
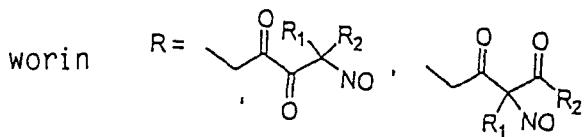
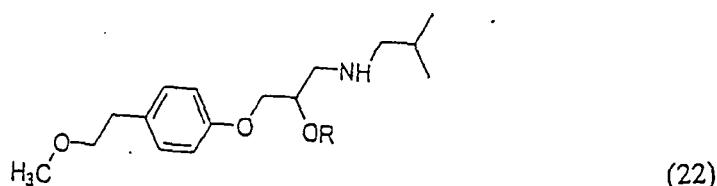
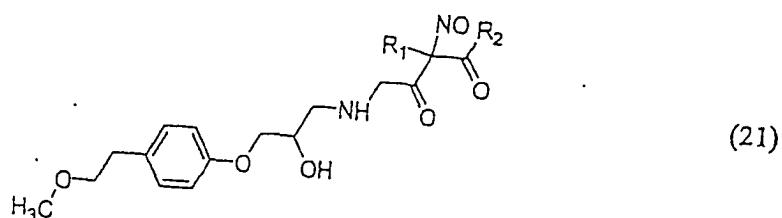
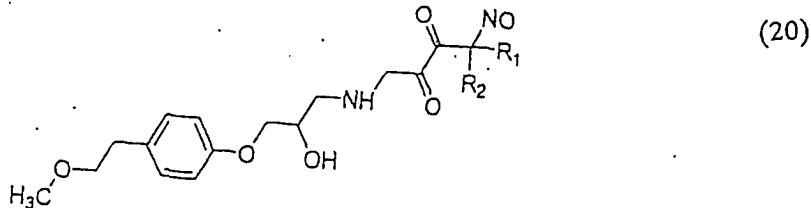
(19)

[0063] In den Verbindungen (14), (15), (16), (17), (18) und (19) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxy und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0064] Das blutdrucksenkende Metoprolol hat die Formel:

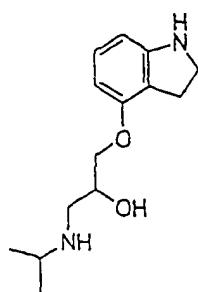


[0065] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Metoprolol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

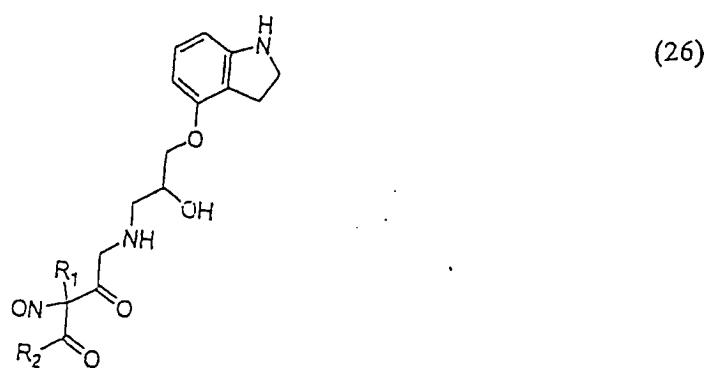
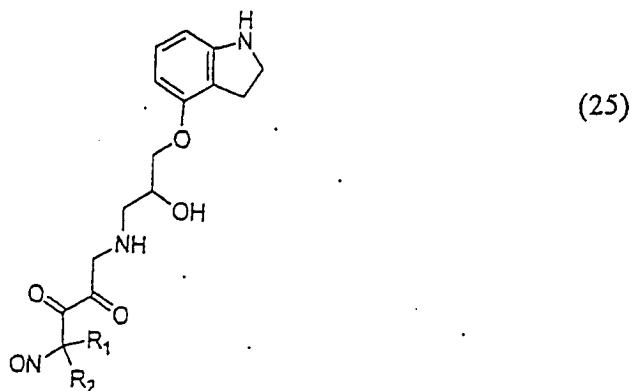
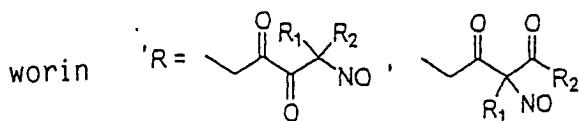
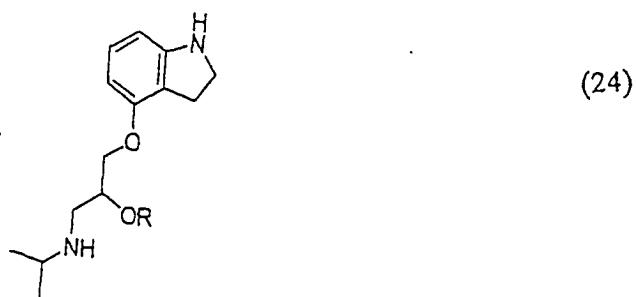


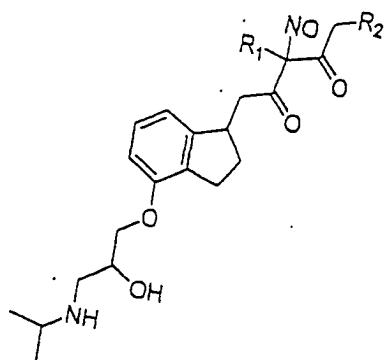
[0066] In den Verbindungen (20), (21), (22) und (23) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0067] Das blutdrucksenkende Pindalol hat die Formel:

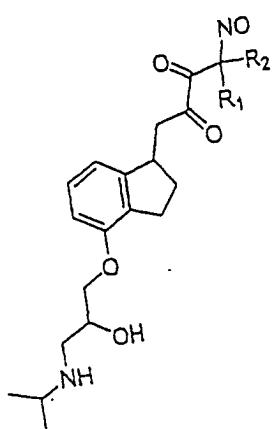


[0068] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Pindolol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:





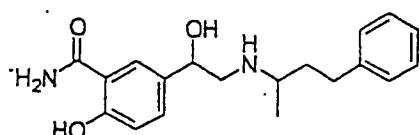
(27)



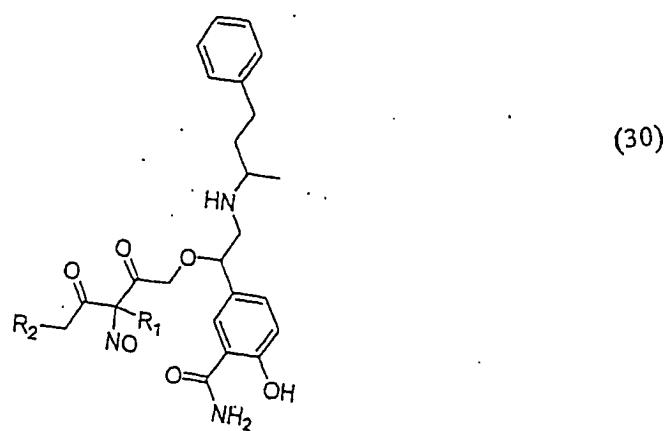
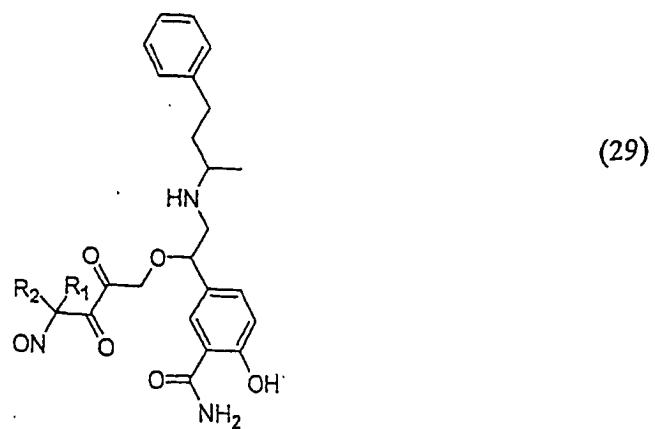
(28)

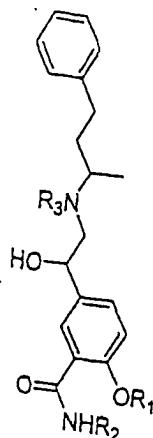
[0069] In (24), (25), (26), (27) und (28) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0070] Das blutdrucksenkende Labetalol hat die Formel:

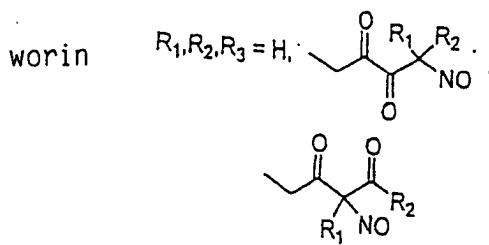


[0071] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Labetalol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

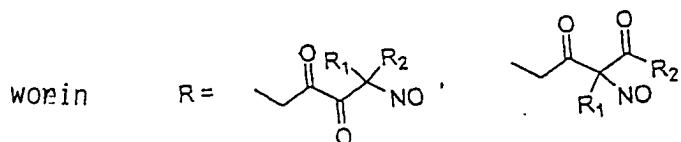
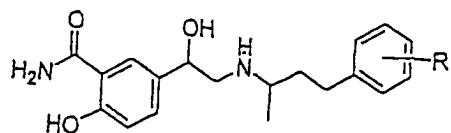




(31)

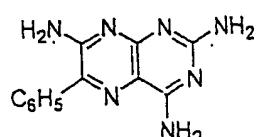


(32)

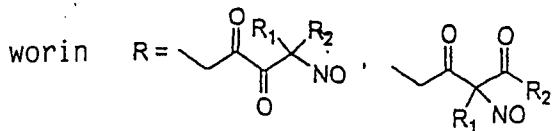
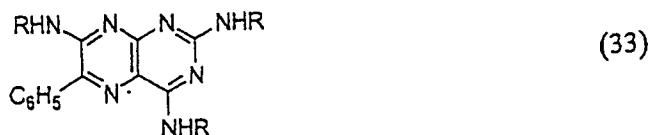


[0072] In (29), (30), (31) und (32) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1-C_6 -Alkyl und C_6-C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0073] Das diuretische Triamteren hat die Formel:

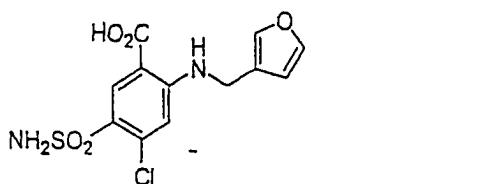


[0074] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Triamteren abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

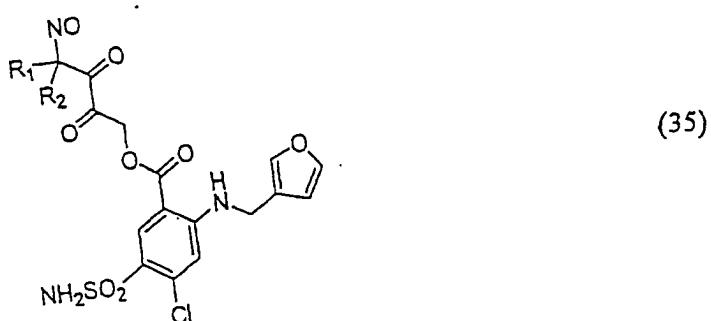
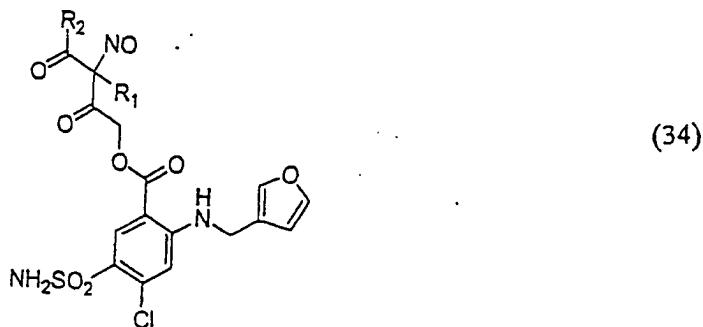


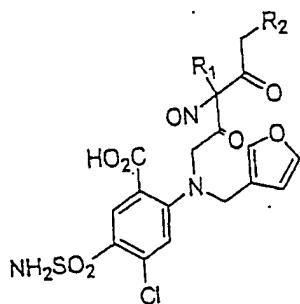
[0075] In (33) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0076] Das diuretische Furosemid hat die Formel:

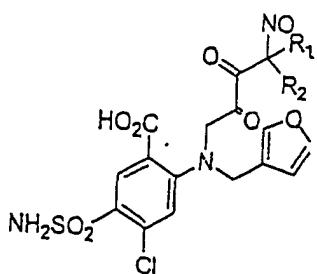


[0077] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung, die von Furosemid abgeleitet sind, sind in einzigartiger Weise nützlich bei der Behandlung von Herzinsuffizienz, da sie diuretische und vasodilatorische Funktionen vereinen, und umfassen beispielsweise:





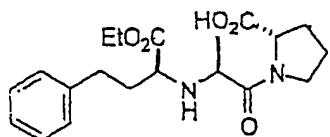
(36)



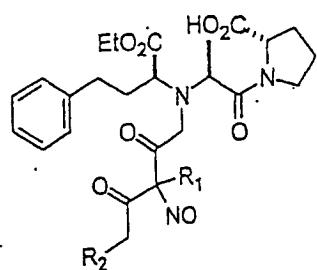
(37)

[0078] In (34), (35), (36) und (37) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

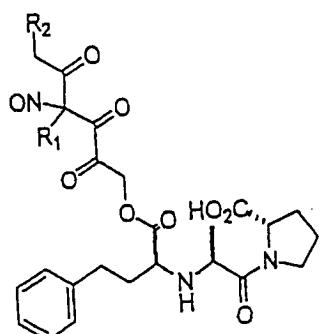
[0079] Der ACE-Inhibitor Enalapril hat die Formal:



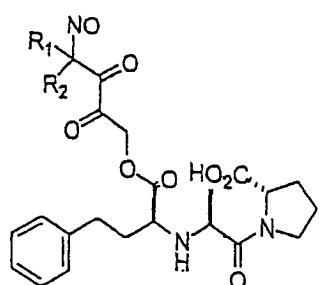
[0080] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Enalapril abgeleitet sind, haben eine verbesserte Wirkung gegen Angina, wenn sie bei niedrigem Blutdruck verwendet werden, und eine verbesserte gegen Blutblättchen gerichtete Wirksamkeit, und sie umfassen beispielsweise:



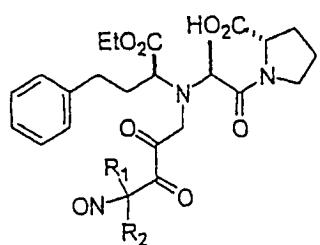
(38)



(39)



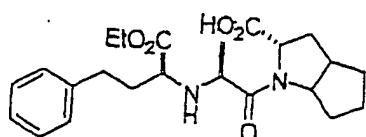
(40)



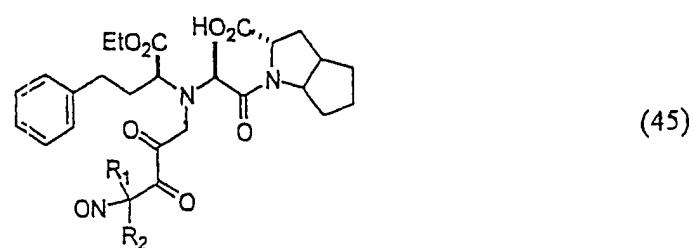
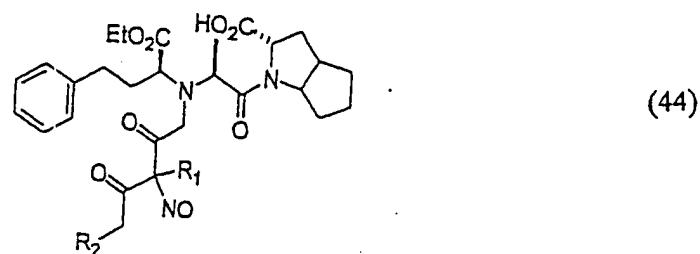
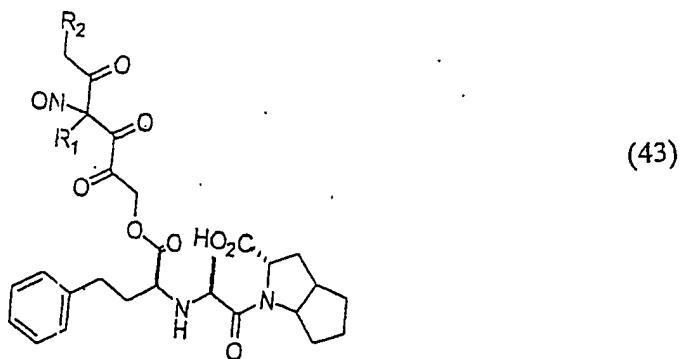
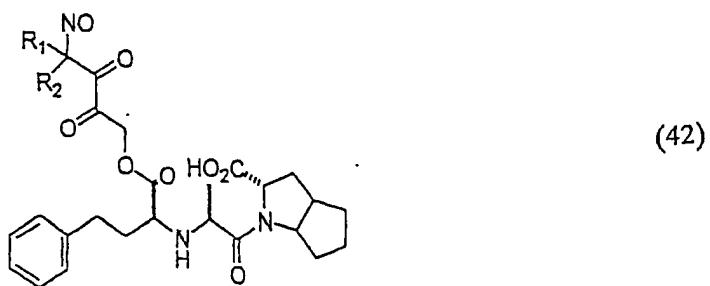
(41)

[0081] In (38), (39), (40) und (41) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-Alkyl}$ und $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{20}\text{-Aryl}$ und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0082] Der ACE-Inhibitor Rampiril hat die Formel:

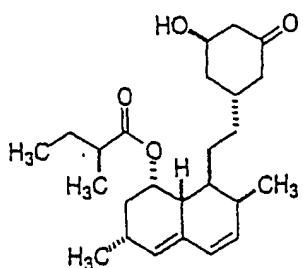


[0083] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Raptopril abgeleitet sind, umfassen beispielsweise

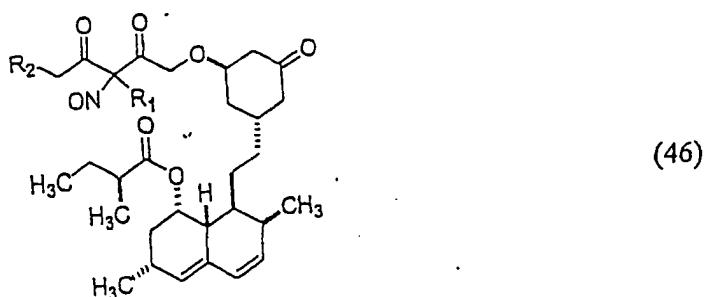


[0084] In (42), (43), (44) und (45) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

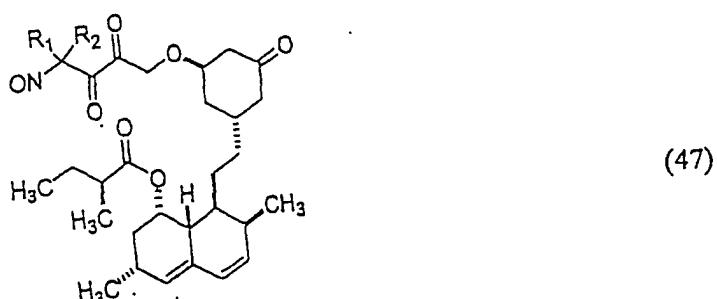
[0085] Das gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie wirkende Lovastatin hat die Formel:



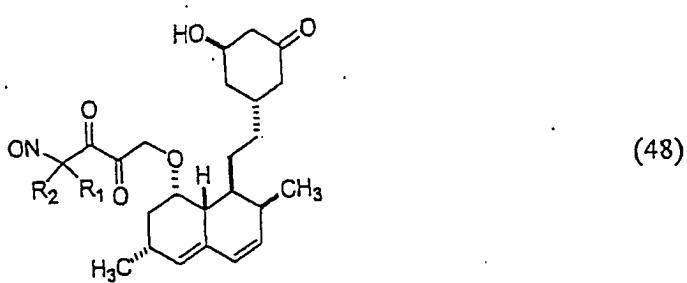
[0086] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Lovastatin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



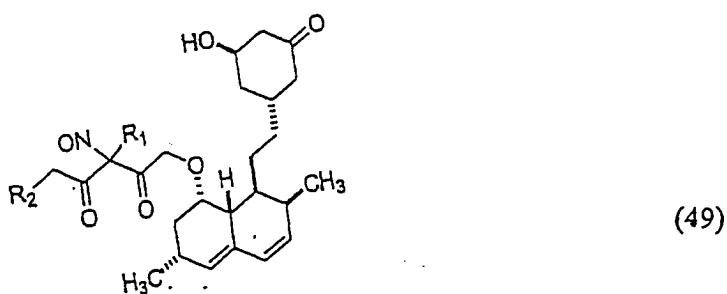
(46)



(47)



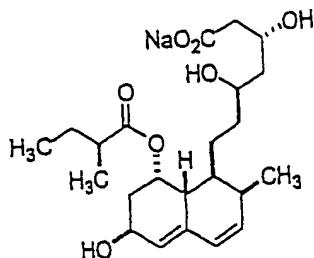
(48)



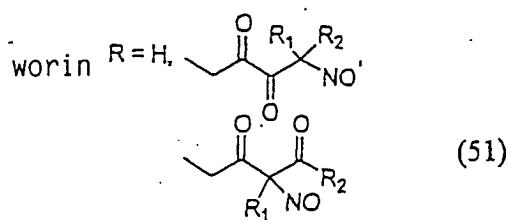
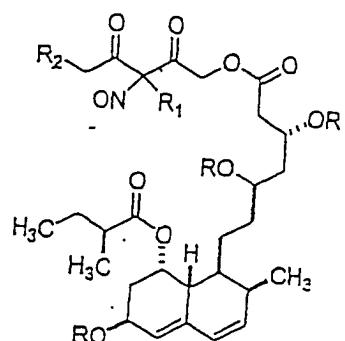
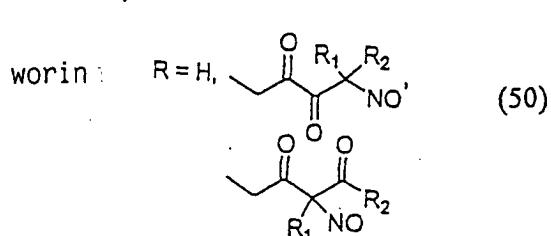
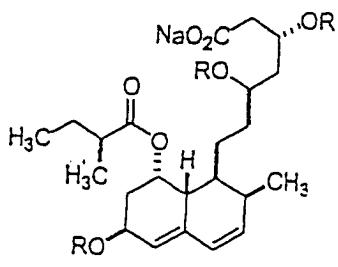
(49)

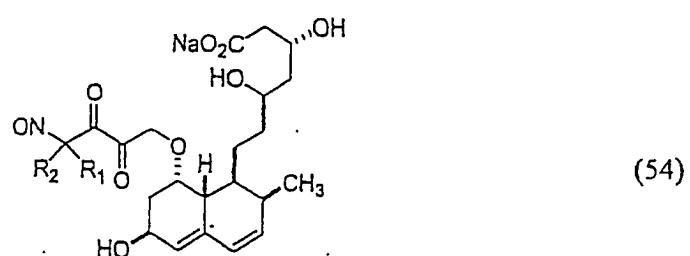
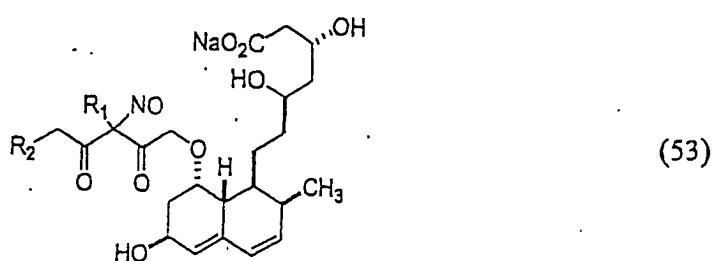
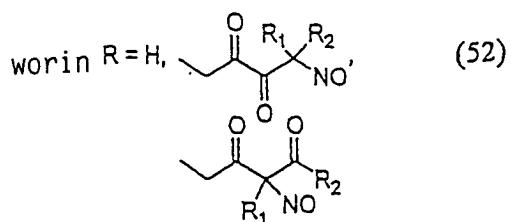
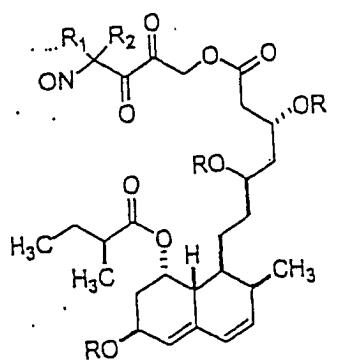
[0087] In (46), (47), (48) und (49) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0088] Das gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie wirkende Pravastatin hat die Formel:



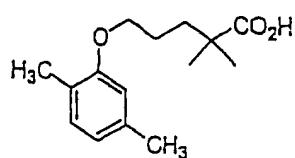
[0089] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Pravastatin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



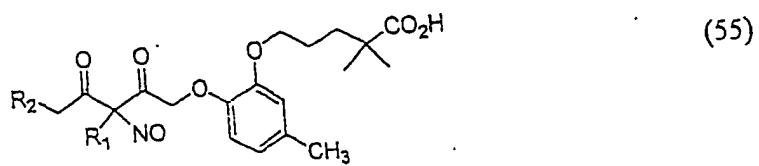


[0090] In (50), (51), (52), (53) und (54) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

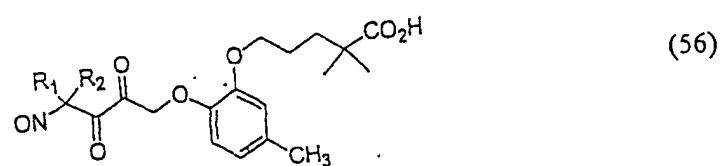
[0091] Das gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie wirkende Gemfibrozil hat die Formel:



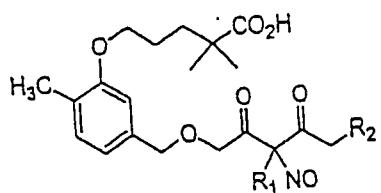
[0092] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Gemfibrozil abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



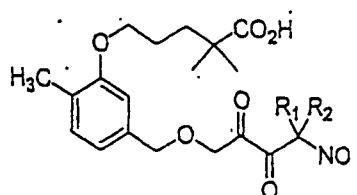
(55)



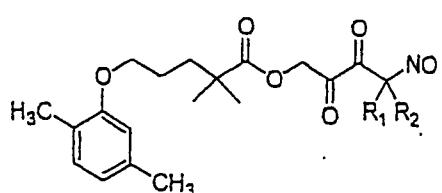
(56)



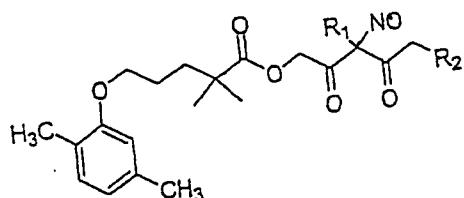
(57)



(58)



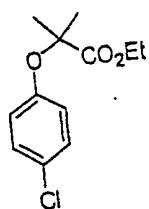
(59)



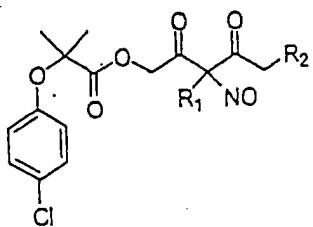
(60)

[0093] In (55), (56), (57), (58), (59) und (60) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1-C_6 -Alkyl und C_6-C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

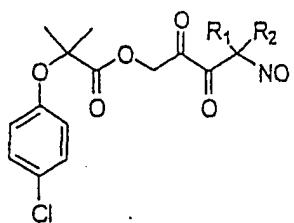
[0094] Das gegen Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie wirkende Clofibrat hat die Formel:



[0095] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Clofibrat abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



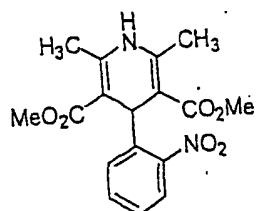
(61).



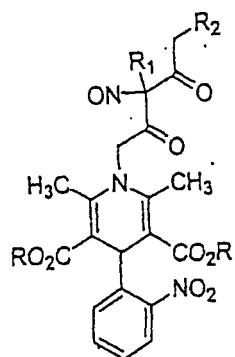
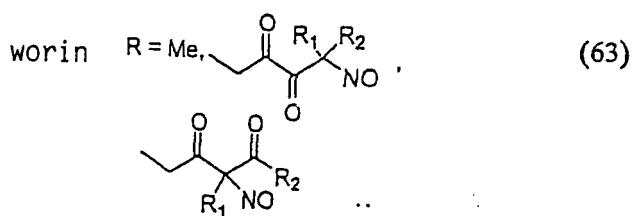
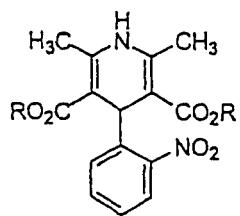
(62)

[0096] In (61) und (62) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0097] Der Calciumkanal-Blocker Nifedipin hat die Formel:

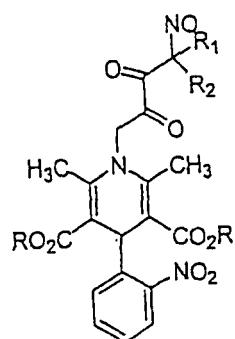


[0098] C-Nitroso-Verbindungen, die von Nifedipin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



worin R wie in (63) ist

(64)

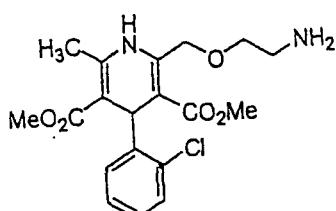


worin R wie in (63) ist

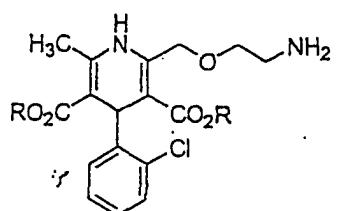
(65)

[0099] In (63), (64) und (65) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

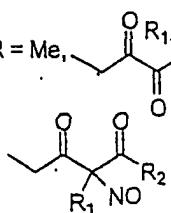
[0100] Der Calciumkanal-Blocker Amlodipin hat die Formel:



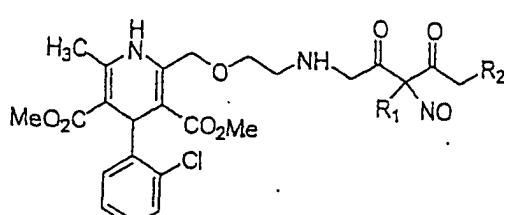
[0101] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Amlodipin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



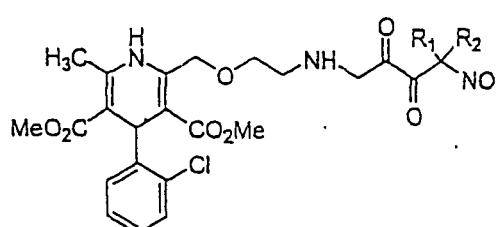
worin: R = Me, -CH₂-CO₂R₁, -CH₂-CONO₂R₂



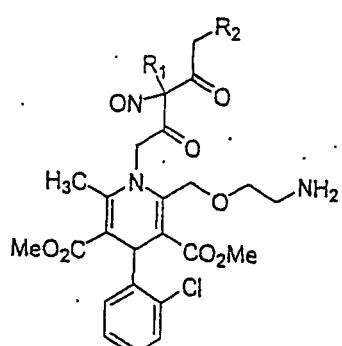
(66)



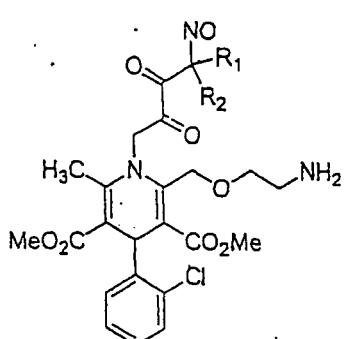
(67)



(68)



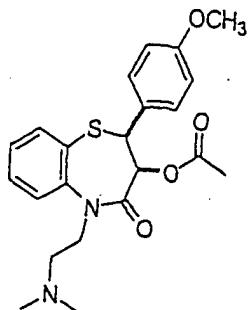
(69)



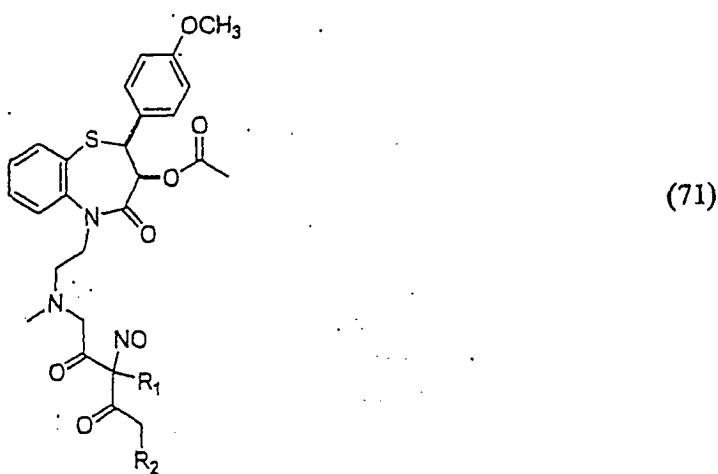
(70)

[0102] In (66), (67), (68), (69) und (70) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

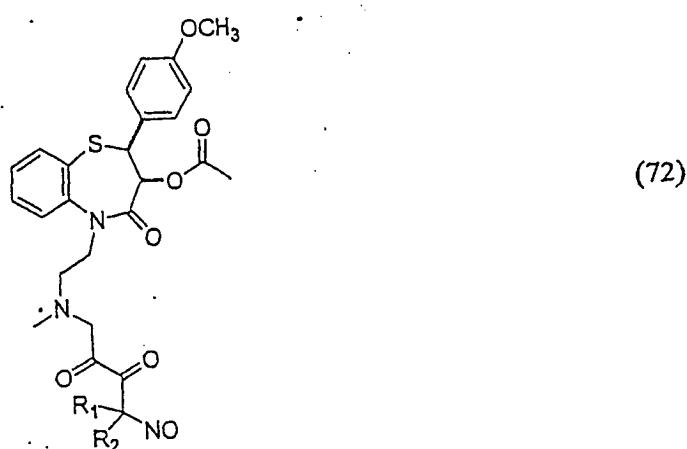
[0103] Der Calciumkanal-Blocker Diltiazem hat die Formel:



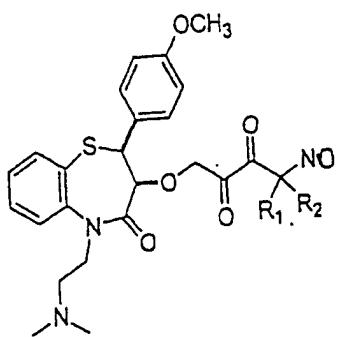
[0104] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Diltiazem abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



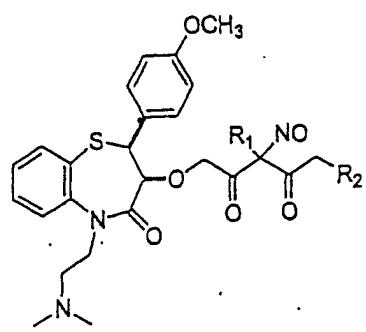
(71)



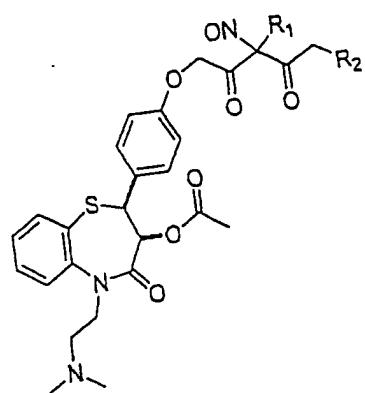
(72)



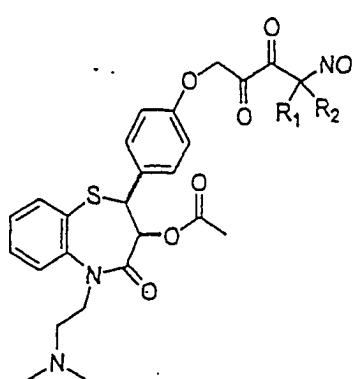
(73)



(74)



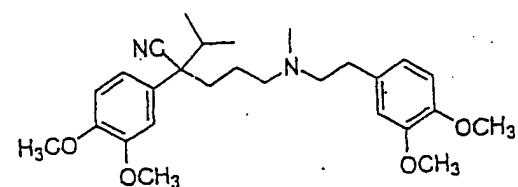
(75)



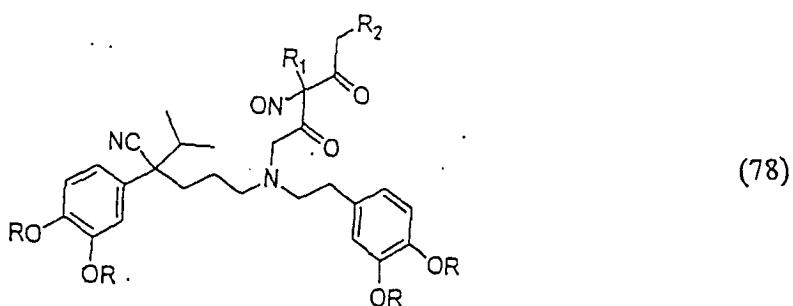
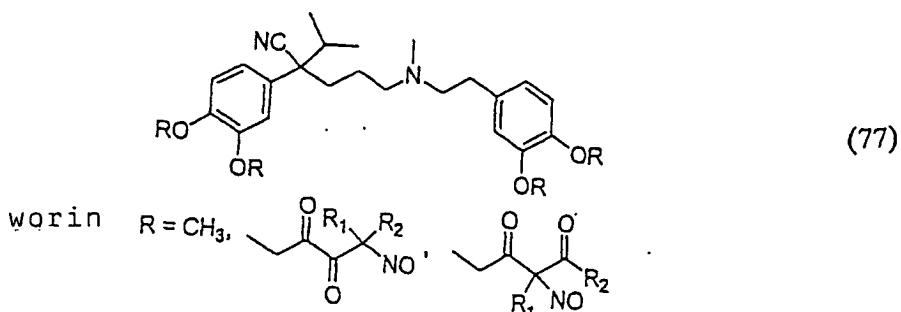
(76)

[0105] In (71), (72), (73), (74), (75) und (76) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

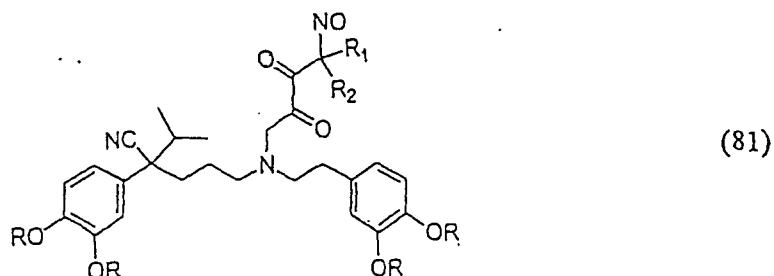
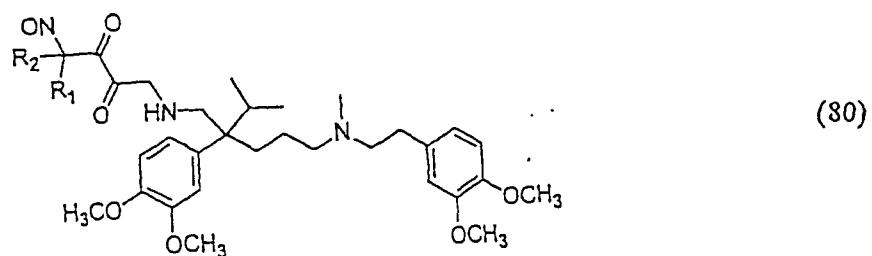
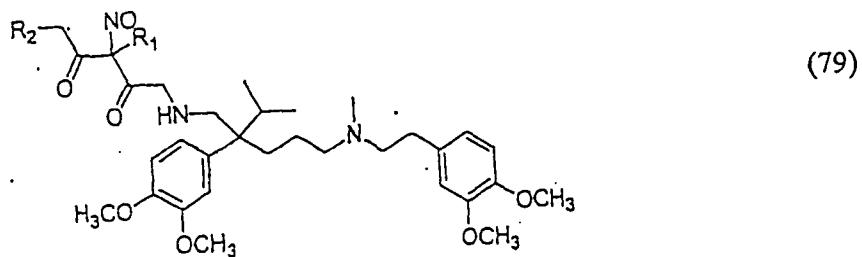
[0106] Der Calciumkanal-Blocker Verapamil hat die Formel:



[0107] C-Nitroso-Verbindungen, der Erfindung hierin, die von Verapamil abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



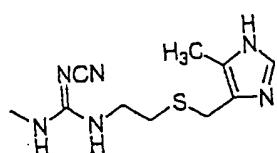
Worin R derselbe wie für (77) ist



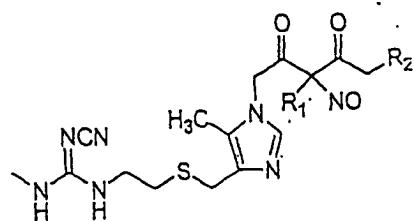
worin R derselbe wie für (77) ist

[0108] In (77), (78), (79), (80) und (81) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

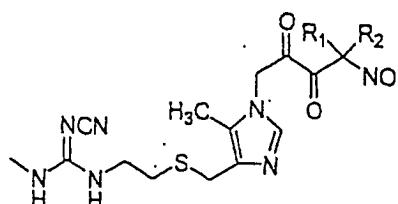
[0109] Das säureneutralisierende Cimetidin hat die Formel:



[0110] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Cimetidin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



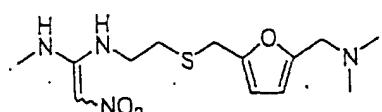
(82)



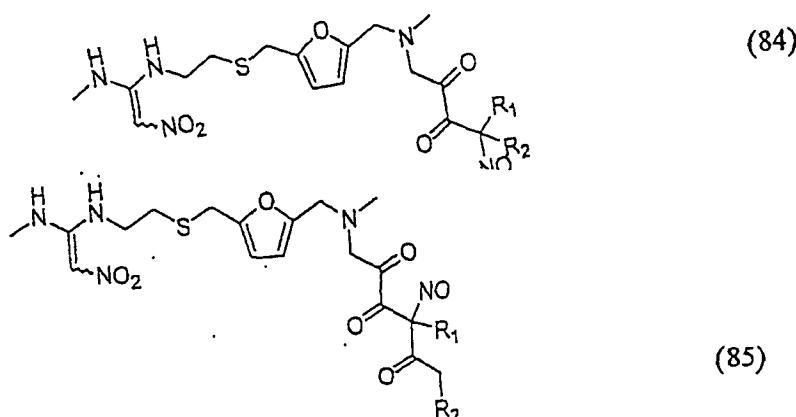
(83)

[0111] In (82) und (83) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus $\text{C}_1\text{-C}_{\text{6}}$ -Alkyl und $\text{C}_{\text{6}}\text{-C}_{\text{20}}$ -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0112] Das säureneutralisierende Ranitidin hat die Formel:

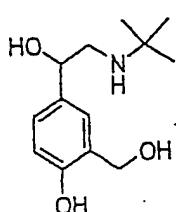


[0113] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Ranitidin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

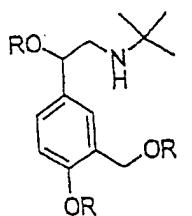


[0114] In (84) und (85) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus $\text{C}_1\text{-C}_{\text{6}}$ -Alkyl und $\text{C}_{\text{6}}\text{-C}_{\text{20}}$ -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

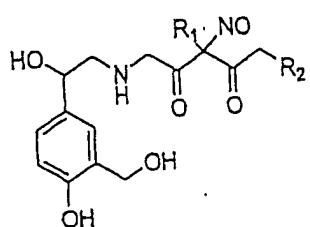
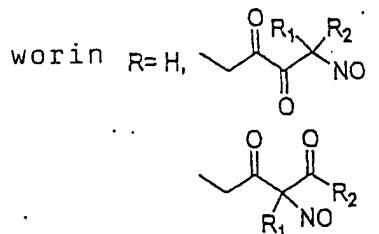
[0115] Der Bronchodilatatoral Abuterol hat die Formel:



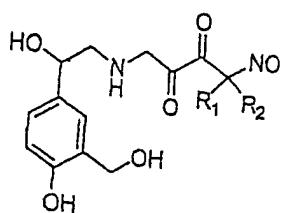
[0116] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Albuterol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



(86)



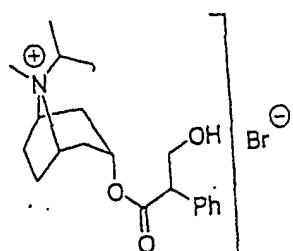
(87)



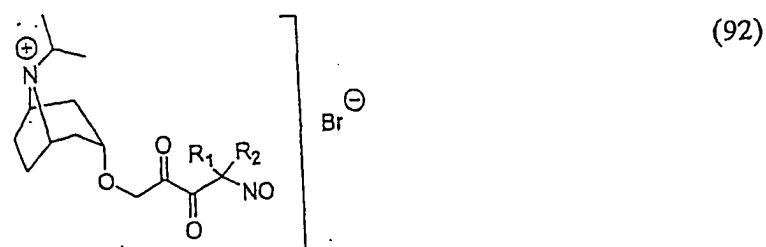
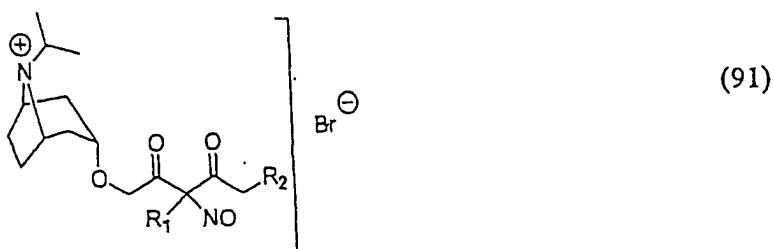
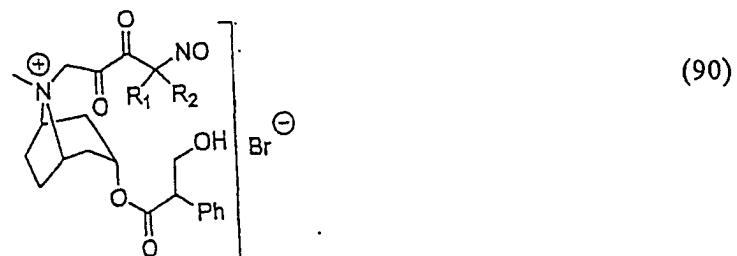
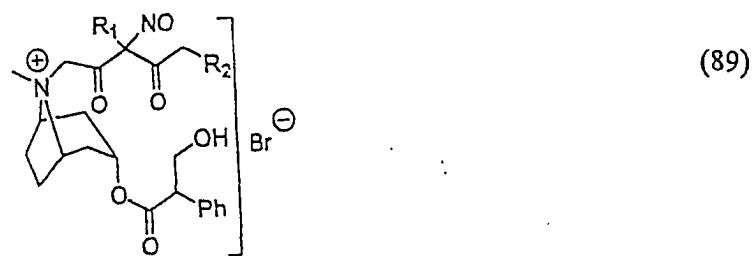
(88)

[0117] In (86), (87) und (88) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0118] Der Bronchodilatator Ipratropiumbromid hat die Formel:

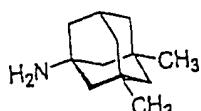


[0119] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Ipratropiumbromid abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

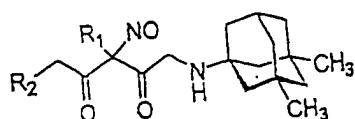


[0120] In (89), (90), (91) und (92) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

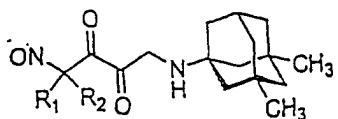
[0121] Das NMDA-antagonistische/skelettmuskelentspannende Memantin hat die Formel:



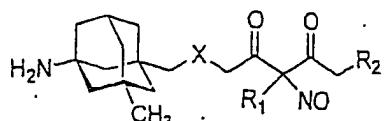
[0122] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Memantin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



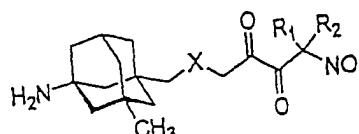
(93)



(94)

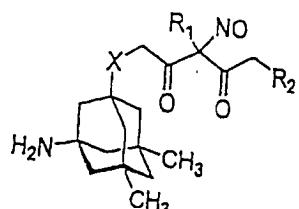


(95)

worin $X = O, NH$ 

(96)

worin X wie in (95) ist



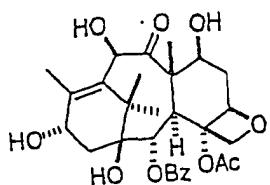
(97)

worin X wie in (95) ist

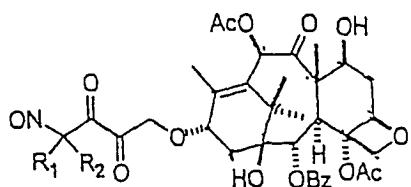
[0123] In (93), (94), (95), (96) und (97) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0124] C-Nitroso-Derivate von Mitteln gegen Proliferation sind besonders nützlich, da die NO-Gruppe eine Wirkung gegen Proliferation hat und diejenige des Mittels vor der NO-Derivatisierung erhöht.

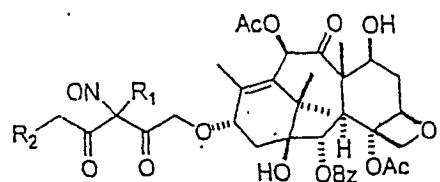
[0125] Das gegen Proliferation wirkende/Tubulin bindende Mittel 10-Deacetylbaccatin III hat die Formel:



[0126] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die Derivate von 10-Deacetylbaccatin III sind, umfassen beispielsweise:



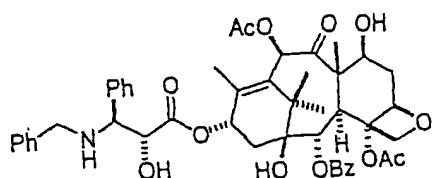
(98)



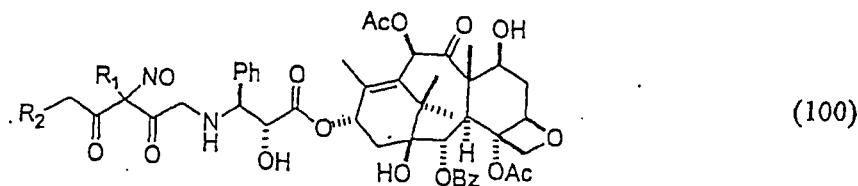
(99)

[0127] In (98) und (99) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

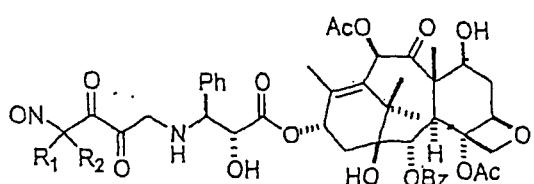
[0128] Das gegen Proliferation wirkende/Tubulin bindende Mittel Taxol hat die Formel:



[0129] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von Taxol abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



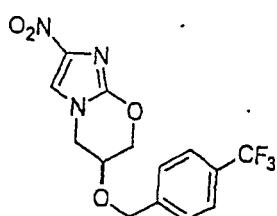
(100)



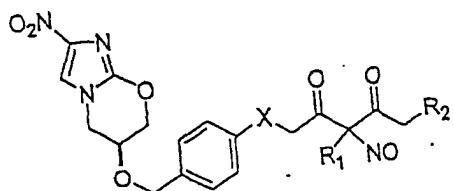
(101)

[0130] In (100) und (101) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0131] Das gegen Tuberkeln wirkende PA-824 hat die Formel:

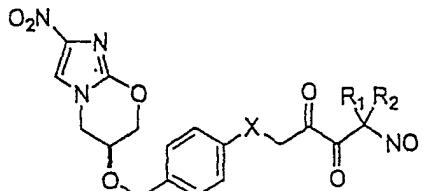


[0132] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von PA-824 abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



(102)

$X = O, NH$

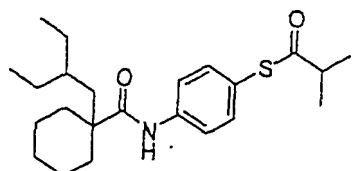


(103)

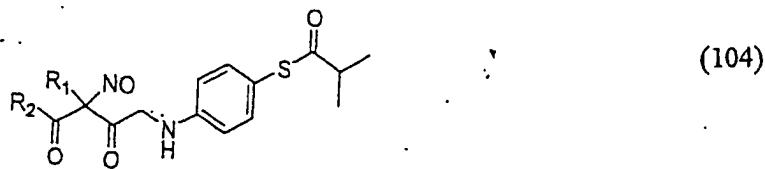
$X = O, NH$

[0133] In (102) und (103) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1-C_6 -Alkyl und C_6-C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

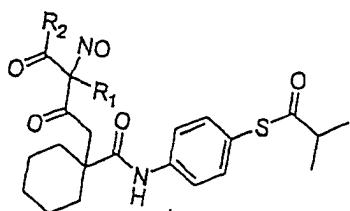
[0134] Der CETP-Inhibitor JTT-705 (Okamoto et al., Nature 406, 203 (2000)) hat die Formel:



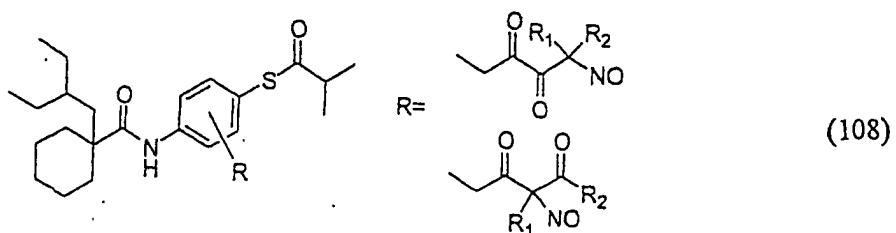
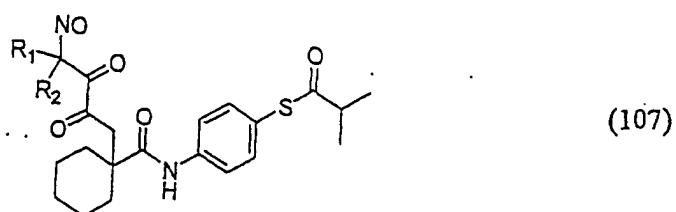
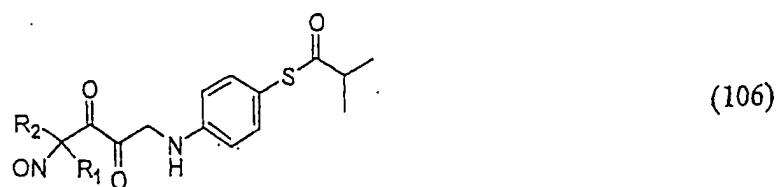
[0135] C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, die von JTT-705 abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



(104)

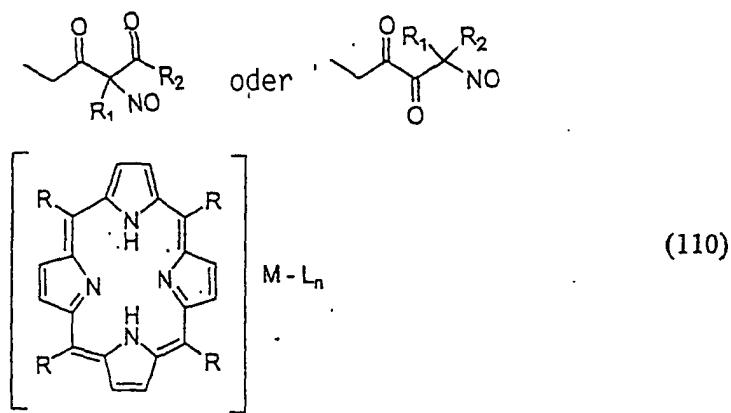
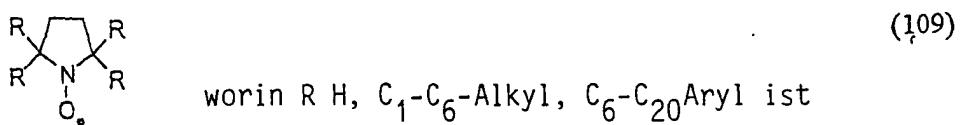


(105)



[0136] In (104), (105), (106), (107) und (108) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

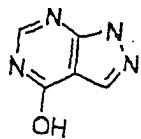
[0137] C-Nitroso-Verbindungen, die von SOD-Mimetika abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



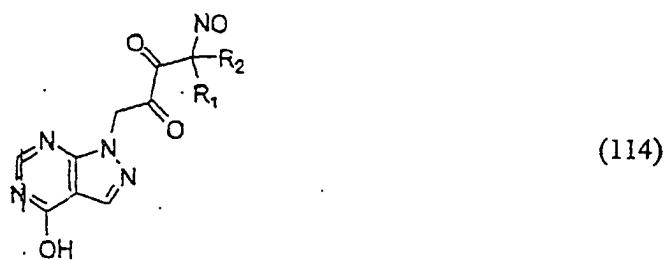
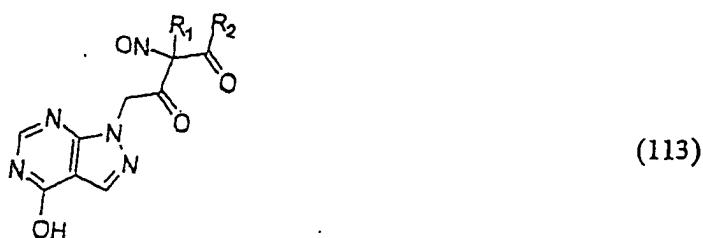
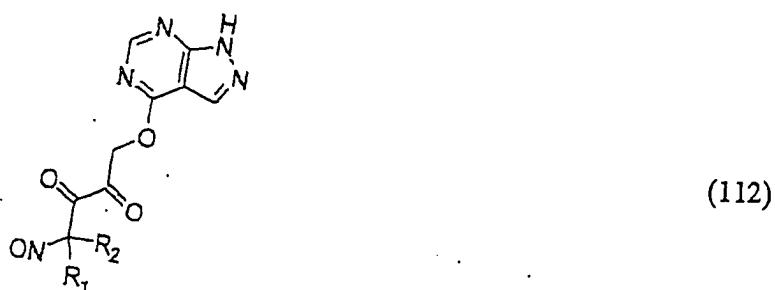
worin M beispielsweise Mangan, Eisen oder Kobalt ist, L Halogenid ist, n in Abhängigkeit von der Wertigkeit von M im Bereich von 0 bis 4 liegt, und R wie in (109) ist.

[0138] In (109) und (110) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0139] Der Xanthinoxidase-Inhibitor Allopurinol hat die Formel:

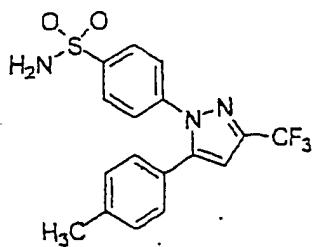


[0140] C-Nitroso-Verbindungen, die von Allopurinol geleitet sind, umfassen beispielsweise:

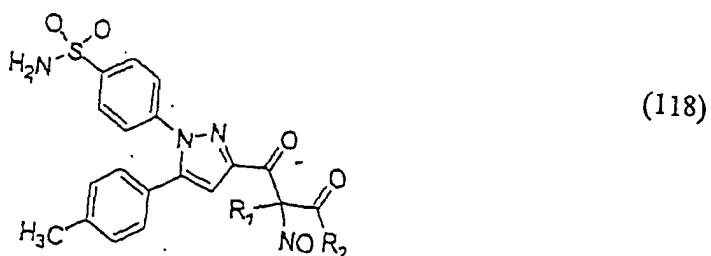
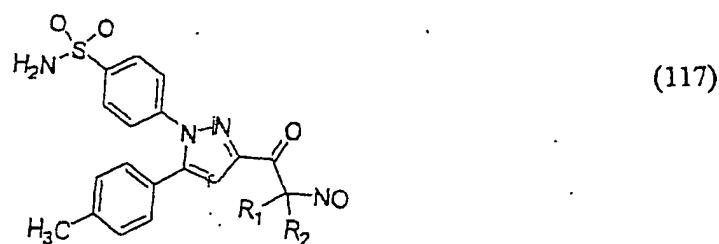
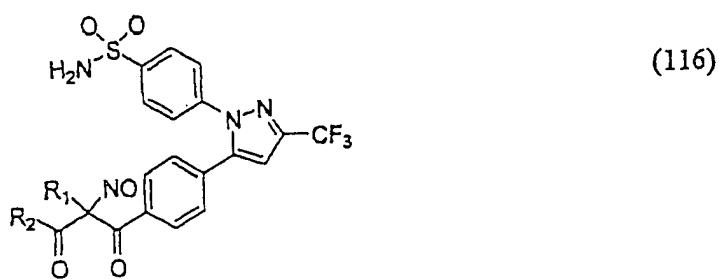
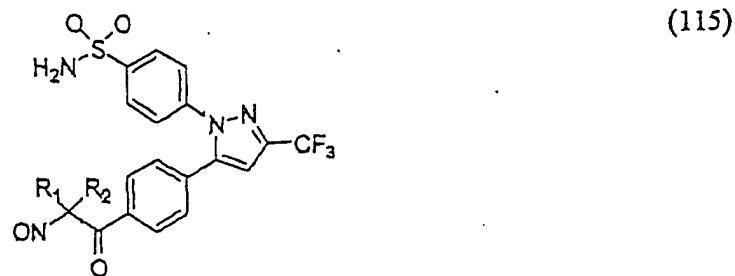


[0141] In (111), (112), (113) und (114) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0142] Der COX-2-Inhibitor Celebrex hat die Formel:

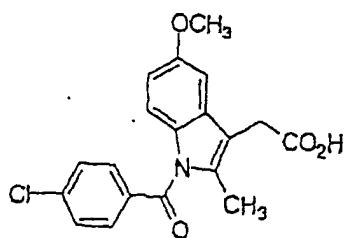


[0143] C-Nitroso-Verbindungen, die von Celebrex abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:

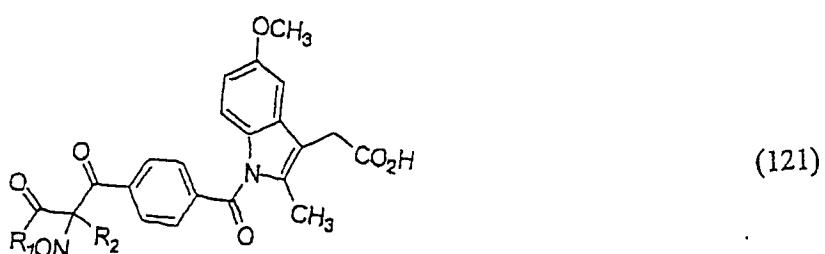
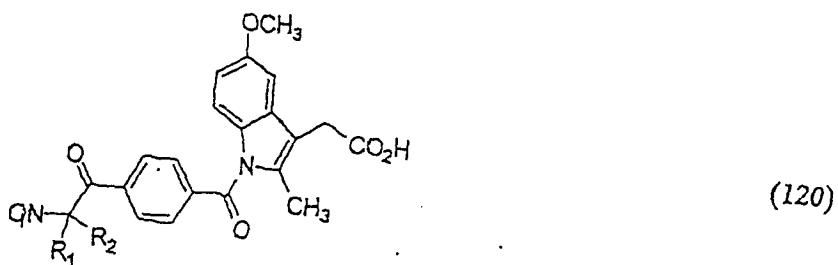
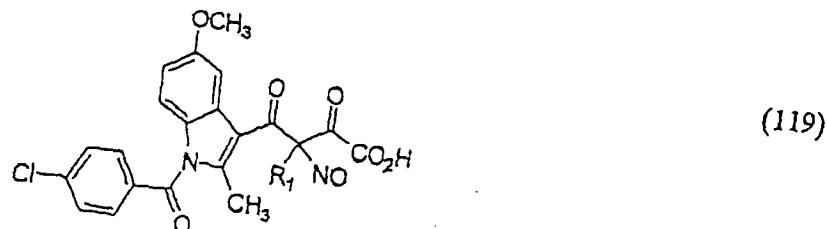


[0144] In (115), (116), (117) und (118) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0145] Der COX-2-Inhibitor Indometacin hat die Formel:

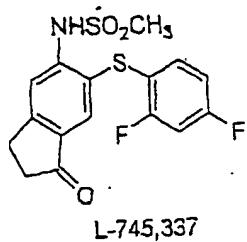


[0146] C-Nitroso-Verbindungen, die von Indomethacin abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



[0147] In (119), (120) und (121) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

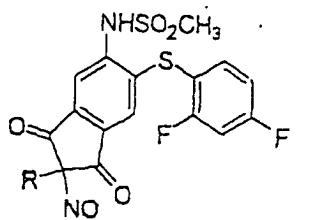
[0148] Der COX-2-Inhibitor L-745 337 hat die Formel:



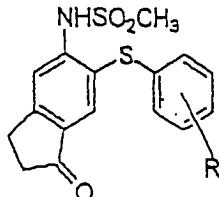
L-745,337

[0149] C-Nitroso-Verbindungen, die von L-745 337 abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



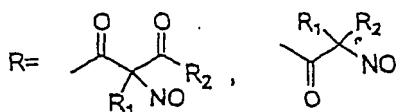


(123)



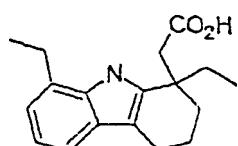
(124)

[0150] In (122), (123) und (124):



und R_1 und R_2 sind ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

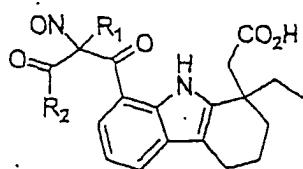
[0151] Der COX-2-Inhibitor Etudolac hat die Formel:



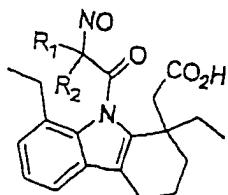
[0152] C-Nitroso-Verbindungen, die von Etudolac abgeleitet sind, umfassen beispielsweise:



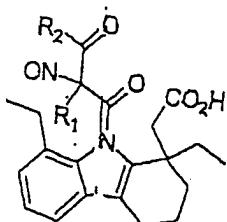
(125)



(126)



(127)



(128)

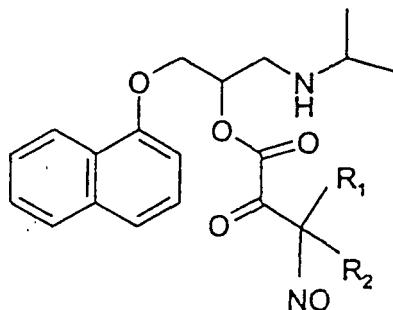
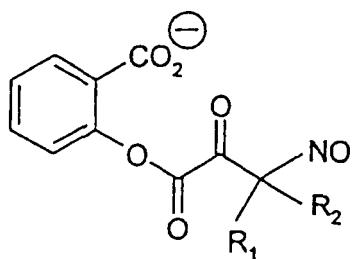
[0153] In (125), (126), (127) und (128) sind R_1 und R_2 ausgewählt aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht.

[0154] In allen Fällen, in denen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 oder R_5 oben definiert sind, wobei H nicht eine der genannten Gruppen ist, können R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 auch H sein, vorausgesetzt, dass das NO an einen tertiären Kohlenstoff gebunden ist, d. h. so, dass ein Definieren von R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und/oder R_5 als H nicht bewirkt, dass NO an einen Kohlenstoff gebunden ist, der kein tertiärer Kohlenstoff ist.

[0155] Die Verbindungen (1)-(128) sind beispielhaft gemeint, und in vielen Fällen kann sich die Kette, die mit NO substituiert ist, auch an einer anderen Stelle als der dargestellten befinden, wie es von einem Fachmann verstanden wird.

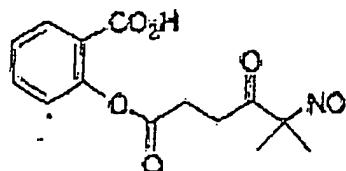
[0156] In vielen der beispielhaft veranschaulichten Verbindungen ist das Stickstoffoxid-tragende Fragment durch eine Ether- oder Amino-Verknüpfung verknüpft. Die Ether-Verknüpfung hat den Vorteil der in vivo-Stabilität. Alternativ kann es in manchen Fällen vorteilhaft sein, das NO-tragende Fragment durch eine Ester-Verknüpfung zu verknüpfen.

[0157] Beispiele für C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, in denen das Notragende Fragment durch eine Ester-Verknüpfung verknüpft ist, sind unten angegeben:



[0158] In (129) und (131) sind R₁ und R₂ ausgewählt aus der Gruppe, die aus C₁-C₆-Alkyl und C₆-C₂₀-Aryl und substituierten Derivaten davon, z. B. substituiert mit Amino, Hydroxyl und/oder Carboxy und/oder die sulfatiert und/oder phosphoryliert sind, besteht, oder können H sein, vorausgesetzt, dass das Definieren von R₁ und R₂ als H nicht dazu führt, dass NO an einen Kohlenstoff gebunden ist, der kein tertiärer Kohlenstoff ist. Die Verbindungen (129) und (131) sind beispielhaft gedacht, und in Kenntnis des obigen würde ein Fachmann sich viele andere C-Nitroso-Verbindungen der Erfindung hierin, in denen das Notragende Fragment durch eine Ester-Verknüpfung verknüpft ist, vorstellen können.

[0159] Ein Beispiel für eine Verbindung (129) ist:



[0160] Verbindung (129a) wird erhalten durch Nitrosylierung eines Kohlenstoffatoms mit einem pKa von weniger als 10.

[0161] Wir kommen nun zur Synthese der C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin.

[0162] Mehrere Verfahren, die zur Synthese von C-Nitroso-Verbindungen anwendbar sind, sind offenbart in Boyer, J. H., "Methods of Formation of the Nitroso Group and its Reactions" in The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups, Teil1, Feuer, H., Herausgeber, John Wiley & Sons, New York (1969) auf den Seiten 215-299, und in Touster, O. in Organic Reactions, Vol. 7, John Wiley & Sons, New York (1955) auf den Seiten 327-377, die hierin durch Bezugnahme aufgenommen werden.

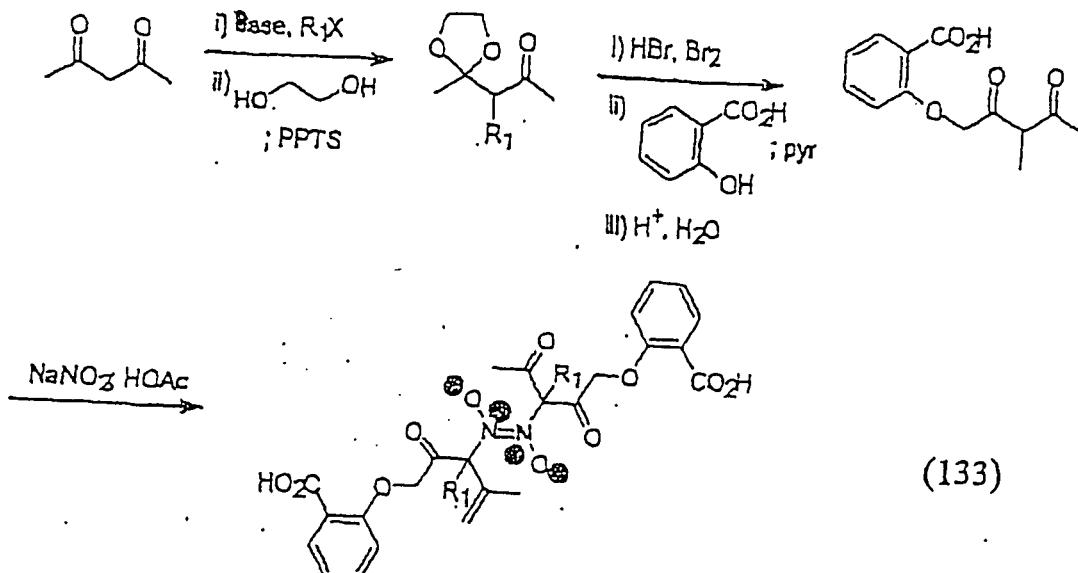
[0163] In einem Verfahren, das zur Nitrosylierung von Kohlenstoffsäuren mit pKa's von weniger als 15 anwendbar ist, können die Kohlenstoffsäuren direkt mit Natriumnitrit und einer Säure wie Eisessig nach dem Verfahren von Sklyar, Yu. E., et al., Khimiya Geterotsiklicheseskikh Soedinenii, 5, 70-73 (1969) nitrosyliert werden. Dieses Verfahren ist brauchbar zur Herstellung der Unterart von Verbindungen hierin, die durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15-20 erhalten werden.

[0164] In einem Verfahren, das zur Nitrosylierung von Kohlenstoffsäuren mit pKa's zwischen 15 und 30 anwendbar ist, wird die Nitrosylierung durch Bildung des Enolats und Abfangen des Enolats durch ein Nitrosonium-Äquivalent ausgeführt. Das Enolat kann direkt abgefangen oder als der Silyl-enol-ether oder ein Äquivalent isoliert werden. Dieses Verfahren ist brauchbar zur Herstellung der Unterart von Verbindungen hierin, die durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15-20 erhalten werden. Es ist das Verfahren, das in Beispiel I hierin nachfolgend zur Herstellung von dimerer 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propi-

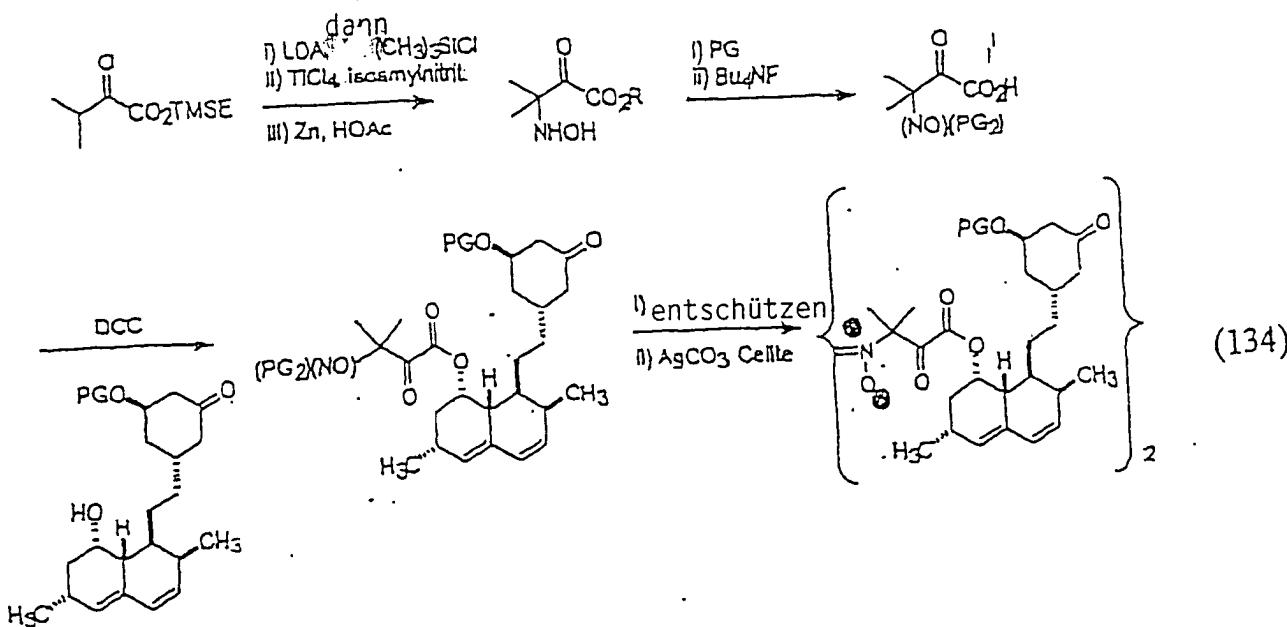
onsäure) verwendet wird.

[0165] In einem Verfahren, das unabhängig von der Acidität zur Synthese von C-Nitroso-Verbindungen brauchbar ist, wird die Kohlenstoffsäure in das entsprechende Hydroxylamin umgewandelt, das oxidiert wird, beispielsweise unter Verwendung von Silbercarbonat auf Celite.

[0166] In dem Fall instabiler C-Nitroso-Verbindungen kann es wünschenswert sein, das C-Nitroso-Fragment erst in dem abschließenden Schritt der Synthese, oder so spät in der Synthese wie möglich, einzuführen oder zu demaskieren. Bei einem solchen Weg wird bei der Synthese des C-Nitroso-Arzneimittels zuerst ein geeignetes Fragment eingebaut, und die Nitrosylierung wird erst ausgeführt, nachdem die Synthese vollendet ist. Ein Beispiel für diesen Weg ist unten dargelegt:



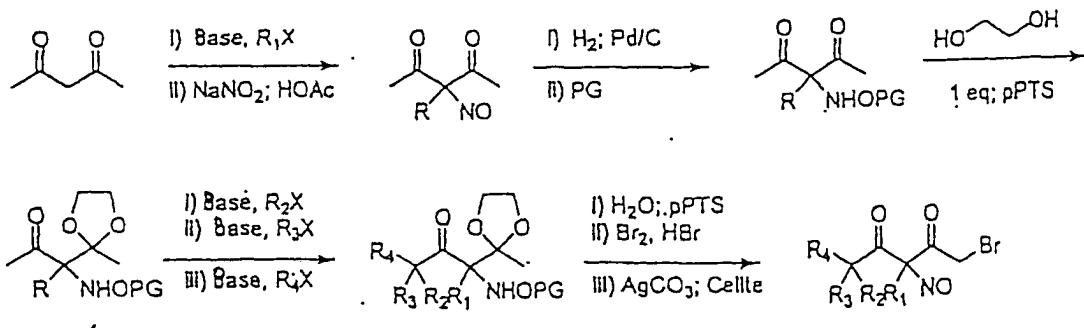
[0167] In dem obigen Reaktionsschema kann R_1 ausgewählt werden aus der Gruppe, die aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_6 - C_{20} -Aryl und substituierten Derivaten davon (wie oben für R_1 und R_2 definiert) besteht, und X ist Chlor oder Brom und PPTS ist Pyridinium-paratoluol-sulfonsäure und "pyr" ist Pyridin. Dieser Weg ist besonders geeignet zur Herstellung von Verbindungen, die von Ausgangs-Kohlenstoffsäuren mit besonders niedrigen pK_a -Werten, typischerweise weniger als 15 und bevorzugt weniger als 10, abgeleitet sind. Für Verbindungen, die von Ausgangs-Kohlenstoffsäuren mit höheren pK_a -Werten abgeleitet sind, ist es bevorzugt, die C-Nitroso-Baueinheit als das bis-geschützte Hydroxylamin maskiert mitzuführen; die C-Nitroso-Funktionalität wird, beispielsweise, spät in der Synthese, nach der Bindung an ein konventionelles Arzneimittel, durch milde Oxidation mit, beispielsweise, Silbercarbonat auf Celite demaskiert; ein Beispiel für diese Syntheseart ist unten dargelegt:



[0168] In dieser Reaktion bedeutet LDA-Lithium-diisopropyl-amid, TMSE bedeutet Trimethylsilylethyl, R ist TMSE, PG ist eine Schutzgruppe und DCC ist Dicyclohexylcarbodiimid.

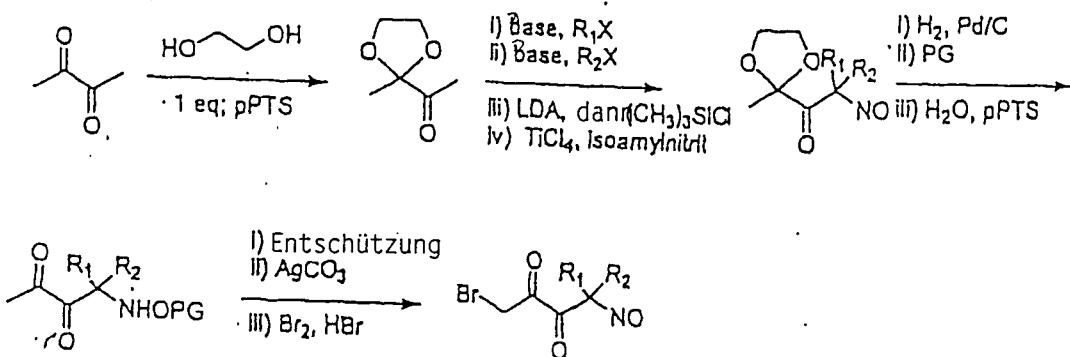
[0169] Derivatisierte Verbindungen können unter Verwendung eines Brommethylketon-Derivats von entweder 3-Nitroso-2,4-pentan-dion oder 4-Nitroso-2,3-butadien als Nitrosylierungsmittel hergestellt werden.

[0170] Substituierte 3-Nitroso-2,4-pentadione können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



[0171] In dem obigen Reaktionsschema steht "PG" für Schutzgruppe und "pPTS" steht für Pyridinium-paratoluol-sulfonsäure, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 sind gleich oder verschieden und können dieselben sein wie R_1 für die obigen Reaktionsschemata definiert ist, und X ist Chlor oder Brom. Die Herstellung wird kurz wie folgt beschrieben: eine Gruppe wird auf eine übliche Weise durch nucleophile Substitution an der acidesten Position eingeführt. Die Einführung dieser Gruppe verhindert die Bildung des Oxims nach der Nitrosylierung. Die genaue Identität der Gruppe wird gewählt, um die Reaktivität des C-Nitroso-Derivats zu kontrollieren. Der elektrophilen Nitrosylierung mit Nitrosonium folgt die Reduktion zum Hydroxylamin und der Schutz als das Bisacyl-Derivat, wie beschrieben in "Bisprotected hydroxylamines as reagents in organic synthesis. A review." in Romine, J. L., Org. Prep. Proced. Int. 28, 249-288 (1996). Der Unterscheidung des Dions durch Monoschutz als das Ketal folgt die Einführung von ein, zwei oder drei Gruppen durch nucleophile Substitution auf Standardart. Der Entschützung des Ketals und des Hydroxylamins folgt die milde Oxidation zur C-Nitroso-Verbindung mit, beispielsweise, auf Celite immobilisierten Silber (1)-Salzen. Schließlich liefert die Umwandlung zum Brommethyl-Keton mit Brom und Bromwasserstoffsäure das Derivatisierungsmittel.

[0172] Substituierte 4-Nitroso-2,3-butadiene können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:

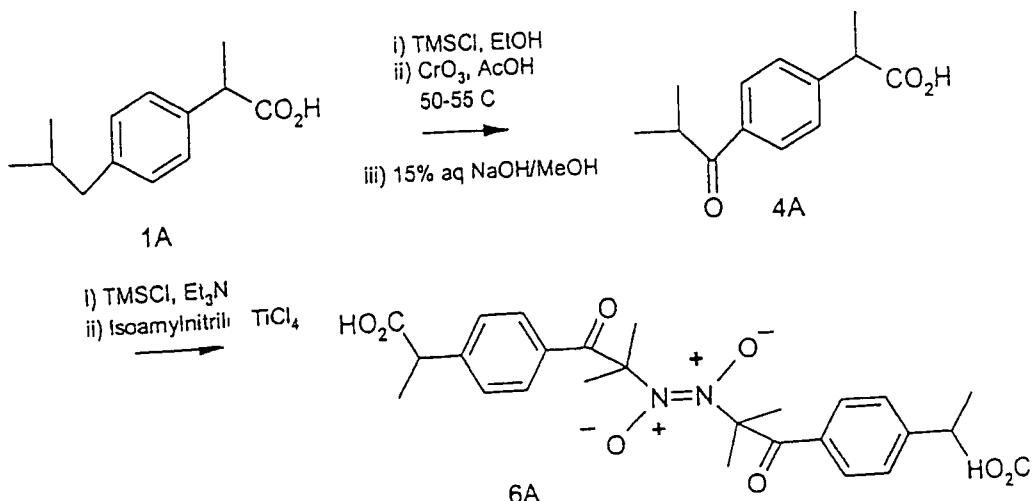


[0173] In dem obigen Reaktionsschema ist "pPTS" Pyridinium-paratoluol-sulfonsäure, "LDA" ist Lithium-diisopropyl-amid und "PG" bedeutet Schutzgruppe, R_1 und R_2 können gleich oder verschieden sein und können dieselben sein wie für die oben dargelegten Reaktionsschemata, und X ist Chlor oder Brom. Die Herstellung wird kurz wie folgt beschrieben: das Dion von 2,3-Butadien wird als das Monoketal unterschieden und wird dann in der üblichen Weise durch nucleophile Substitution substituiert. Nitrosylierung durch den Silyl-enol-ether, gefolgt von Schützen der C-Nitroso-Gruppe als das diacylierte Hydroxylamin geht der Entschützung des Ketals, der Wiederherstellung der C-Nitroso-Funktionalität und der Bromierung zum reaktiven α -Bromketon voraus.

[0174] Bei der Synthese von Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin kann der Kohlenstoffsäure-pKa des Ausgangsmaterials nach unten reguliert werden, indem darin ein elektronenziehendes Atom oder eine elektronenziehende Gruppe vorgesehen wird, und der Kohlenstoffsäure-pKa kann nach oben reguliert

werden, indem darin eine elektronenfreisetzende Gruppe vorgesehen wird.

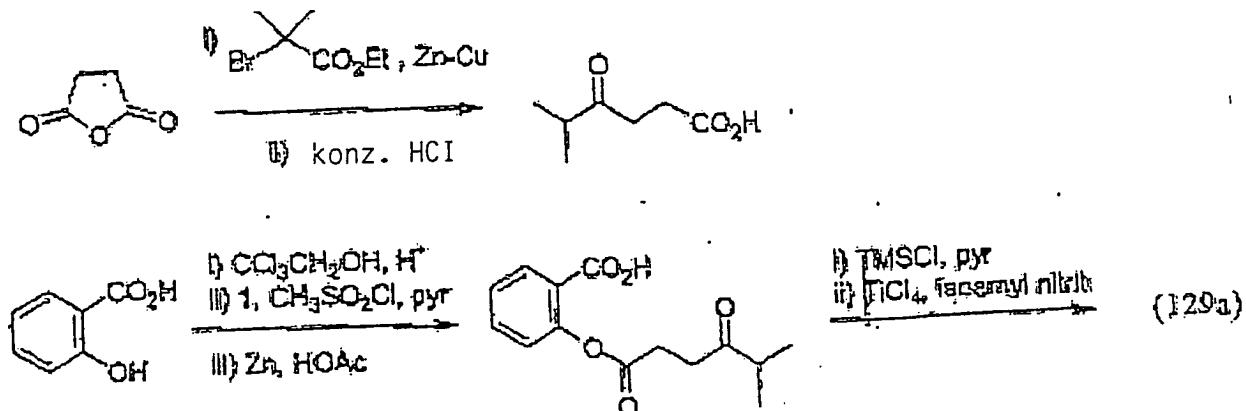
[0175] Beispielsweise kann ein acides Zentrum eingeführt werden, z. B. Bildung einer Ketongruppe aus dem Kohlenstoff, der dem zu nitrosylierenden Kohlenstoff benachbart ist, um die Acidität zu erhöhen und ein Ausgangsmaterial mit niedrigerem Kohlenstoffsäure-pKa zu schaffen. Dieser Weg wurde bei der Synthese von dimerer 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure aus Ibuprofen, die in Beispiel I unten dargelegt ist, verwendet. In der Synthese von Beispiel I wurde Ibuprofen (Kohlenstoffsäure-pKa von näherungsweise 50-55) auf diesem Weg in 2-(4'-Isobutyrylphenyl)propionsäure (Kohlenstoffsäure-pKa von etwa 20) umgewandelt, und die letztere wurde durch das oben beschriebene Verfahren der Nitrosylierung von Kohlenstoffsäuren mit pKa's zwischen 15 und 30 in das Endprodukt umgewandelt. Das Reaktionsschema, das in Beispiel I zur Umwandlung von Ibuprofen in dimere 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure verwendet wurde, ist unten dargelegt, worin 1A Ibuprofen ist, 4A 2-(4'-Isobutyrylphenyl)propionsäure ist und 6A das dimere Produkt ist.



[0176] In dem obigen Reaktionsschema steht "TMSCl" für Chlortrimethylsilan.

[0177] Zusammengefasst gibt es im Grunde mindestens zwei unterschiedliche Wege zur Herstellung der Verbindungen hierin. Einer davon ist, das Ausgangs-Arzneimittel zu modifizieren, um bei der ersten Ausführungsform hierin eine Funktionalität (Keton oder Dion), die eine C-Nitrosylierung erlaubt, einzuführen. Nach diesem Verfahren wird das Nitrosoketoibuprofen hierin gemacht. Der andere davon ist, an das Arzneimittel ein Teil oder Fragment, das die Bildung von -CNO erlaubt, zu binden. Ein Verfahren zur Ausführung des letzteren ist über ein Bromketon, um über Ether, Amin oder Ester zu verknüpfen. Anstelle der Verwendung eines Bromketons kann ein Carbonsäure-Derivat mit einer Hydroxygruppe oder einer Aminogruppe eines konventionellen Arzneimittels zur Reaktion gebracht werden, um eine Amid- oder Ester-Verknüpfung zu erhalten.

[0178] Die Verbindung (129a) kann auf dem folgenden Syntheseweg hergestellt werden:



[0179] Wir kommen nun zur Anwendung der C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin.

[0180] Die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin finden Anwendung als NO-Donoren, und in einer solchen Funktion schaffen sie einen Entspannungseffekt und einen plättchenhemmenden Effekt.

So sind C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin brauchbar, um Restenose nach einer Angioplastik bei Patienten, bei denen nach einer Angioplastik ein Restenosrisiko besteht, zu verhindern und um Plättchen zur Verhinderung von Koagulation zu hemmen und um Angina zu behandeln bei Patienten, bei denen ein Koagulations- und Thrombusbildungs-Risiko besteht. Die NO-Donorfunktion liefert auch die folgenden therapeutischen Effekte: Hemmung von Mikroben und Behandlung von Impotenz, Asthma, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Arthritis, ARDS, Krebs und jeglicher pathologischer Proliferation von Zellen und jeglicher Schädigung im Zusammenhang mit NMDA.

[0181] Wie oben angegeben, zeigen die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin mit hoher NO-Donatorkapazität (von Kohlenstoffsäuren mit pKa's von weniger als den 10) schwache (mikromolare Konzentration) Effekte, wahrscheinlich durch Nitrit, und werden durch hinzugegebenes Glutathion oder ähnliche Thiole mit niedrigem Molekulargewicht verstärkt bzw. potenziert. Diese Verbindungen bewirken die Bildung von Nitrosogluthation und sind daher besonders nützlich zur Behandlung von Patienten, die Nitrosoglutathion brauchen, z. B. Patienten mit zystischer Fibrose, Asthma, Hypoxie und ischämischen Erkrankungen.

[0182] Wie oben angegeben zeigen die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin mit schwachen NO-Donatorfähigkeiten (von Kohlenstoffsäuren mit pKa's im Bereich von 15-20) hohe Wirksamkeiten durch spezifische Nitrosylierung stark nucleophiler Ziele und sind daher brauchbar, um Thiole in Proteinen in hochgradig nucleophilen Milieus zu nitrosylieren, und daher sind sie brauchbar zur Behandlung von Patienten, die nitrosilierten Proteine brauchen, z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Neurodegenerierung und schmerzhafter Sichelzellerkrankungs-Krise.

[0183] Wenn C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin von nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden Arzneimitteln, die sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmen, abgeleitet sind, sind die C-Nitroso-Verbindungen brauchbar zur Behandlung entzündlicher oder schmerzhafter Erkrankungen einschließlich Arthritis, koronarer Herzerkrankung und Harninkontinenz, und Verbessern das Profil selektiver Inhibitoren von COX-2, z. B. bei der Behandlung von Angina. Das hierin hergestellte Nitrosoketoibuprofen hat diese Anwendungen.

[0184] Wie oben angegeben und wie bei der Beschreibung von Vorteilen unten tiefergehend diskutiert wird, verbessert die Stabilität der dimeren Form isolierter C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin die Verbindung-Lebensdauer und sorgt für eine modulierte biologische Aktivität. Diese Eigenschaft erlaubt ihre Verwendung als Depot-Arzneimittel. Eine derartige Stabilität bringt auch eine Anwendung als Prodrugs mit sich. Weil die spontane Freisetzung von NO sowohl kontrollierbar als auch klein ist, sind viele C-Nitroso-Verbindungen nur in Anwesenheit von Aktivatoren mit kleinen Molekülen wirksam, z. B. von Thiolen mit niedrigem Molekulargewicht, die als Träger von NO (in einer geeigneten Redoxform) von der C-Nitroso-Verbindung zu einem biologischen Ziel wirken.

[0185] Wir kommen nun zu Dosierungen und Verabreichungsverfahren für die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin, wenn sie für eine therapeutische Anwendung verwendet werden.

[0186] Im allgemeinen liegen die Dosierungen im Bereich von 1 µg/kg bis 1000 mg/kg und variieren in Abhängigkeit von der spezifischen C-Nitroso-Verbindung. Dosierungen für spezifische Verbindungen werden durch Standardverfahren zur Dosisfestlegung leicht festgelegt. Die normale Dosis des Ausgangsarzneimittels kann beibehalten werden, indem man nur einen Teil davon als das C-Nitroso-Derivat verwendet. Der Grund für den breiten Bereich ist, dass viele Verbindungen von der Erfindung umfasst werden.

[0187] Verabreichungswege umfassen beispielsweise oral, parenteral einschließlich intravenös, inhaliert, zerstäubt und topisch.

[0188] Wenn die C-Nitroso-Verbindung der ersten Ausführungsform hierin von einem konventionellen Arzneimittel abgeleitet ist, sind die verwendeten Dosierungen jene, die für das konventionelle Arzneimittel in Gebrauch sind, und die Anwendungsverfahren sind jene für das konventionelle Arzneimittel, aber wie oben angegeben wird nur ein Teil des Arzneimittels als die C-Nitroso-Verbindung verabreicht, wobei der Rest, falls erforderlich, als das konventionelle Arzneimittel verabreicht wird.

[0189] Wenn die C-Nitroso-Verbindung eine ist, die durch Nitrosylierung einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 10 erhalten wurde, wird sie bevorzugt in einer Konzentration im Bereich von 1 nanomolar bis 100 mikromolar als eine wässrige Lösung verabreicht, außer wenn durch Glutathion oder ein anderes Thiol mit niedrigem Molekulargewicht eine Potentierung geschaffen wird, worauf die C-Nitroso-Verbindung bevor-

zugt in einer Konzentration im Bereich von 1 bis 900 nanomolar verabreicht wird und das Glutathion in einer Konzentration im Bereich von 1 mikromolar bis 100 Millimolar verabreicht wird.

[0190] Wenn die C-Nitroso-Verbindung eine ist, die aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, erhalten wird, wird die C-Nitroso-Verbindung bevorzugt in einer Konzentration im Bereich von 1 nanomolar bis 100 mikromolar verabreicht.

[0191] Wir kommen nun zu dem Ibuprofen-Derivat, d. h. dimerer 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure. Sie wird bevorzugt als eine Pille, Tablette oder Kapsel verabreicht, wobei nur ein Teil des Ibuprofens als das C-Nitroso-Derivat, z. B. ein Gewichtsteil Ibuprofen-Derivat zu 1000 Gewichtsteilen underivatisiertem Ibuprofen, um 400 mg auf Ibuprofen-Basis zu liefern, drei- bis viermal am Tag und in einer Konzentration der C-Nitroso-Verbindung von 1 nanomolar bis 100 mikromolar verabreicht wird.

[0192] Die Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin sind gegenüber den bisher bekannten C-Nitroso-Verbindungen vorteilhaft hinsichtlich Wirksamkeit und/oder Löslichkeit.

[0193] Wir kommen nun zu den Vorteilen der C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin gegenüber O-Nitroso-Verbindungen und S-Nitroso-Verbindungen als NO-Donoren.

[0194] Eine Hauptbarriere gegen die Verwendung organischer Nitrite und Nitrosothiole als NO (oder Nitrosonium)-Donoren ist ihre Instabilität. Nitrosothiole beispielsweise unterliegen einer raschen Zersetzung, um inter alia ein Stickstoffoxid-Radikal und ein Schwefel-Radikal zu ergeben. Im Gegensatz dazu gehen C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform eine Dimerisierungsreaktion ein, um ein festes, stabiles Dimer zu erzeugen. Wie oben angegeben, läuft diese Dimerisierungsreaktion während der Isolierung von C-Nitroso-Verbindungen spontan ab, und die Dimerisierung ist für α -Acyl-C-nitroso-Verbindungen stark begünstigt. Im allgemeinen sind die Dimere fest und stabil, bei Umgebungstemperatur in Anwesenheit von Sauerstoff und Licht monatelang lagerfähig. Die C-Nitroso-Verbindungen hierin haben vom Standpunkt der Lagerstabilität her einen signifikanten Vorteil gegenüber O-Nitroso- und S-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform.

[0195] Die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin sind auch insofern gegenüber O-Nitroso- und S-Nitroso-Verbindungen als NO-Donoren vorteilhaft, als ihre Funktionalität, d. h. NO-Donatorpotential und Reaktivität, maßgeschneidert werden kann, während dies für O-Nitroso- und S-Nitroso-Verbindungen nicht der Fall ist.

[0196] Wir kommen zuerst zum Maßschneidern des NO-Donatorpotentials der C-Nitroso-Verbindung der ersten Ausführungsform hierin. Dies kann auf drei Arten gemacht werden. Erstens ist die Übertragungsrate des Nitrosonium-Äquivalents direkt proportional zur Acidität. Daher wird das NO-Donatorpotential erhöht, indem man die C-Nitroso-Verbindung aus Ausgangsmaterial mit niedrigerem pKa erhält. Zweitens steht das NO-Donatorpotential in Beziehung zur Lage (Gleichgewichtskonstante) des Dimer-Monomer-Gleichgewichts (Thermodynamik). Diese Eigenschaft liegt daran, dass, wie oben angegeben, das Dimer stabil und unwirksam ist, während das Monomer wirksam ist. Drittens wird das NO-Donatorpotential durch die Umwandlungsrate von Dimer und Monomer ineinander (Kinetic) beeinflusst. Dieses Merkmal kann benutzt werden, beispielsweise indem man ein Acyl alpha zu dem Nitroso-Kohlenstoff positioniert, um die Umwandlungsrate zum Monomer zu verlangsamen. Andererseits ist die NO-Donatorfähigkeit organischer Nitrite und Nitrosothiole im großen Umfang eine Funktion des Heteroatoms (Sauerstoff oder Schwefel); es gibt wenig in der Art einer Beziehung zwischen Struktur und Wirksamkeit.

[0197] Wir kommen nun zum Maßschneidern der Reaktivität der C-Nitroso-Verbindungen. Dies kann sterisch oder elektronisch erreicht werden. Wir kommen nun zum sterischen Maßschneidern der Reaktivität. Die Hinzufügung einer sterischen Masse am α -Kohlenstoff verlangsamt die Übertragung eines Nitrosonium-Äquivalents. So können beispielsweise hochgradig gehinderte Protein-Sulphydryl-Rezeptoren durch Verwendung hochgradig gehinderter C-Nitroso-Donoren gegen S-Nitrosylierung geschützt werden. Wir kommen nun zum elektronischen Maßschneidern der Reaktivität. Erstens ist die Übertragungsrate eines Nitrosonium-Äquivalents direkt proportional zur Acidität der Ausgangs-Kohlenstoffsäure. Zweitens kann die Reaktivität durch Wählen von Ausgangsmaterial mit Gruppen, die das Donatorpotential maßschneidern können, maßgeschneidert werden. Beispielsweise erniedrigt die Hinzufügung von Gruppen wie Acyl und von elektronegativen Substituenten die Acidität der Kohlenstoffsäure und steigert in der Folge die NO^+ -Donatorkapazität der C-Nitroso-Verbindung. Darüber hinaus verändert die Abänderung von Gruppen die Form von freigesetztem Stickstoffoxid. Die Abänderung von Gruppen kann die Acidität um bis zu 10^{40} verändern, was den Bereich, der mit Konjugaten auf Schwefel- oder Sauerstoff-Basis verfügbar ist, stark überschreitet.

[0198] Verfahren zur Bereitstellung unterschiedlicher Gruppen in C-Nitroso-Verbindungen sind in den oben beschriebenen Syntheseverfahren verfügbar, wo Brommethylketon-Derivate von entweder 3-Nitroso-2,4-pentandion oder von 4-Nitroso-2,3-butadien verwendet werden, und diese Gruppen können die Monomer-Dimer-Eigenschaften und das NO-Donatorpotential des Endprodukts beeinflussen.

[0199] Wie oben angegeben, können die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform, wenn sie von konventionellen Arzneimitteln abgeleitet sind, anstelle des konventionellen Arzneimittels verwendet werden, und die Verwendungsverfahren sind jene für das konventionelle Arzneimittel, wenn auch die Dosierung variiert werden kann, um eine therapeutisch wirksame Menge bereitzustellen. So kann in einem Fall ein Patient mit einer entzündlichen oder schmerhaften Erkrankung behandelt werden, indem dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer C-Nitroso-Verbindung mit einem Molekulargewicht im Bereich von 225-600 auf Monomerbasis, bei der eine Nitrosogruppe an einen tertiären Kohlenstoff gebunden wird, die durch Nitrosierung eines nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden Arzneimittels mit einem Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, oder eines nicht-steroidalen antiinflammatorisch wirkenden Arzneimittels, das modifiziert wurde, um einen Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, zu haben, erhalten wird, verabreicht wird. In einem anderen Fall kann ein Patient mit einer Erkrankung, die mit einem analgetischen Arzneimittel behandelbar ist, behandelt werden durch Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer C-Nitroso-Verbindung, wie in dem obigen Satz beschrieben, mit der Ausnahme, dass das Behandlungsmittel ein nitrosyierte analgetisches Arzneimittel mit einem Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, oder ein analgetisches Arzneimittel, das modifiziert wurde, um einen Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, zu haben, und dann nitrosyierte ist. In noch einem anderen Fall kann ein Patient mit Angina behandelt werden durch Verabreichen einer C-Nitroso-Verbindung, wie in diesem Abschnitt beschrieben, mit der Ausnahme, dass das Behandlungsmittel ein nitrosyierte, gegen Angina wirksames Arzneimittel mit einem Kohlenstoff und pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, oder ein gegen Angina wirksames Arzneimittel, das modifiziert wurde, um den Kohlenstoffsäure-pKa zu haben, und dann nitrosyierte ist. In noch anderen Fällen werden blutdrucksenkende Arzneimittel, diuretische Arzneimittel, ACE-Inhibitoren, Arzneimittel gegen Hypercholesterinämie/Lipoproteinämie, Calciumkanal-Blocker, Antacide, Bronchodilatatoren, NMDA-antagonistische/Skelettmuskel entspannende Arzneimittel, Arzneimittel gegen Proliferation/tubulinbindende Arzneimittel, Mittel gegen Tuberkeln, CETP-Inhibitoren, SOD-Mimetika oder Xanthinoxidase-Inhibitoren, die einen Kohlenstoffsäure-pKa im Bereich von 15-25, z. B. 15-20, haben, nitrosyierte oder modifiziert, um einen Kohlenstoffsäure-pKa von weniger als 25 zu haben, und dann nitrosyierte, um eine Verbindung der ersten Ausführungsform hierin zu liefern, und in einer therapeutisch wirksamen Menge an einen Patienten, für den das Arzneimittel indiziert ist, verabreicht.

[0200] Darüber hinaus können C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin in Polymere für Beschichtungen auf medizinischen Vorrichtungen eingebaut werden. Im Fall solcher Beschichtungen können polymerisierbare C-Nitroso-Verbindungen mit geeigneten Monomeren copolymerisiert werden, um Kunststoffe oder Elastomere, wie sie gewünscht werden, zu ergeben.

[0201] Die Polymere, in die C-Nitroso-Verbindungen der ersten Ausführungsform hierin und andere C-Nitroso-Verbindungen mit pKa-Werten von weniger als 25 eingebaut werden können, umfassen alle biologisch verträglichen Polymere, einschließlich PVP- und PVP-Urethan-Copolymere; Hydrogele; Polylactide und Polylactid-co-Polyethylenglycol; Polyacrylnitrile, Polyacrylnitril/Polyacrylamid/Polyacrylsäure-Copolymere; Polyurethane, Polycarbonate, Polyether und Copolymere der drei; Silicon-Polymere und Copolymere; Kohlehydrat-Polymere, einschließlich Stärken und modifizierten Stärken, Cellulose und Cellulosematerialien, Chitin und Chitosan, Glycosamin-glycane, einschließlich Hyaluronsäure, Chondroitin und Chondroitinsulfat, worin das Polymer modifiziert wurde, dass es von Kohlenstoffsäuren mit pKa-Werten von weniger als 25 abgeleitete C-Nitroso-Baueinheiten eingebaut enthält. Die C-Nitroso-Baueinheiten können als Ester oder Ether an anhängende Hydroxylgruppen, als Ester an anhängende Carbonsäure oder als Amine oder Amide an anhängende Amino-Baueinheiten gebunden werden. Das nitrosyierte Polymer selbst kann auf eine Vielfalt von Arten hergestellt werden. Nitrosyierte Monomere können in ein wachsendes Polymer entweder während einer radikalischen, ionischen, Metathese- oder lebenden Polymerisation eingebaut werden. Alternativ kann ein fertiges Polymer nach der Synthese derivatisiert werden, um die oben aufgelisteten Reste einzubauen, indem man beispielsweise hydroxylierte oder Amin enthaltende Polymere mit Carbonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden, Carboxylat enthaltende Polymere mit Alkylhalogenid behandelt. Schließlich kann ein C-Nitroso-Vorläufer, beispielsweise ein Monomer, das ein Dion oder ein Vinylsilan enthält, in eine wachsende Polymerkette durch radikalische, ionische, metathese- oder lebende Polymerisation einpolymerisiert und dann nach der Polymerisation nitrosyierte werden, indem er einer Nitronium-Quelle, beispielsweise angesäuertem Nitrit, Titanetrachlorid bzw. einem Alkylnitrit ausgesetzt wird. Jene Polymere können massegemittelte Molekülmassen (bestimmt durch Lichtstreuung) im Bereich von, beispielsweise, 50.000-500.000 haben.

[0202] Wie oben angegeben, betrifft eine Ausführungsform hierin Polymere, in die eine von einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 abgeleitete C-Nitroso-Baueinheit eingebaut ist, die eine massegemittelte Molekülmasse (wie durch Lichtstreuung bestimmt) im Bereich von 50.000-500.000 haben. Der Begriff "C-Nitroso-Baueinheit" bedeutet, dass irgendein Teil des Polymers C-Nitroso enthält, das von einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 25 abgeleitet ist. Diese Art von Polymer ist oben beschrieben und umfasst, beispielsweise, ein hydroxyliertes, Amin enthaltendes oder Carboxylat enthaltendes Polymer, das eine von einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa-Wert von weniger als 25 abgeleitete C-Nitroso-Baueinheit eingebaut enthält, z. B. ein mit einem Carbonsäurechlorid oder Alkylhalogenid derivatisiertes, hydroxyliertes oder Amin enthaltendes Polymer, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, die von einem Kohlenstoff und mit einem pKa-Wert von weniger als 25 abgeleitet ist, oder ein mit einem Alkylhalogenid derivatisiertes, Carboxylat enthaltendes Polymer, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, die von einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa-Wert von weniger als 25 abgeleitet ist.

[0203] Wie oben angegeben, betrifft eine andere Ausführungsform hierin eine medizinische Vorrichtung mit einer therapeutisch wirksamen Beschichtung aus Polymer, in das eine C-Nitroso-Baueinheit eingebaut ist, wie in dem obigen Abschnitt beschrieben. Diese Ausführungsform umfasst Stents, die mit einem Polymer, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, wie oben beschrieben, beschichtet sind, um eine Koagulation zu verhindern, einem Katheter, der mit einem Polymer, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, wie oben beschrieben, beschichtet ist, um eine Infektion zu verhindern, und eine Drainage, die mit einem Polymer, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, wie oben beschrieben, beschichtet ist, um eine Infektion und Koagulation zu verhindern.

[0204] Wir kommen nun zu Verfahren zur Verwendung der Polymere hierin, die eine C-Nitroso-Baueinheit enthalten. Diese Verfahren umfassen, beispielsweise, die Prophylaxe eines Patienten, bei dem ein Risiko einer Koagulation oder Thrombusbildung oder einer mikrobiellen oder viralen Infektion besteht, aufweisend das in Berührung bringen von Gewebe in dem Gebiet, in dem das Risiko besteht, mit Polymer hierin, das eine C-Nitroso-Baueinheit enthält, z. B. durch Einsetzen eines Stents, der mit dem Polymer beschichtet ist, in einen Patienten, bei dem Restenose vorliegt oder ein Restenosrisiko besteht.

[0205] Beispiele für Inhibitoren von COX-2, bei denen ein tertiärer Kohlenstoff nitrosyliert ist, sind die oben angegebenen Verbindungen (115)-(129).

[0206] Die Dosierung auf COX-2-Inhibitor-Basis ist dieselbe wie die Dosierung für den underivatisierten COX-2-Inhibitor. Um dies zu bewirken, kann nur ein Teil des COX-2-Inhibitors in der Form einer nitrosyierten Verbindung verabreicht werden. Der Verabreichungsweg ist derselbe wie für den underivatisierten COX-2-Inhibitor.

[0207] Die Erfindung wird durch die folgenden Arbeitsbeispiele veranschaulicht.

Beispiel I

[0208] Synthese von dimerer 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure Die Synthese von dimerer 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure wurde nach dem oben dafür dargelegten Reaktionsschema wie folgt ausgeführt: Zu einer Lösung von Ibuprofen 1A (9,89 g, 48 mmol) in wasserfreiem EtOH (35 mL) wurde Chlortrimethylsilan (18,27 mL, 144 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben, und das Gemisch wurde 2h lang bei derselben Temperatur gerührt. Nach der Entfernung des überschüssigen EtOH und Chlortrimethylsilans unter verringertem Druck wurde der ölige Rückstand mit eiskaltem, gesättigtem NaHCO₃ (150 mL) behandelt, und das sich ergebende Gemisch wurde mit Hexanen (450 mL) extrahiert. Die Hexanolösung wurde mit Salzlösung (3×50 mL) gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels lieferte Ethyl-2-(4'-Isobutylphenyl)propionat 2A (11,24 g in 100%iger Ausbeute) als ein farbloses Öl.

[0209] Ester 2A (11,23 g, 48 mmol) wurde tropfenweise innerhalb von 30 Min. zu einer gerührten Suspension von CrO₃ (20,8 g, 208 mmol) in Essigsäure (AcOH) (34 mL) und H₂O (1,1 mL) zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur bei 45-55° C gehalten wurde. Nach Vollendung der Zugabe wurde das Gemisch 20 Min. lang gerührt, und dann wurde das Gemisch unter Röhren für zusätzliche 85 Min. bei 50-55° C erhitzt, was eine blau-schwarze Suspension ergab. Die AcOH wurde unter verringertem Druck entfernt, und der feste Rückstand wurde in eiskaltem H₂O (400 mL) suspendiert und mit EtOAc (450 mL) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzlösung (5×50 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Rohprodukte wurden durch Flashchromatographie (Elution mit 7% EtOAc in Hexanen) gereinigt, um unreagierten Ester 2A, (2,78 g) zu ergeben, gefolgt von Ethyl-2-(4'isobutyrylphenyl)propionat 3a (4,3 g, 48% Ausbeute auf der Basis von verbrauchtem 2A) als ein hell-gelbes Öl.

[0210] 15%ige wässrige NaOH (10 mL) wurde zu einer Lösung von 3A (3,2 g, 12,9 mmol) in MeOH (150 mL) zugegeben und 2h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des MeOH mittels Verdampfer wurde der dunkelbraune Rückstand mit eiskalter 2M HCl (100 mL) behandelt, und die sich ergebende grauweiße Suspension wurde mit EtOAc (400 mL) extrahiert und schließlich getrocknet (Na_2SO_4). Flachchromatographische Reinigung der Rohprodukte (Elution mit 60% EtOAc in Hexanen) lieferte 2-(4'-Isobutyrylphenyl)propionsäure 4a (2,5 g, 88% Ausbeute) als einen amorphen Feststoff.

[0211] Zu einem gerührten Gemisch von 4A (1,59 g, 7,2 mmol) und Triethylamin (3,03 mL, 21,7 mmol) wurde Chlortrimethylsilan (2,75 mL, 21,7 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben, und dann wurde eine Lösung von Natriumiodid (3,26 g, 21,7 mmol), gelöst in wasserfreiem Acetonitril (25 mL), auf einmal hinein gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 8h lang gerührt, dann mit Hexanen (400 mL) extrahiert. Der Hexan-Extrakt wurde mit eiskalter Salzlösung (2×30 mL) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Einengung des Lösungsmittels lieferte Trimethylsilyl-2-[4'-(2-trimethylsiloxy-1-isobutenyl)phenyl]propionat 5A (2,08 g, 79% Ausbeute) als ein viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0212] Eine Lösung von 5A (2,1 g, 5,7 mmol), gelöst in wasserfreiem CH_2Cl_2 (25 mL), wurde auf -10°C abgekühlt. Isoamylnitrit (2,4 mL, 17,6 mmol) wurde auf einmal zugegeben, dann wurde 1M TiCl_4 CH_2Cl_2 -Lösung (13,0 mL, 13,0 mmol) innerhalb einer Zeitspanne von 20 Min. bei -10°C tropfenweise zugegeben. Nach Rühren bei derselben Temperatur für zusätzliche 60 Min. wurde das sich ergebende tiefgrüne Gemisch in eiskaltes H_2O (100 mL) gegossen und für 5-10 Min. gerührt, dann mit EtOAc (400 mL) extrahiert und schließlich getrocknet (Na_2SO_4). Verdampfung des Lösungsmittels unter verringertem Druck ergab einen amorphen Feststoff, der in CH_2Cl_2 (50 mL) suspendiert und durch Filtration gesammelt wurde. Der weiße Feststoff wurde mit zusätzlichem CH_2Cl_2 (3×10 mL) gewaschen, um dimere 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure 6A (0,75 g, 53% Ausbeute) zu ergeben.

Beispiel II

[0213] Die Fähigkeit verschiedener C-Nitroso-Verbindungen, wie unten beschrieben, einen Kaninchen-Aortenring (glattes, unwillkürliches Muskelgewebe) zu entspannen, wurde ausgeführt, wie beschrieben in Stamler, J., et al., PNAS, Vol. 89, 44-448 (1992).

[0214] Die Ergebnisse sind in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 10](#) gezeigt, die Aufzeichnungen der Kraft (Spannung) in der Y-Richtung gegen die Zeit in der X-Richtung sind, wobei die Richtung nach unten Entspannung anzeigt und die Richtung nach oben Zusammenziehen anzeigt. Die Konzentrationen an C-Nitroso-Verbindung, die zu einer Zeit in der X-Richtung angewendet wurden, sind als 10^{-9} (1 nanomolar), 10^{-6} (1 mikromolar), 10^{-3} (1 millimolar), etc., angegeben. "PE" in den Figuren bedeutet die Anwendung von Phenylephrin, einem Konstriktionsmittel.

[0215] [Fig. 1](#) zeigt Ergebnisse für Verbindung (129a), die eine C-Nitroso-Verbindung ist, die durch Nitrosylie ren einer Kohlenstoffsäure mit einem pH von weniger als 10 erhalten wurde. Der Entspannungseffekt ist in [Fig. 1](#) bei einer Konzentration von 10 μm , d. h. bei mikromolaren Konzentrationen, gezeigt.

[0216] [Fig. 2](#) zeigt Ergebnisse für C-Nitroso-methylmalonsäure. Sie wird aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von 30-35 erhalten. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, weist sie einen Entspannungseffekt bei 10 mikromolarer Konzentration auf (sehr schwache Wirksamkeit).

[0217] [Fig. 3](#) zeigt Ergebnisse für C-Nitrosobenzol. Es wird aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von etwa 45 erhalten. Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, weist es bei mikromolarer Konzentration keine Wirksamkeit auf.

[0218] [Fig. 4](#) zeigt Ergebnisse für C-Nitrosophenol. C-Nitrosophenol wird aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von größer als 25 erhalten. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, weist es bei mikromolaren Konzentrationen keine Wirksamkeit auf.

[0219] [Fig. 5](#) zeigt Ergebnisse für das in Beispiel 1 synthetisierte Nitrosoketoibuprofen. Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, weist es bei 10 nanomolarer Konzentration einen Entspannungseffekt auf.

[0220] [Fig. 6](#) zeigt weitere Ergebnisse für das in Beispiel 1 synthetisierte Nitrosoketoibuprofen. [Fig. 6](#) zeigt denselben Entspannungseffekt bei 10 nanomolarer Konzentration, wie es [Fig. 7](#) tut, aber keine viel höhere Wirksamkeit bei höherer Konzentration (da sich das Gleichgewicht bei höheren Konzentrationen in die Richtung des unwirksamen Dimers verschiebt).

[0221] [Fig. 7](#) zeigt Ergebnisse für das in Beispiel I synthetisierte Nitrosoketoibuprofen, das in Verbindung mit 100 µM Glutathion verwendet wird. Wie in [Fig. 7](#) gezeigt, gibt es keine Wirksamkeit, weil Glutathion die Wirksamkeit des Nitrosoketoibuprofens blockiert, indem es einen Komplex damit bildet, um die NO-Gruppe zu binden (dasselbe Vorkommnis wie bei dem Dimer); dies ist eine Widerspiegelung der C-N(O)R-Gruppe, die oben beschrieben wurde.

[0222] [Fig. 8](#) zeigt mehr Ergebnisse für das in Beispiel I synthetisierte Nitrosoketoibuprofen. Entspannung ist bei einer Konzentration von 1 und 10 nM gezeigt. Dies unterscheidet sich wegen der natürlichen Unterschiedlichkeit von Blutgefäßen etwas von dem, was in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt ist.

[0223] [Fig. 9](#) zeigt Ergebnisse für 3-Methyl-3-nitroso-2,4-pentandion, das aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von weniger als 10 erhalten wird. Diese Verbindung ist nicht wasserlöslich. Sie weist einen Entspannungseffekt bei einer Konzentration von größer als 10 mikromolar und einen weiteren Effekt bei einer Konzentration von größer als 100 mikromolar auf, aber wenn 100 µM Glutathion zugegeben werden, weist sie einen Entspannungseffekt bei einer Konzentration zwischen 1 und 10 nanomolar auf. Der Potenzierungseffekt tritt auf, weil das C-Nitrosodion mit Glutathion unter Bildung von S-Nitrosoglutathion reagiert.

[0224] [Fig. 10](#) zeigt Ergebnisse für 2-Methyl-2-nitrosopropan. Es wird aus einer Kohlenstoffsäure mit einem pKa von etwa 55 erhalten und ist nicht wasserlöslich. Es weist bei keiner der verwendeten Konzentrationen eine Entspannungseffekt-Wirkung auf.

Beispiel III

[0225] Ein 60 Jahre alter weißer Mann mit Arthritis, Speiseröhrenkrampf, koronarer Herzerkrankung, kongestiver Herzinsuffizienz, Impotenz und nächtlicher Harninkontinenz entwickelt eine gastrointestinale Verstimming, wenn ihm Ibuprofen (400 mg, dreimal täglich) verabreicht wird. Wenn das Arzneimittel gewechselt wird, so dass 0,1 Gew.% des Arzneimittels als das dimere Nitrosoketoibuprofen von Beispiel I verabreicht werden, werden alle Symptome gelindert.

Beispiel IV

[0226] Ein 65 Jahre alter Mann mit Angina, der mit Nitroglycerin behandelt wird, entwickelt Nitrat-Toleranz. Die Verabreichung von Nitroglycerin wird beendet, und Verbindung (135a) wird kontinuierlich mit 20 µg/min gegeben, wobei die Angina gelindert wird.

Beispiel V

[0227] Ein 62 Jahre alter weißer Mann mit schwerer rheumatoide Arthritis stellt sich mit einem Herzinfarkt vor. Sein nicht-steroidales anti-inflammatorisch wirkendes Arzneimittel wird abgesetzt wegen Bedenken eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Seine Gelenkschmerzen werden entkräftend. Celebrex wird zweimal am Tag in einer Menge von 200 mg oral verabreicht mit der Ausnahme, dass 0,1 Gew.% des Arzneimittels als Verbindung (115), worin R₁ und R₂ Methyl sind, verabreicht werden, wobei sowohl die Gelenkschmerzen als auch die Angina gelindert werden.

[0228] Wenn die Verbindung (115) durch Verbindung (200), worin R₁ und R₂ H sind und X -CH₂- ist, und Y S oder O ist, in gleicher Menge ersetzt wird, wird ebenfalls eine Linderung von sowohl Gelenkschmerzen als auch Angina erhalten.

In der Beschreibung zitierte Literaturstellen

[0229] Diese Liste von Literaturstellen, die vom Anmelder zitiert wurden, ist nur für die Bequemlichkeit des Lesers gedacht. Sie ist nicht Teil der europäischen Patentschrift. Bei der Zusammenstellung der Literaturstellen wurde zwar mit großer Sorgfalt vorgegangen, aber Irrtümer oder Auslassungen können nicht ausgeschlossen werden, und das EPA schließt in dieser Hinsicht jede Haftung aus.

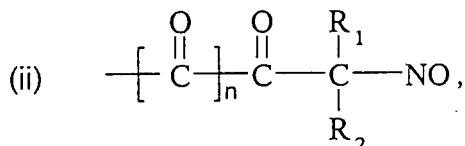
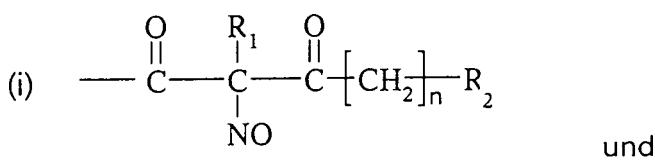
In der Beschreibung zitierte Nicht-Patentliteratur

- GROVES, P. et al. Cardiovascular Research, 1992, vol. 26, 615-619 [0002]
- GROVES, P et al. Circulation, 1993, vol. 87, 590-597 [0002]
- KNIGHT et al. Circulation, 1997, vol. 95, 125-132 [0002]

- Methods in Nitric Oxide Research. John Wiley & Sons, 1996, 71-115 [0003]
- REHSE, K. et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem, 1998, vol. 331, 104-110 [0004]
- REHSE, K. et al. Arch. Pharm. Pharm Med. Chem, 1998, vol. 331, 79-84 [0004]
- SKLYAR; YU. E. et al. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1969, vol. 5, 70-73 [0005] [0153]
- SHINMURA, K. et al. PNAS, 2000, vol. 97, 10197-10202 [0019]
- OKAMOTO et al. Nature, 2000, vol. 406 [0124]
- Methods of Formation of the Nitroso Group and its Reactions. BOYER, J. H. The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups. John Wiley & Sons, 1969, 215-299 [0152]
- TOUSTER, O. Organic Reactions. John Wiley & Sons, 1955, vol. 7, 327-377 [0152]
- ROMINE, J. L. Bis-protected hydroxylamines as reagents in organic synthesis. A review. Org. Prep. Proced. Int., 1996, vol. 28, 249-288 [0158]
- STAMLER, J. et al. PNAS, 1992, vol. 89, 444-448 [0200]

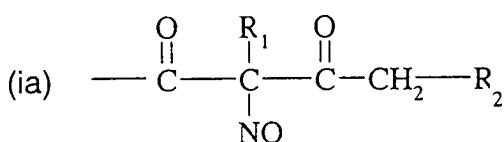
Patentansprüche

1. C-Nitroso-Verbindung mit einem Molekulargewicht im Bereich von 225 bis 1.000 auf Monomerbasis mit einer eine Nitrosogruppe enthaltenden Gruppe, die ausgewählt ist aus denjenigen der Formeln:



worin n 0 oder 1 ist und R₁ und R₂ ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind,
 in denen der die Nitrosogruppe tragende tertiäre Kohlenstoff kovalent an eine cyclische Baueinheit gebunden ist mittels einer Ketten-Baueinheit, die 1-12 Kettenatome enthält, die aus 1-10 Kohlenstoffatomen, 0-2 Stickstoffatomen und 0-2 Sauerstoffatomen bestehen, wobei die Kettenatome gezählt werden durch Zählen der Atome, die das tertiäre Kohlenstoffatom, an das die Nitrosogruppe gebunden ist, und die cyclische Baueinheit verbinden, und Wasserstoff oder andere Substituenten an der Kette ausschließen,
 wobei die cyclische Baueinheit monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch ist und von 5-24 Ringatome enthält, die aus 2-20 Kohlenstoffatomen, 0-4 Stickstoffatomen, 0-1 Sauerstoffatomen und 0-1 Schwefelatomen bestehen, wobei die Ringatome gezählt werden durch Zählen der den Ring (die Ringe) bildenden Atome und Wasserstoff oder andere Substituenten an dem Ring ausschließen,
 wobei die C-Nitroso-Verbindung ausgewählt ist aus:

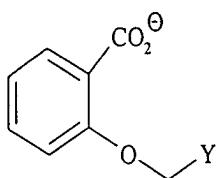
(1) jenen der folgenden Formeln, in denen Y steht für eine eine Nitrosogruppe enthaltende Gruppe der Formel:



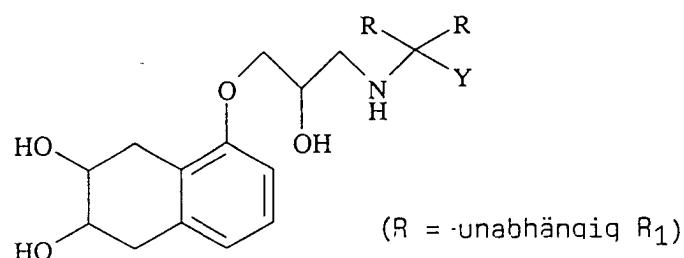
worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind,

Verbindung

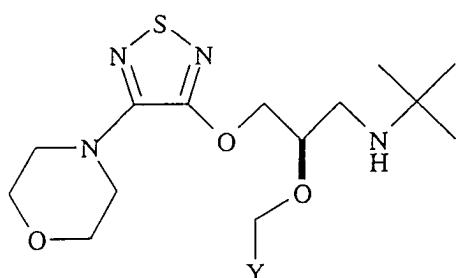
1



8

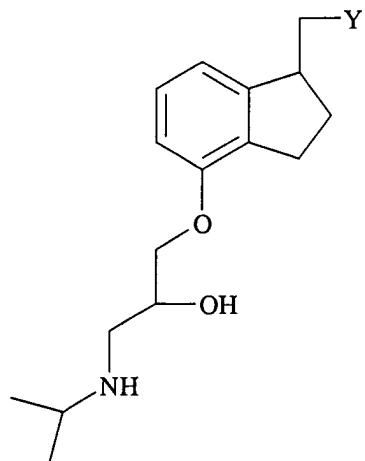


17

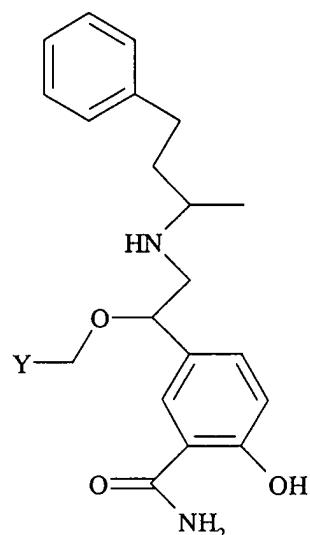


Verbindung

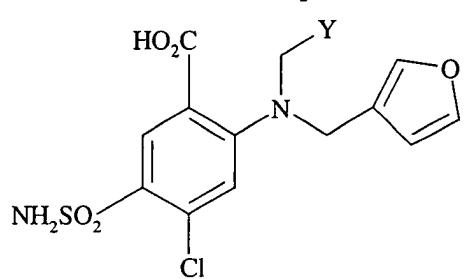
27



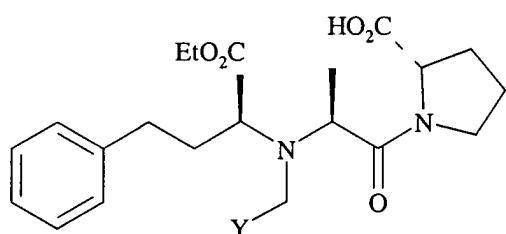
30



36

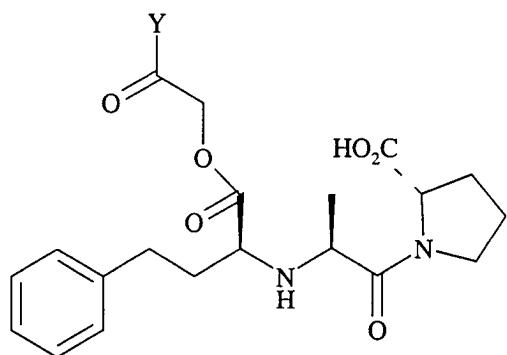


38

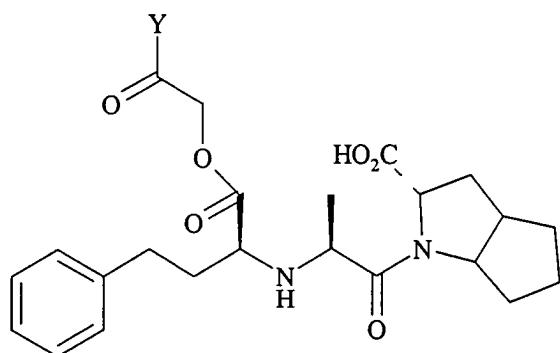


Verbindung

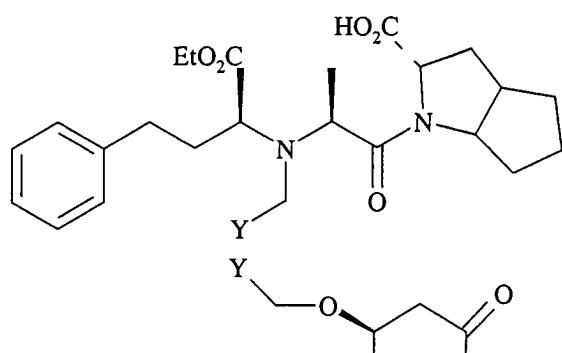
39



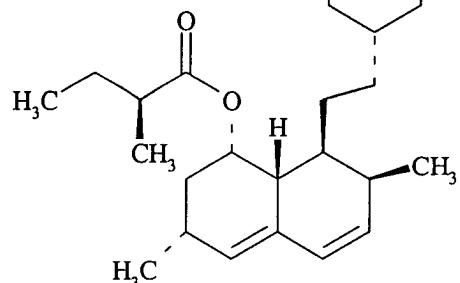
43



44

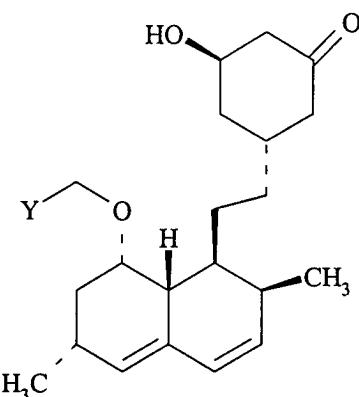


46

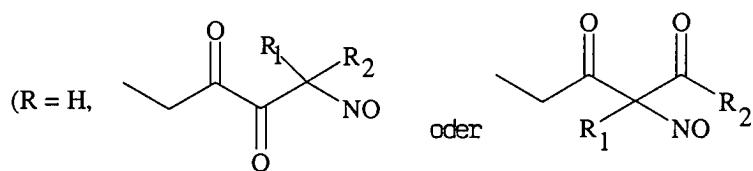
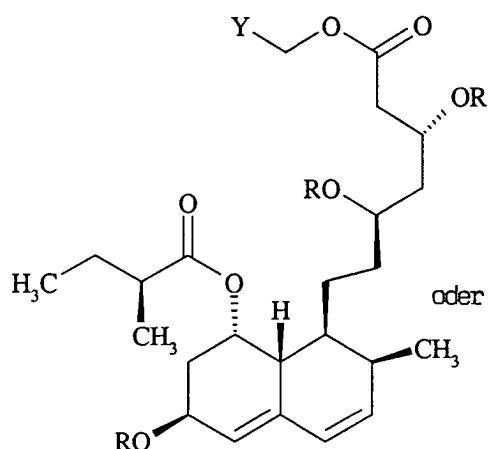


Verbindung

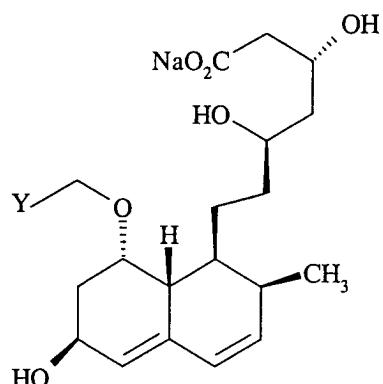
49



51

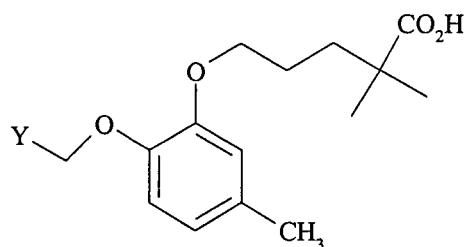


53

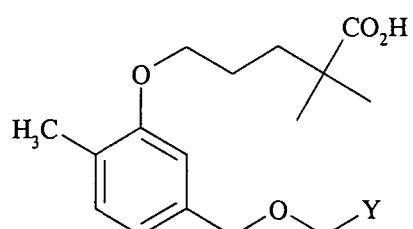


Verbindung

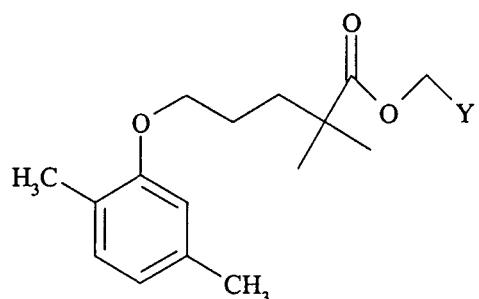
55



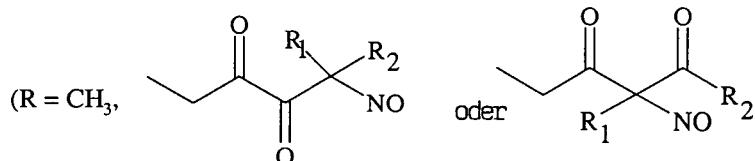
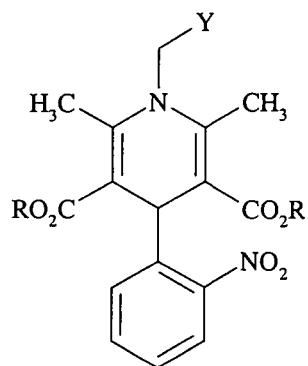
57



60

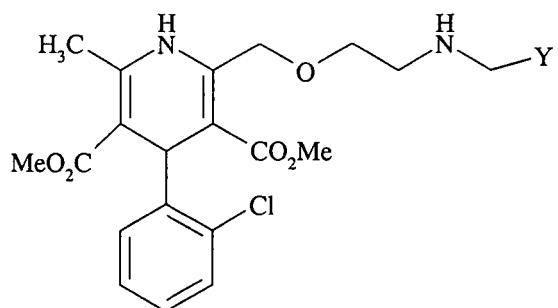


64

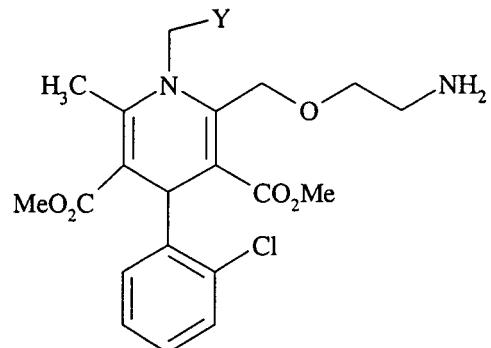


Verbindung

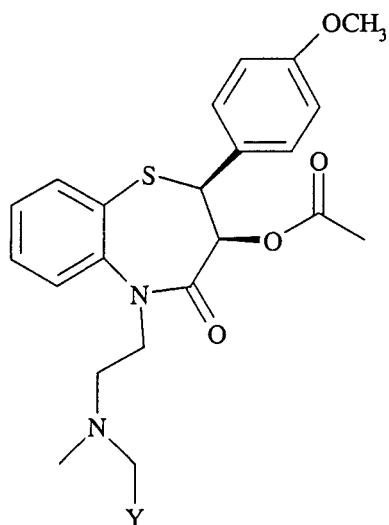
67



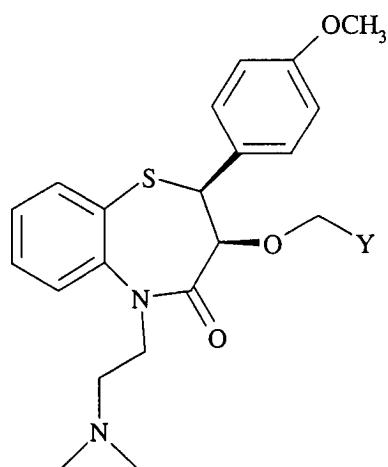
69



71

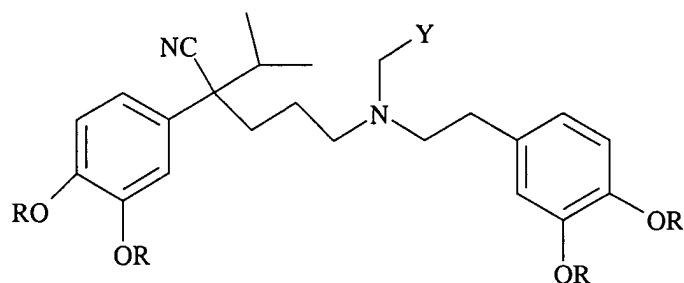
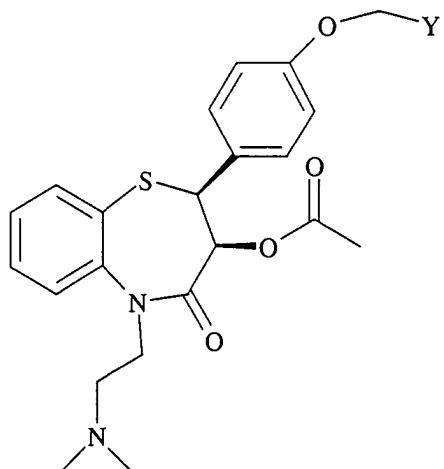


74

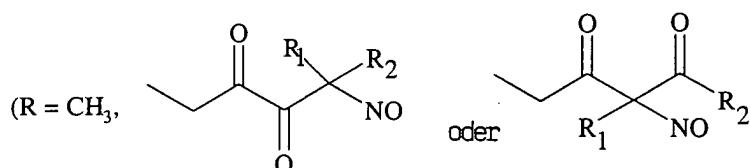


Verbindung

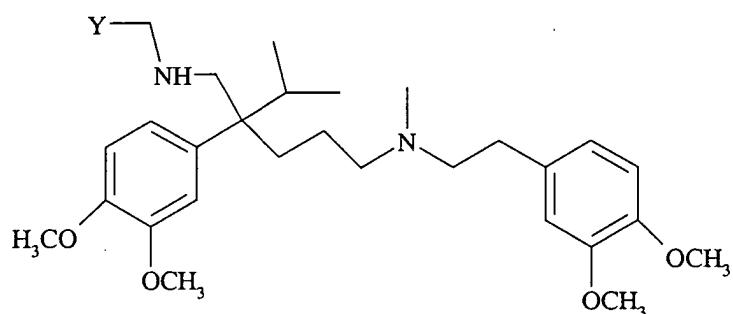
75



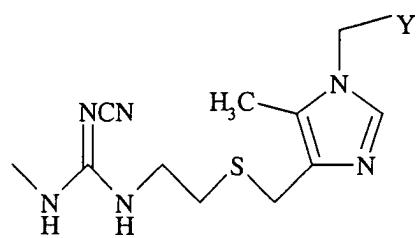
78



79

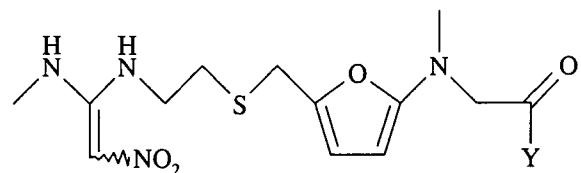


82

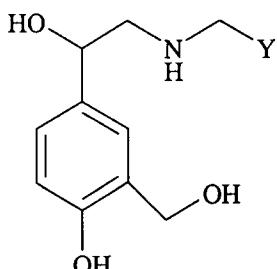


Verbindung

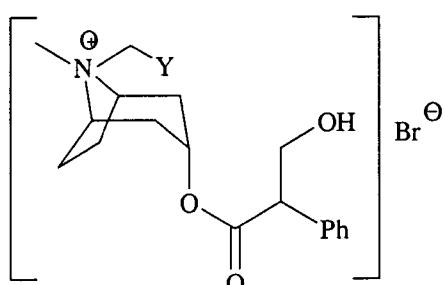
85



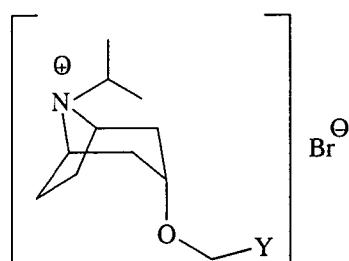
87



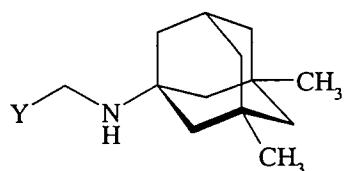
89



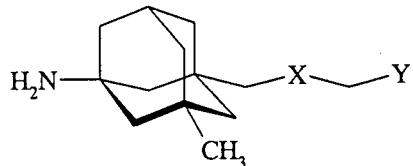
91



93



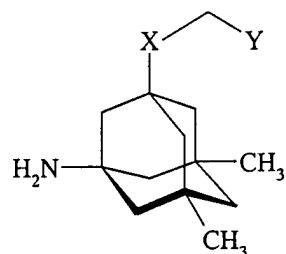
95



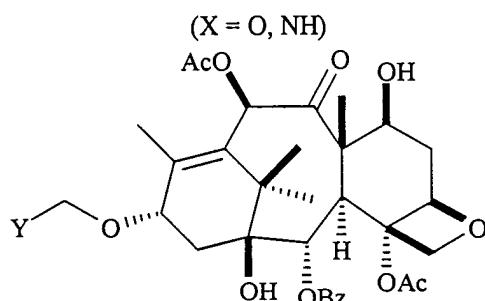
(X = O, NH)

Verbindung

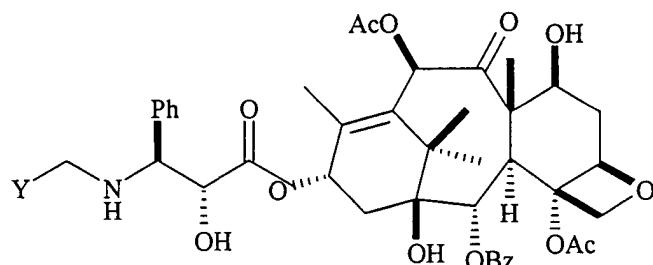
97



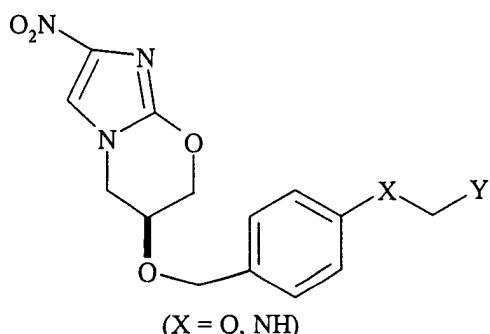
99



100

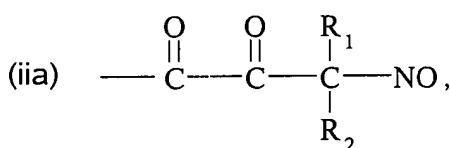


102

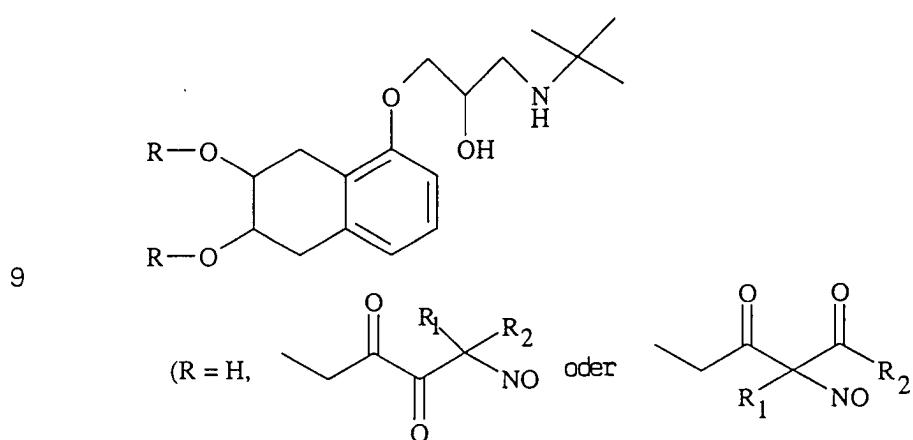
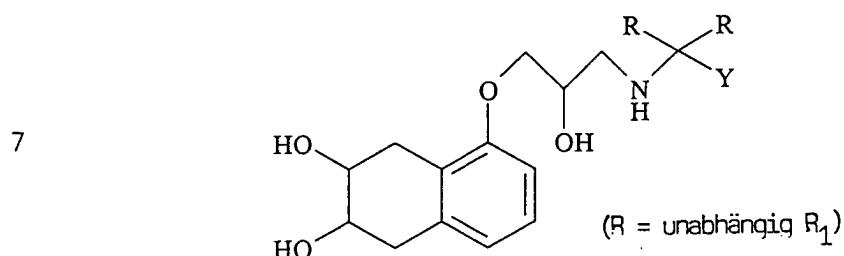
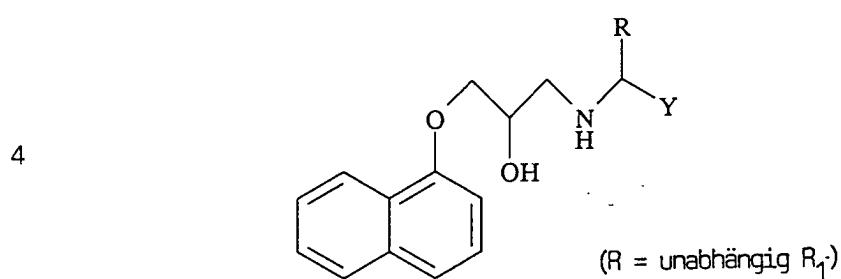
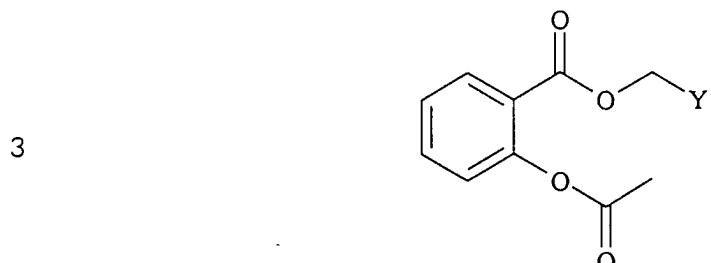


(X = O, NH)

(2) Jenen der folgenden Formeln, in denen Y steht für eine eine Nitrose-Gruppe enthaltende Gruppe der Formel:



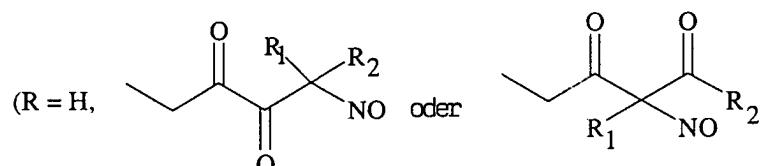
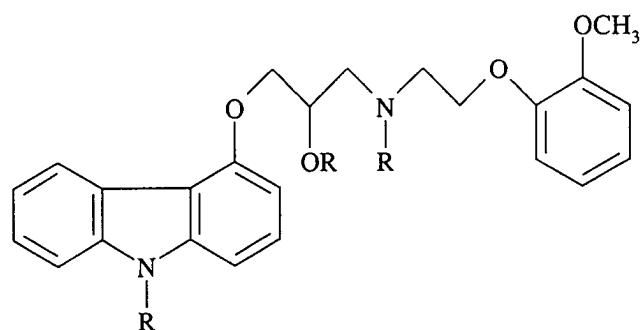
worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind.

Verbindung

vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

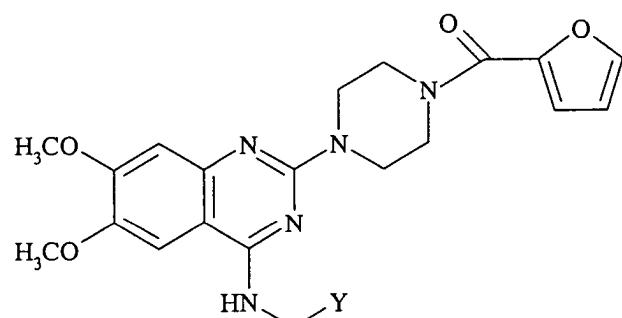
Verbindung

10

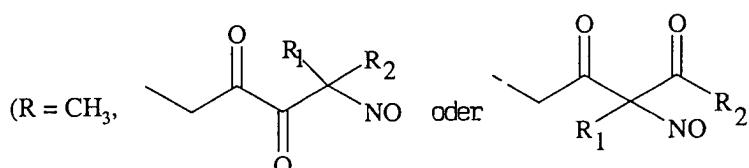
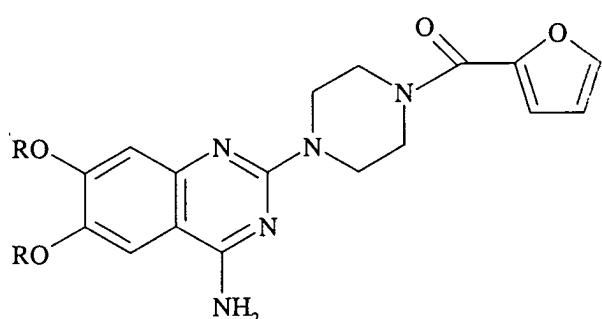


vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

11



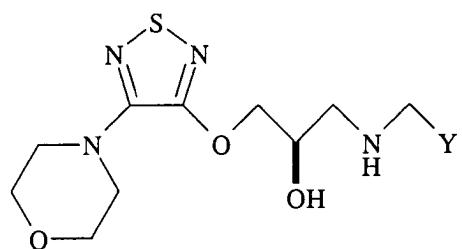
13



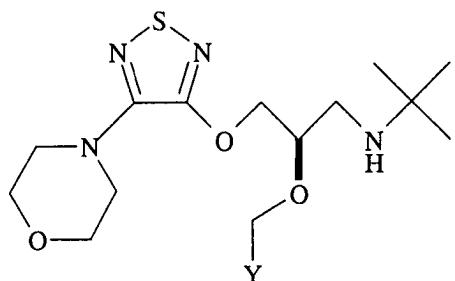
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

Verbindung

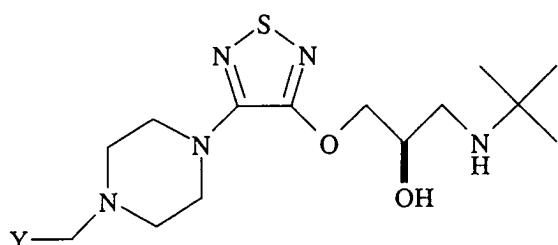
14



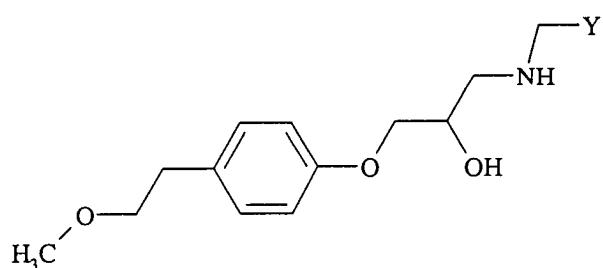
16



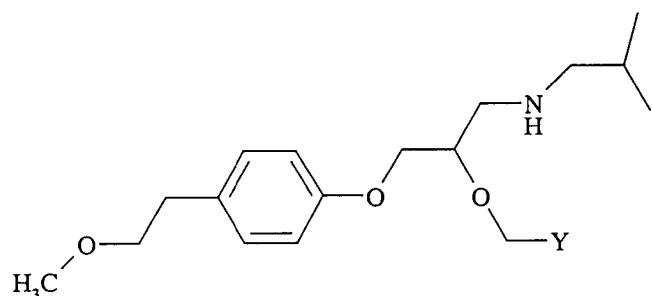
19



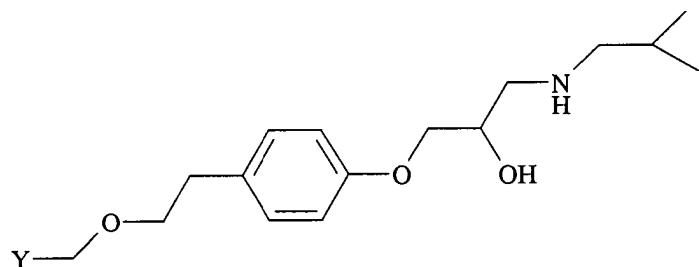
20



22

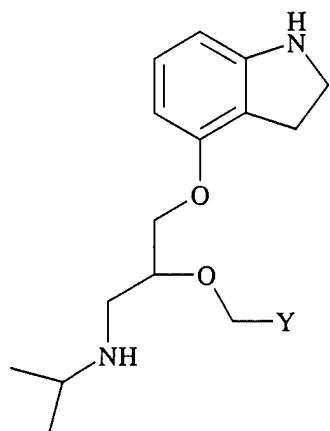


23

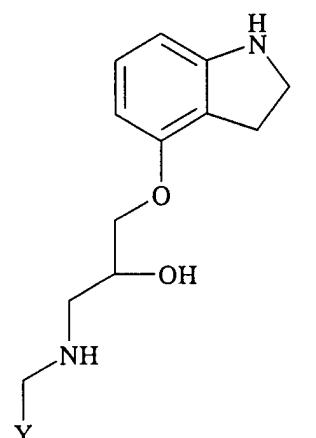


Verbindung

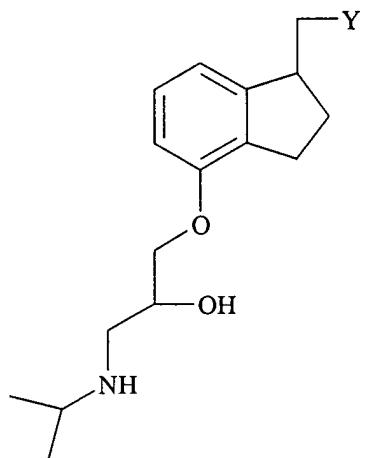
24



25

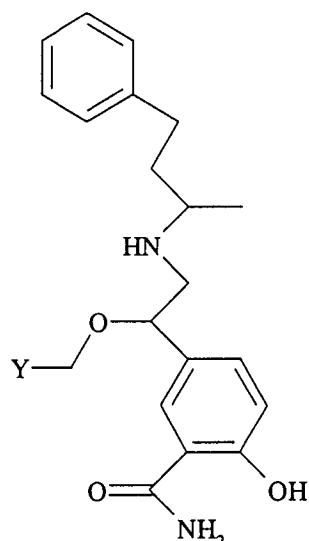


28

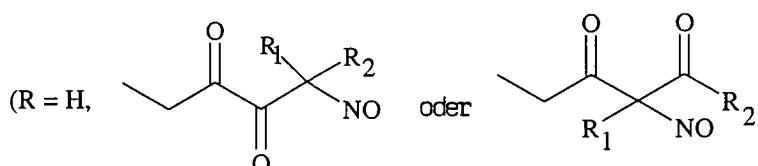
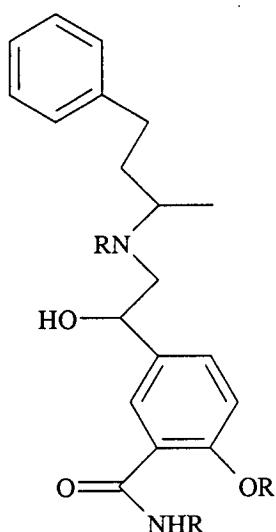


Verbindung

29

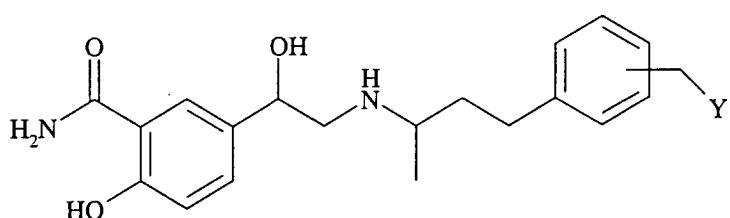


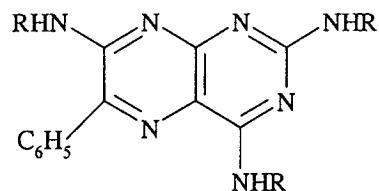
31



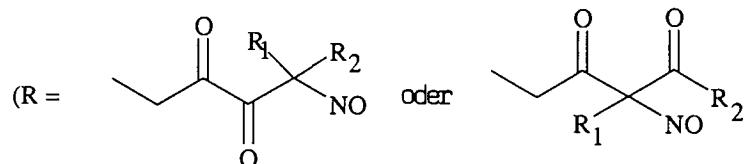
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

32



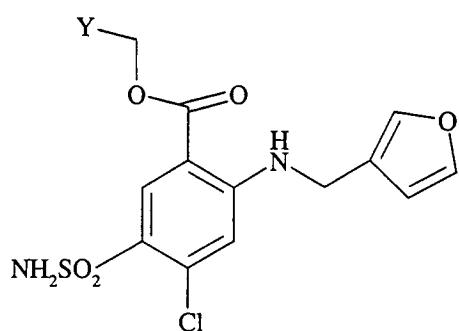
Verbindung

33

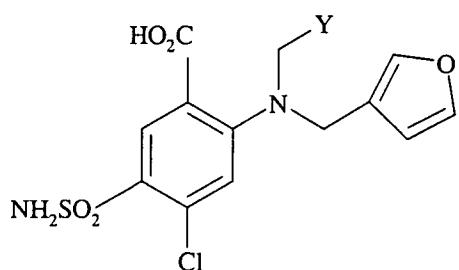


vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH_2-Y)

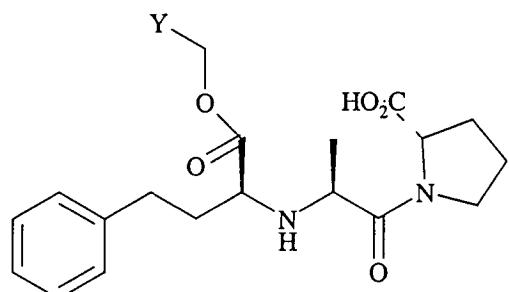
35



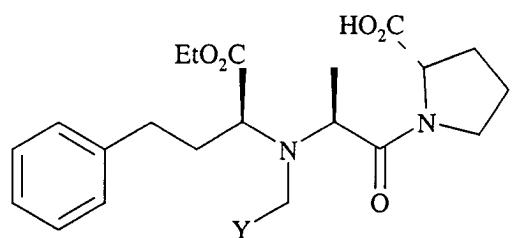
37



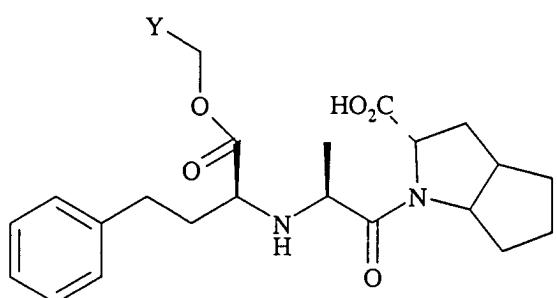
40



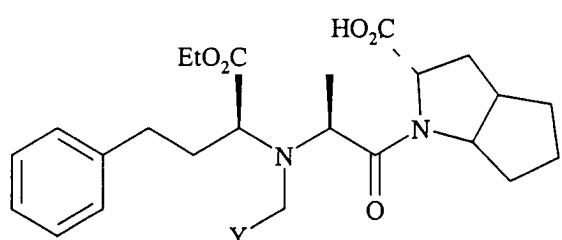
41



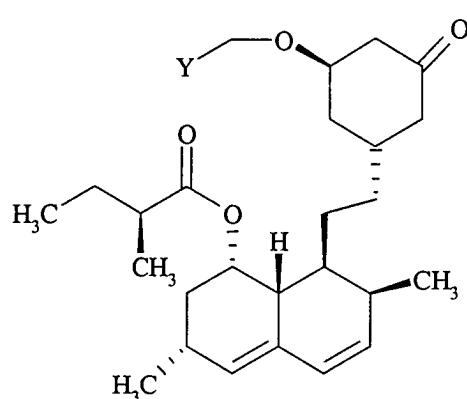
42



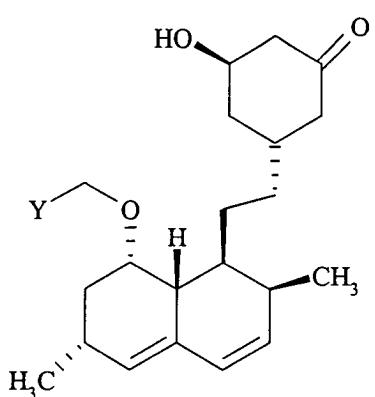
45

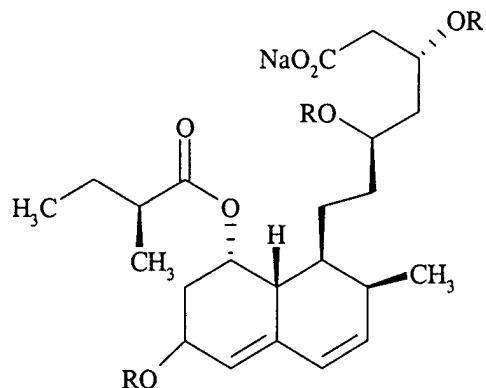


47

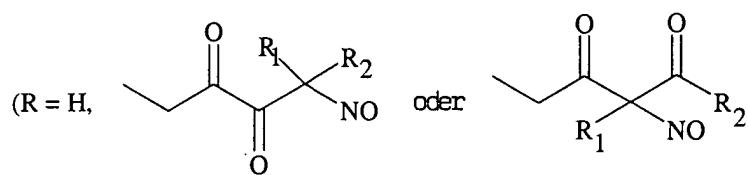


48

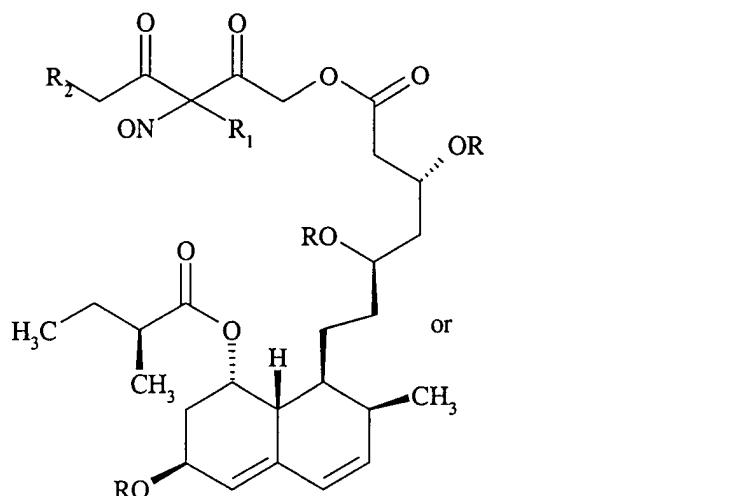


Verbindung

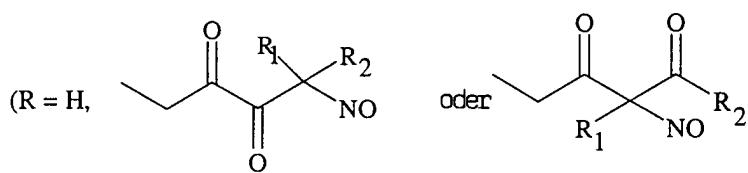
50



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2-\text{Y}$)



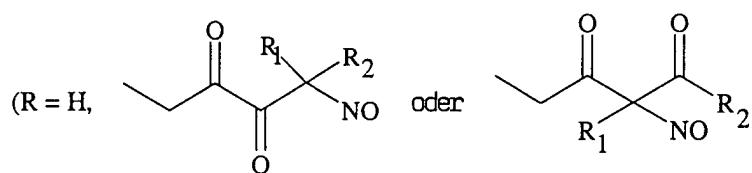
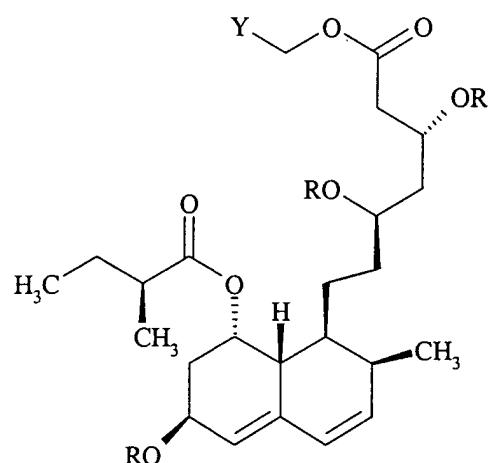
51



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2-\text{Y}$)

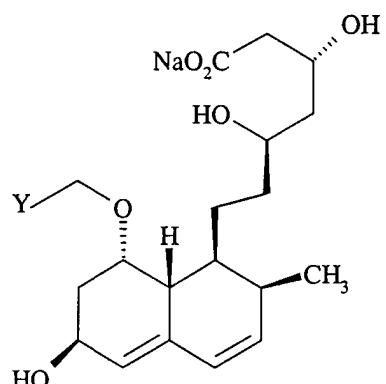
Verbindung

52

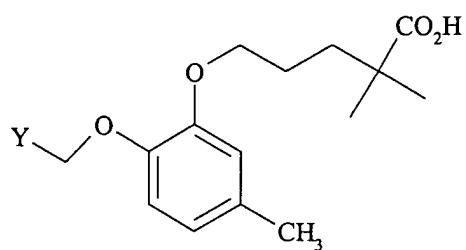


vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-}Y$)

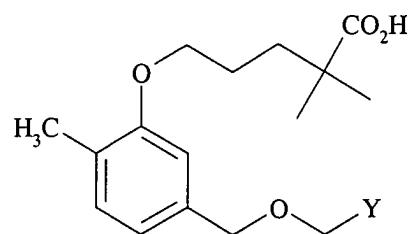
54



56

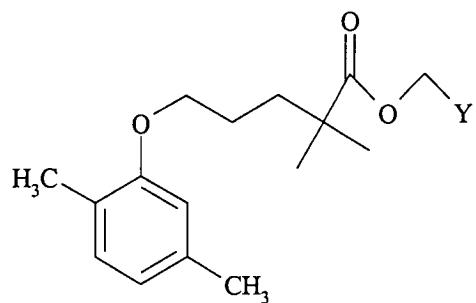


58

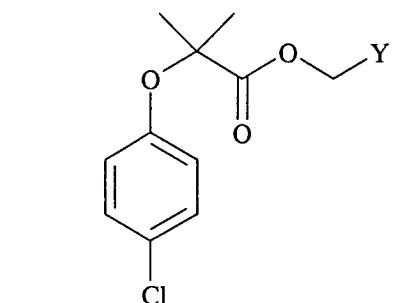


Verbindung

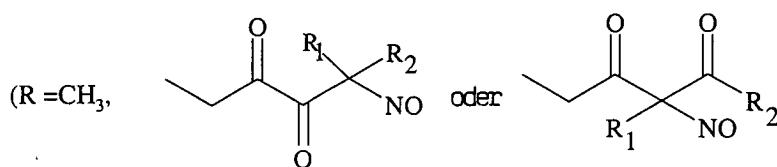
59



62



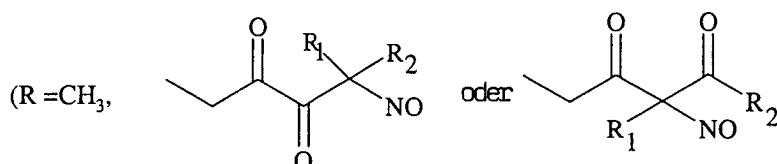
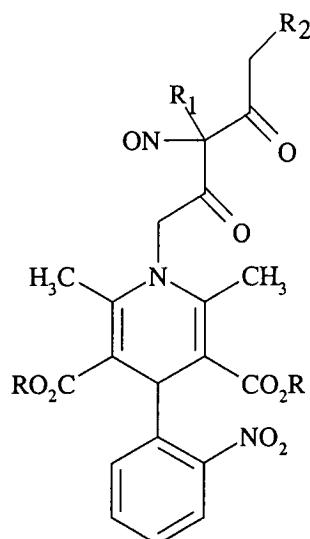
63



($\text{R} = \text{CH}_3$, vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

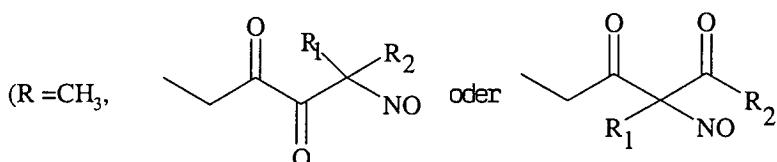
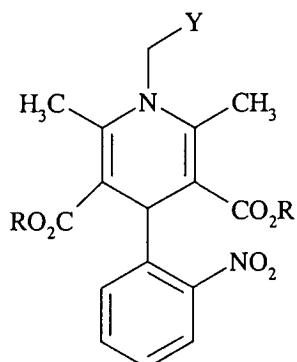
Verbindung

64

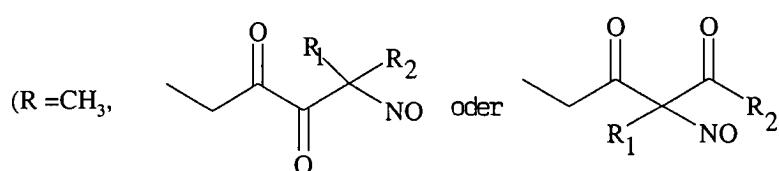
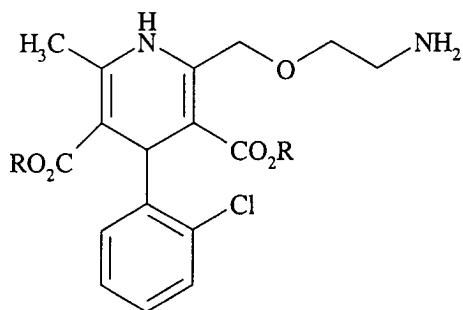


vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

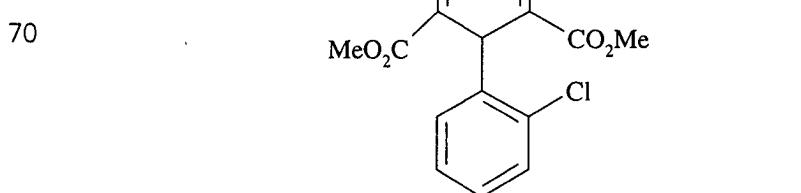
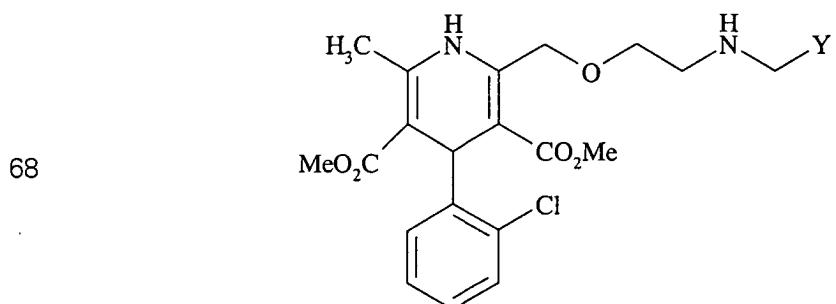
65



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

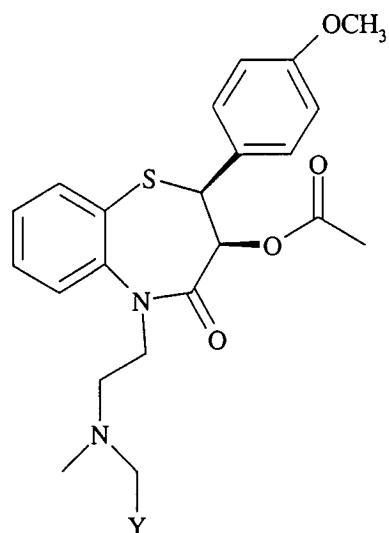
Verbindung

vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

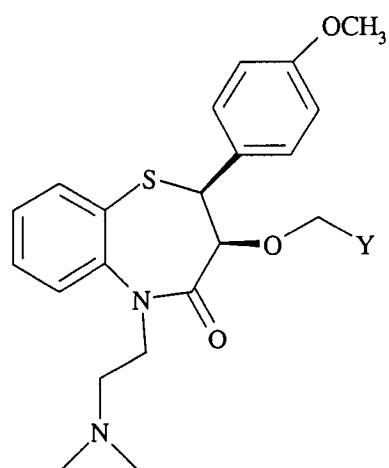


Verbindung

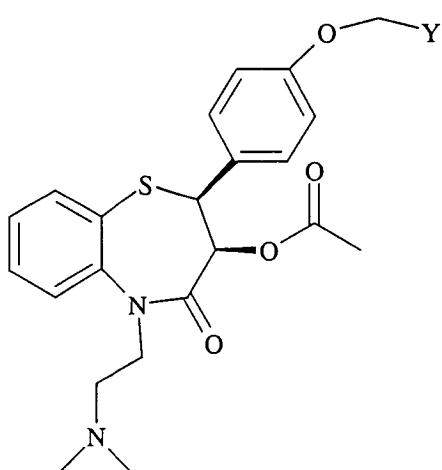
72

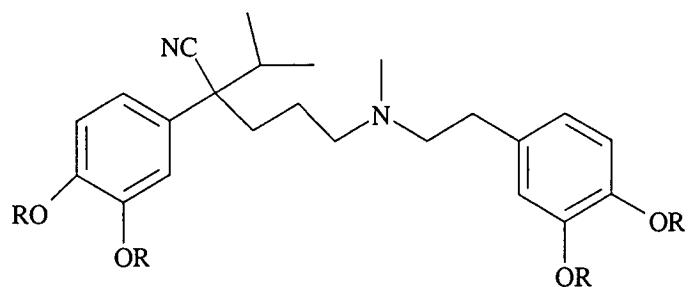


73

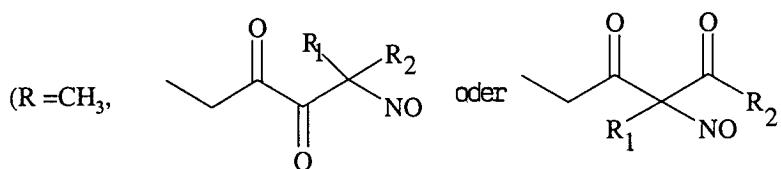


76

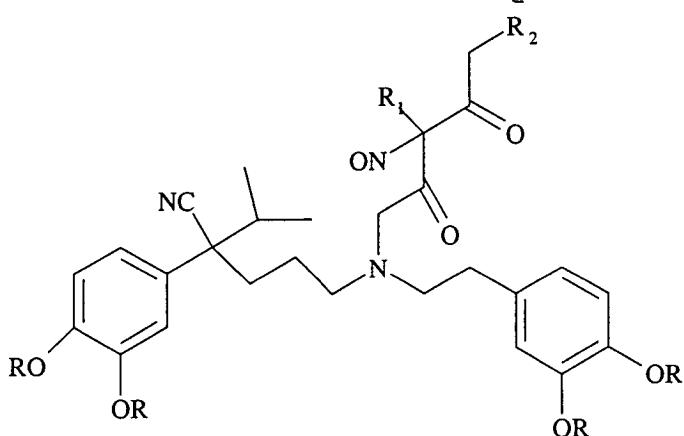


Verbindung

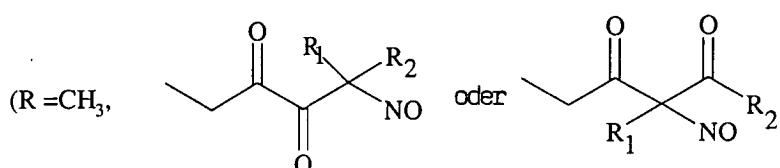
77



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $R = \text{CH}_2\text{-Y}$)

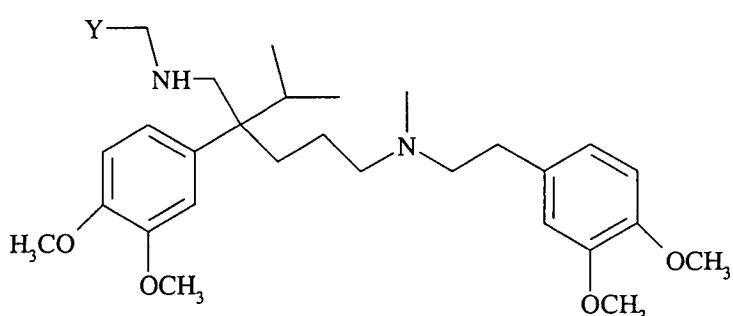


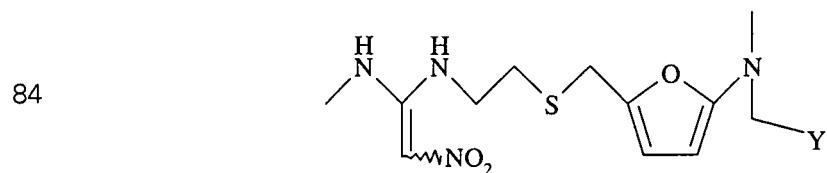
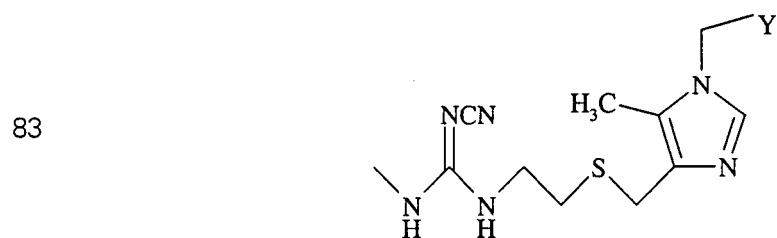
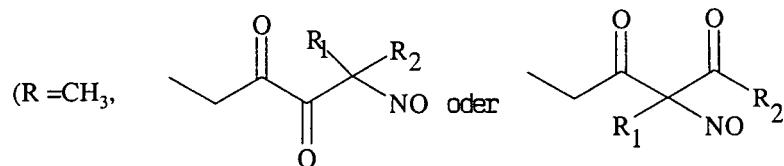
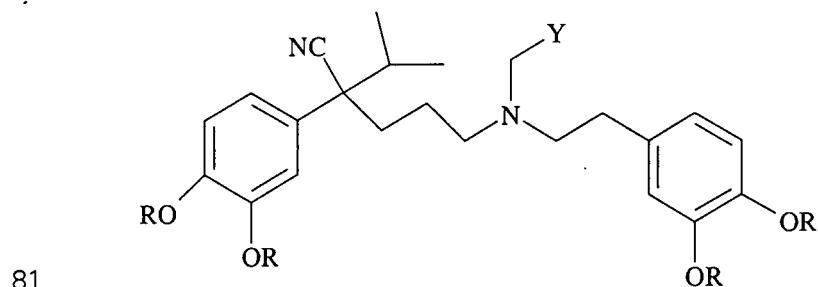
78



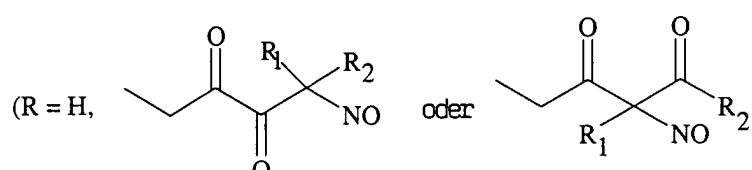
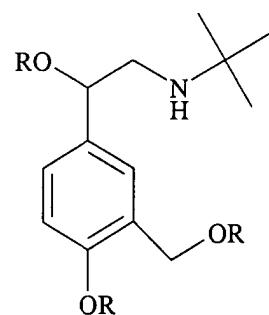
vorausgesetzt, daß mindestens 1 $R = \text{CH}_2\text{-Y}$)

80



Verbindung

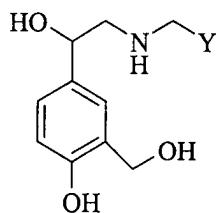
86



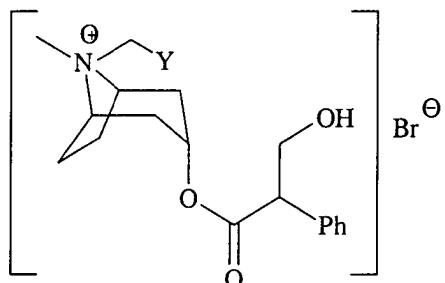
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

Verbindung

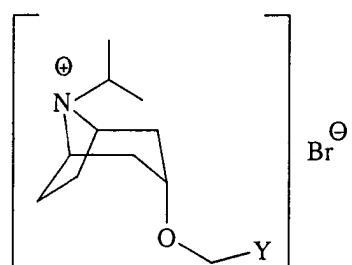
88



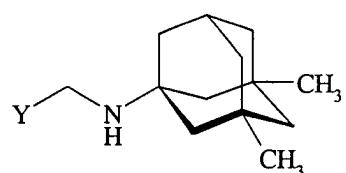
90



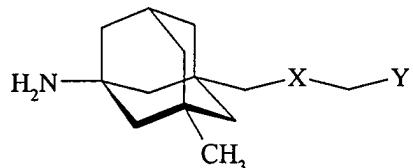
92



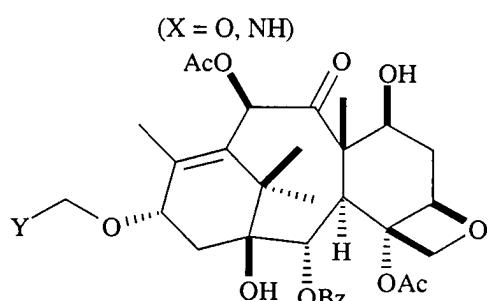
94



96

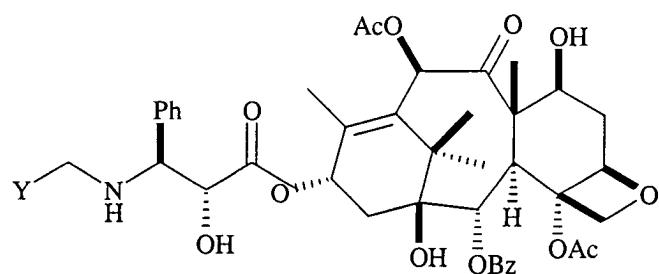


98

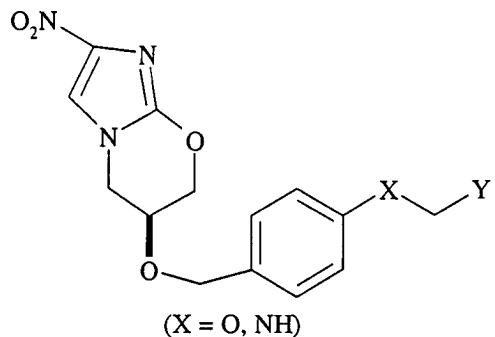


Verbindung

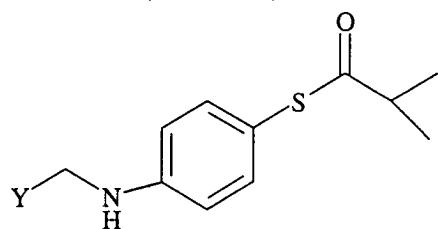
101



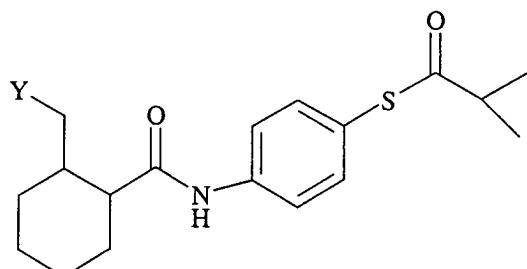
103



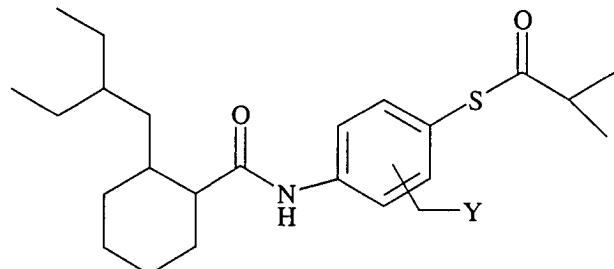
106

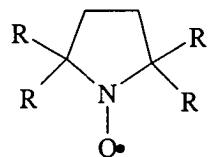


107

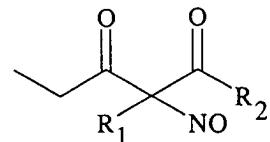
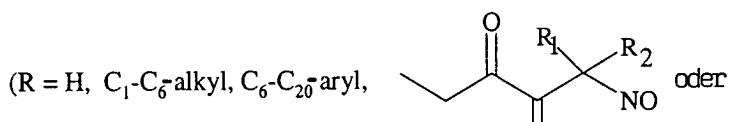


108

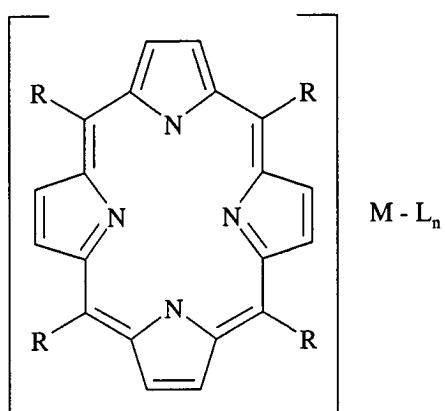


Verbindung

109

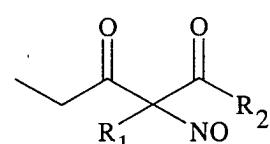
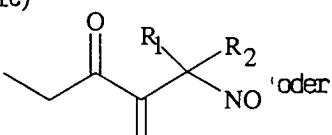
(R = H, C₁-C₆-alkyl, C₆-C₂₀-aryl,vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

110

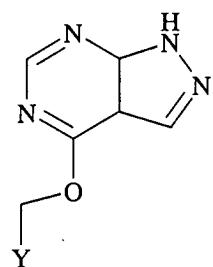
M - L_n

(M = Mangan, Eisen oder Kobalt)

L = Halogenid n = 0 - 4

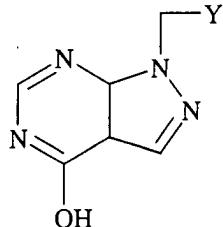
R = H, C₁-C₆-alkyl, C₆-C₂₀-aryl,vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

112

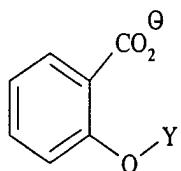


Verbindung

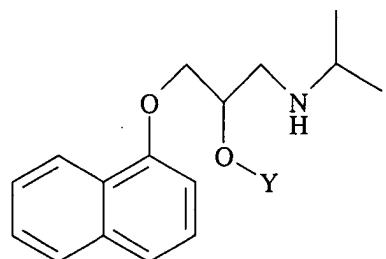
114



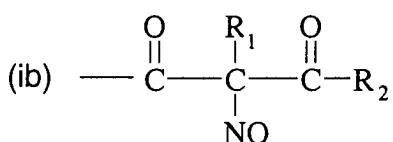
129

(R₁ oder R₂ kann H sein)

131



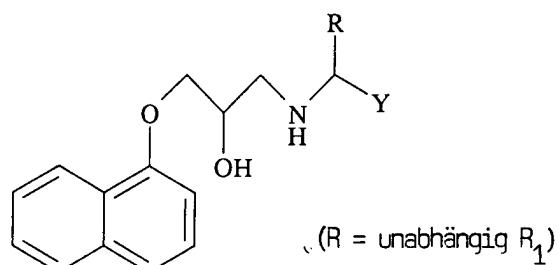
(3) Jenen der folgenden Formeln, in denen Y steht für eine eine Nitroso-Gruppe enthaltende Gruppe der Formel:



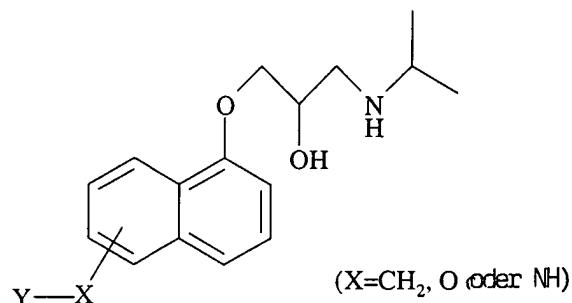
worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind,

Verbindung

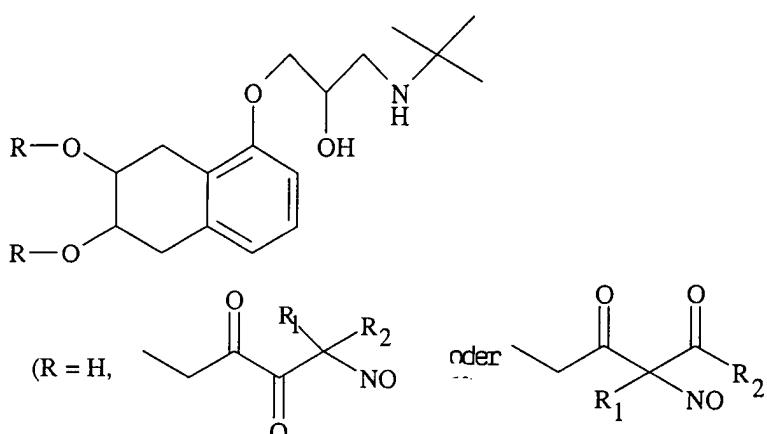
5



6

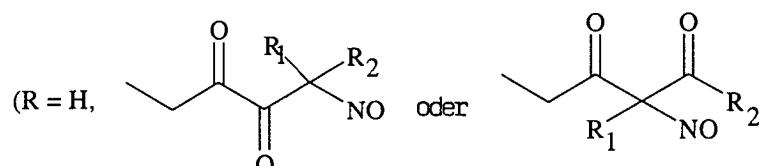
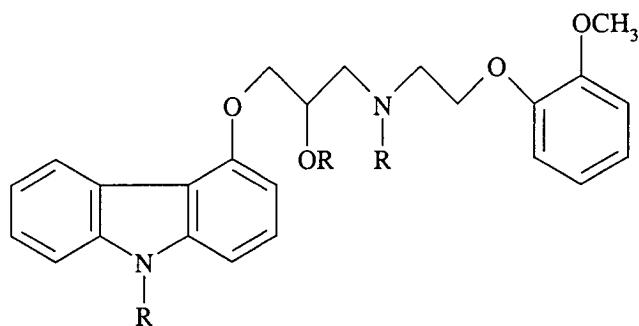


9



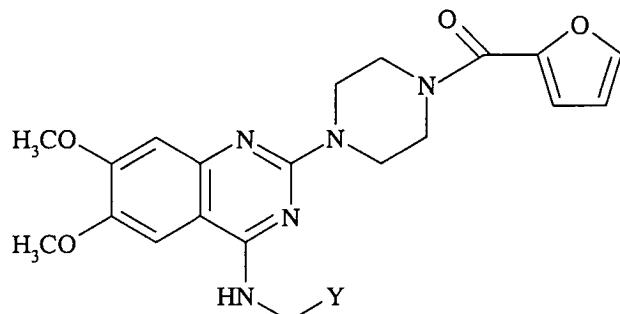
Verbindung

10

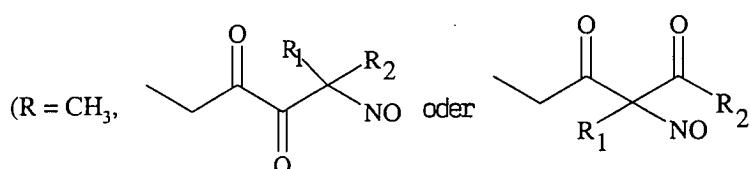
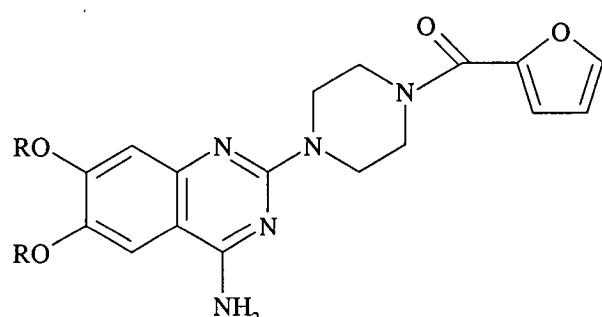


vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

12



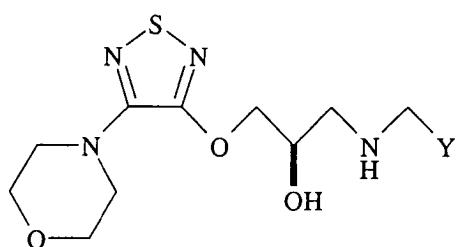
13



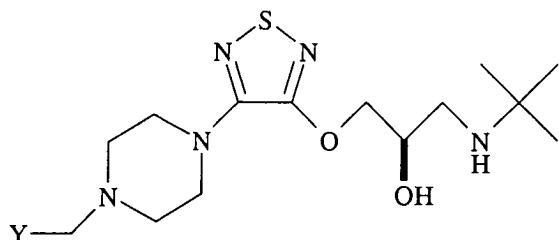
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

Verbindung

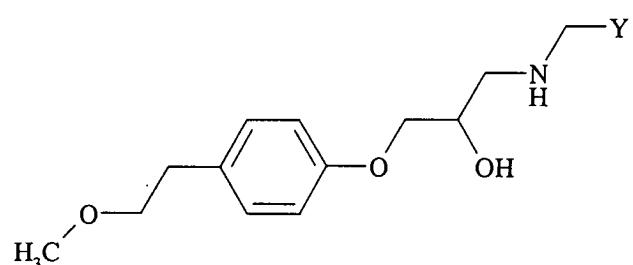
15



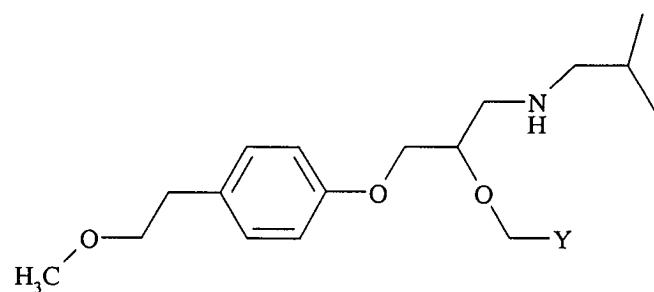
18



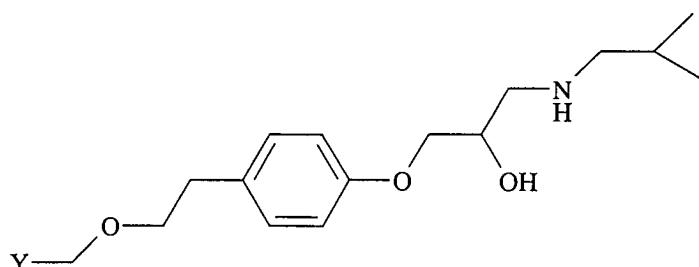
21



22

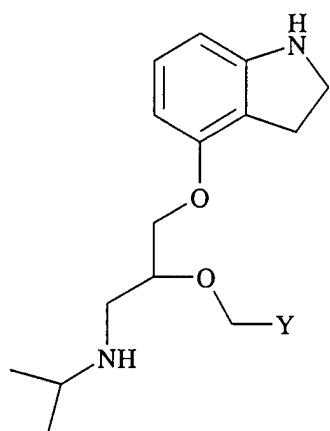


23

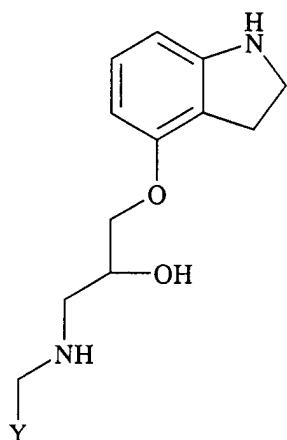


Verbindung

24

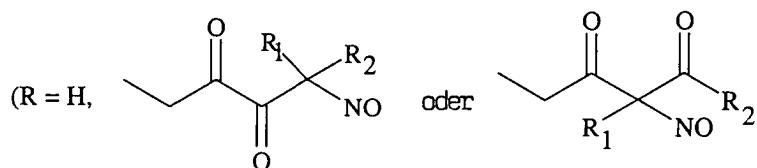
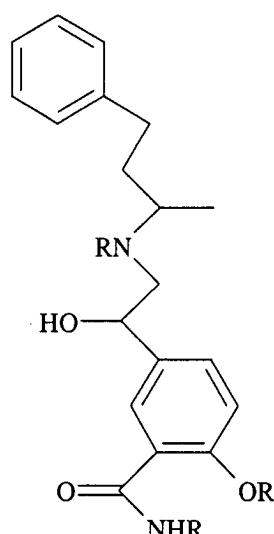


26



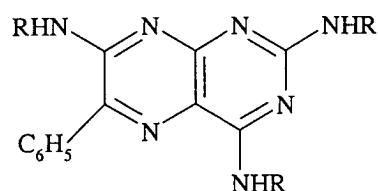
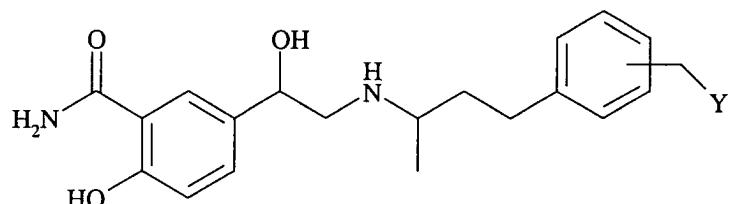
Verbindung

31

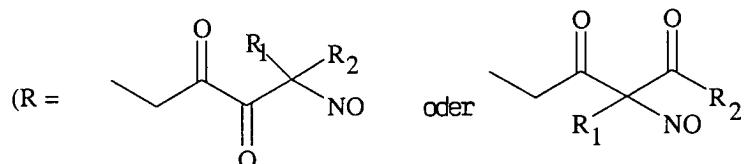


vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

32



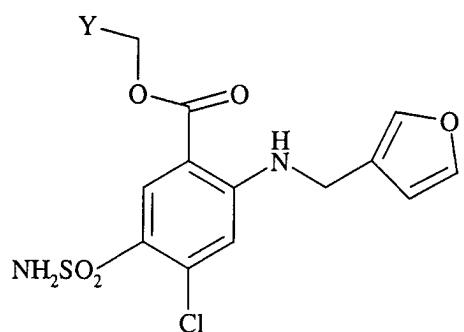
33



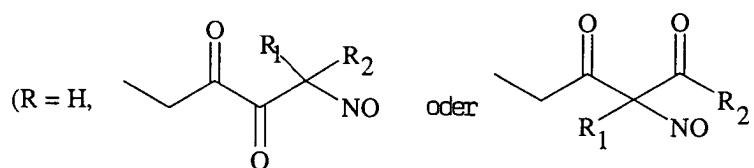
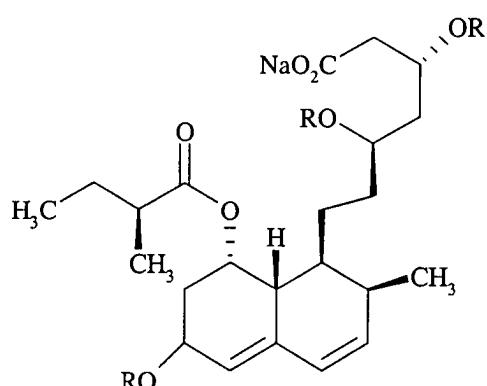
vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

Verbindung

34



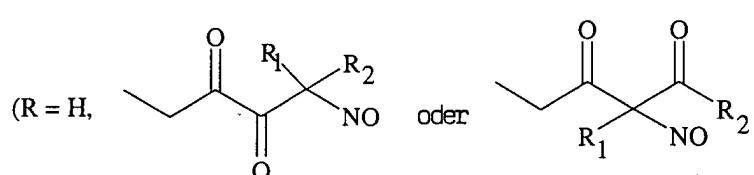
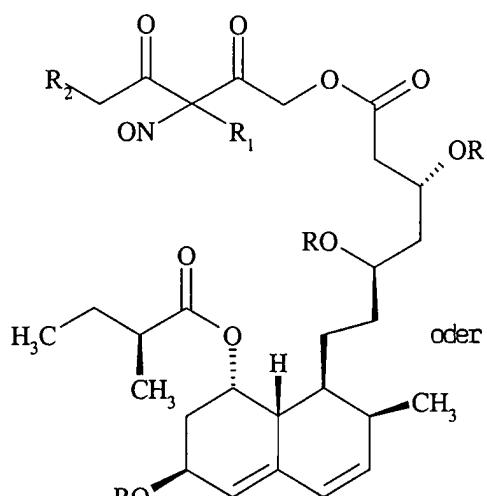
50



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Y}$)

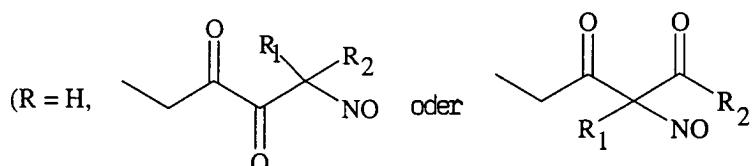
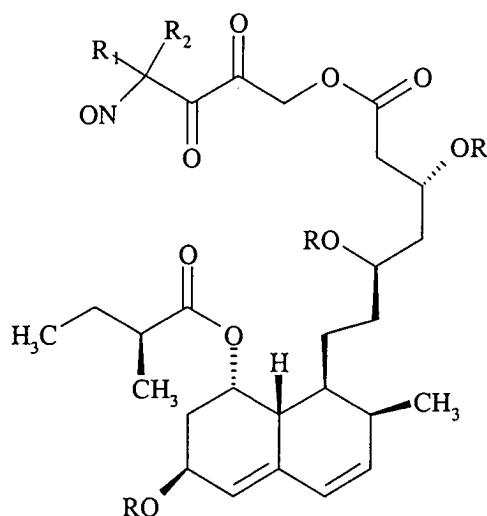
Verbindung

51

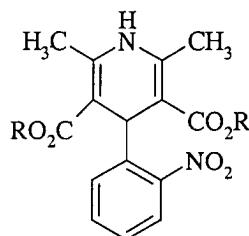


vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

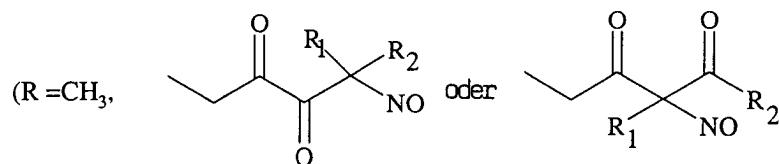
52



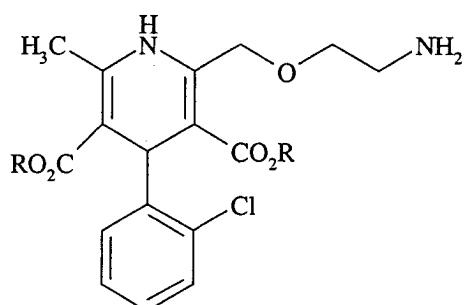
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = $\text{CH}_2\text{-Y}$)

Verbindung

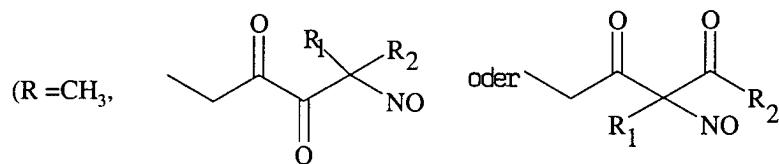
63



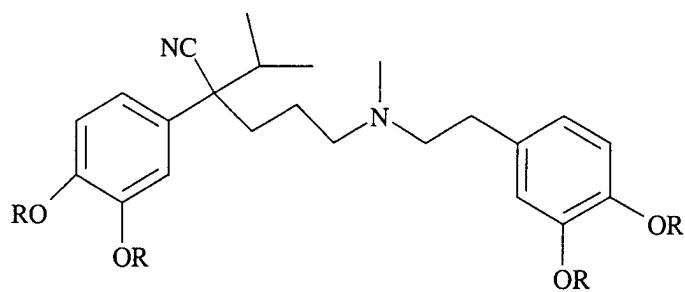
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)



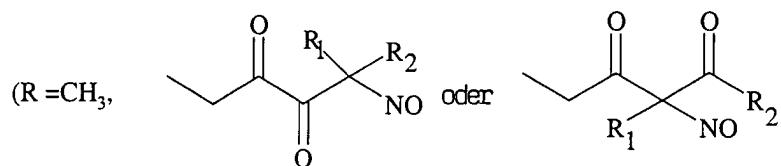
66



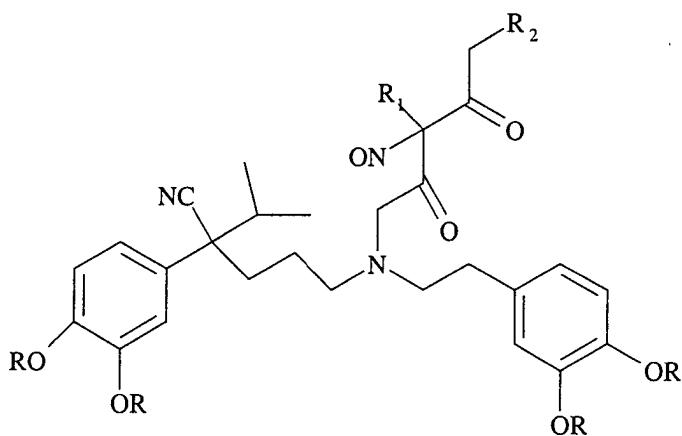
vorausgesetzt, dass mindestens 1 R = CH₂-Y)

Verbindung

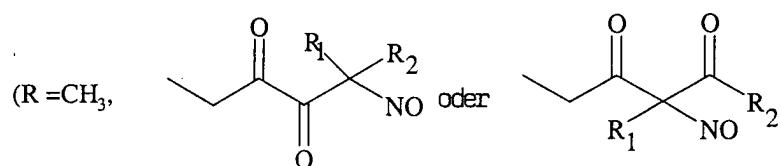
77



vorausgesetzt, daß mindestens 1 $R = \text{CH}_2\text{-Y}$)



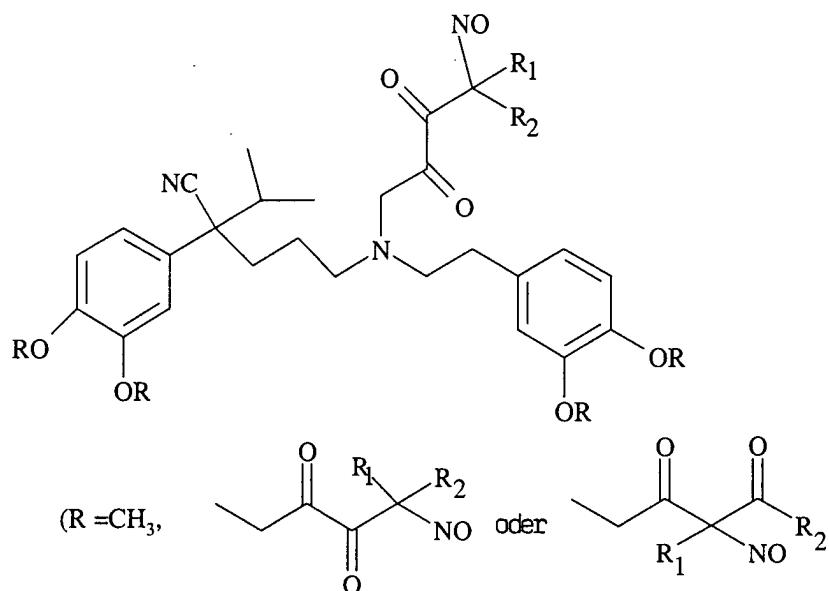
78



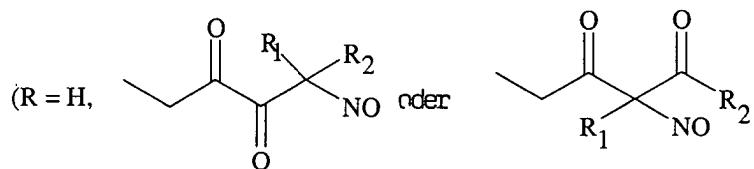
vorausgesetzt, daß mindestens 1 $R = \text{CH}_2\text{-Y}$)

Verbindung

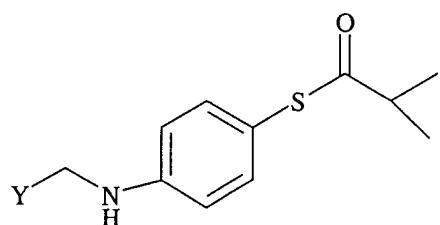
81

vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

86

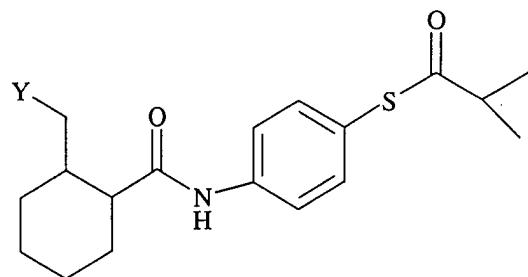
vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

104

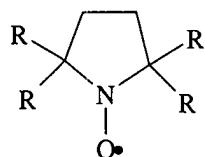
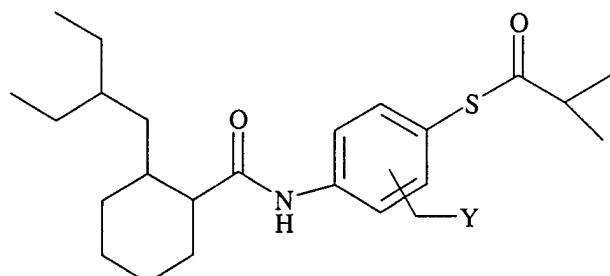


Verbindung

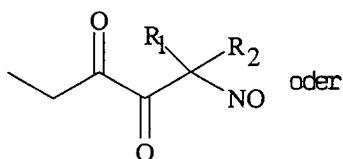
105



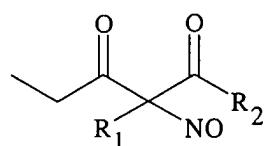
108



109

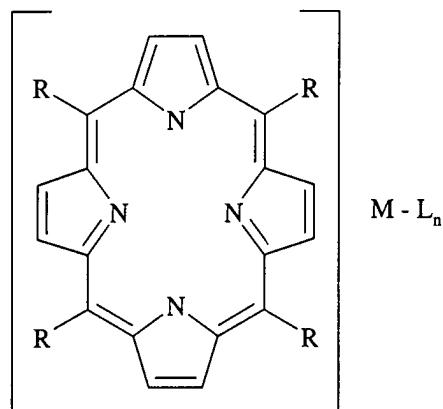
(R = H, C₁-C₆-alkyl, C₆-C₂₀-aryl,

oder

vorausgesetzt, daß mindestens 1 R = CH₂-Y)

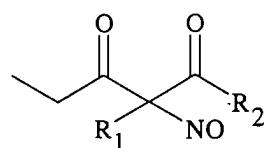
Verbindung

110



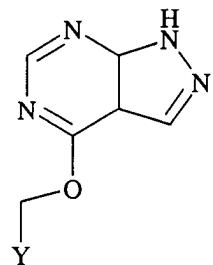
($M = \text{Mangan, Eisen oder Kobalt}$)
 $L = \text{Halogenid } n = 0 - 4$

$R = H, C_1-C_6\text{-alkyl}, C_6-C_{20}\text{-aryl},$

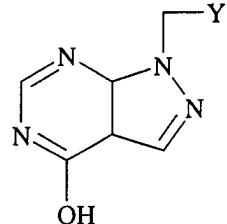


vorausgesetzt, daß mindestens 1 $R = CH_2-Y$)

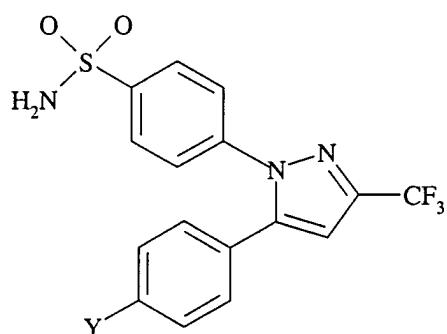
111



113

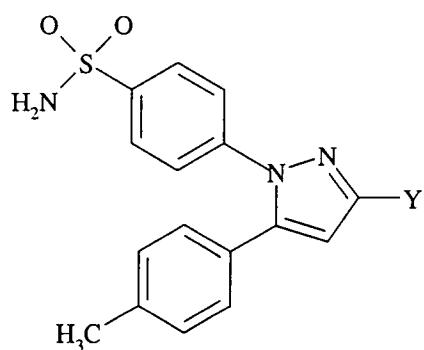


116

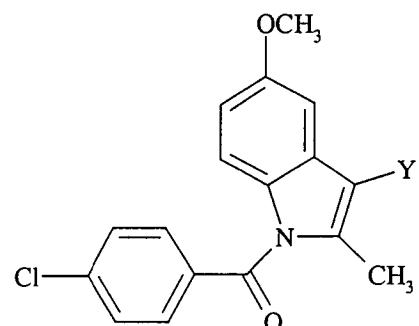


Verbindung

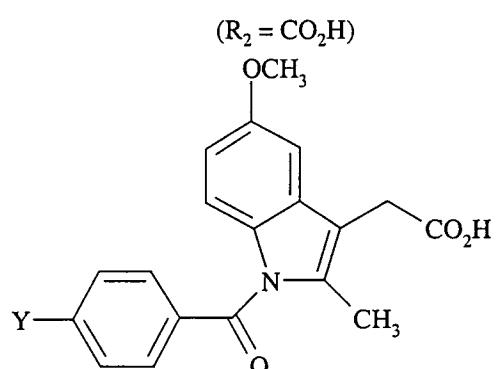
118



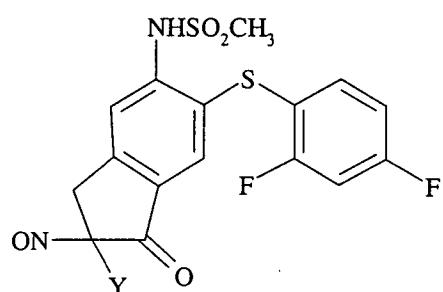
119



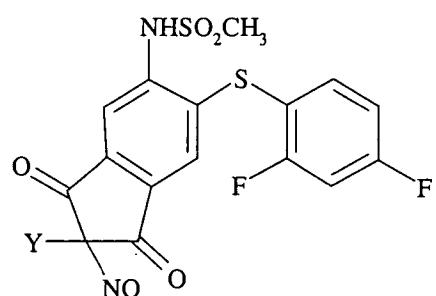
121



122

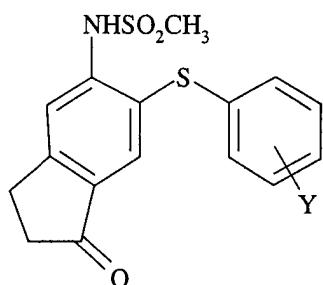


123

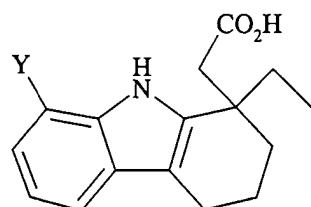


Verbindung

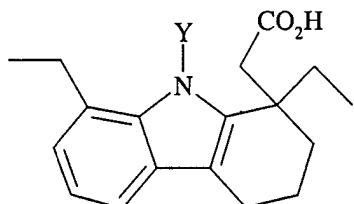
124



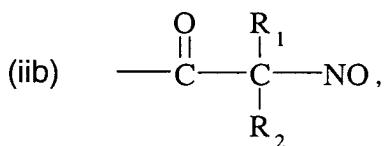
126



128



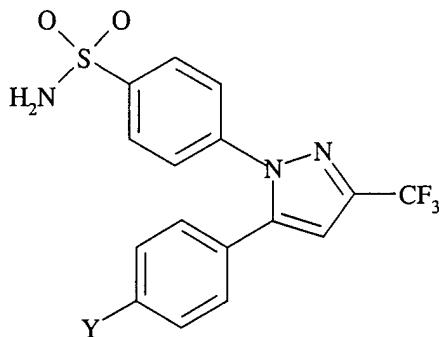
(4) jenen der folgenden Formeln, in denen Y steht für eine eine Nitroso-Gruppe enthaltende Gruppe der Formel:

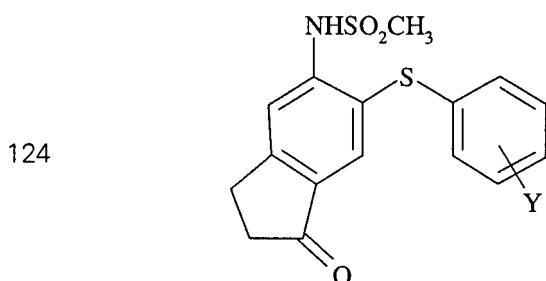
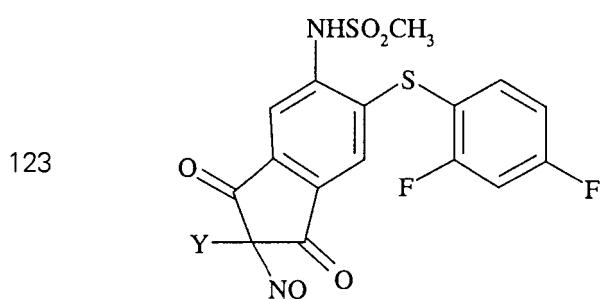
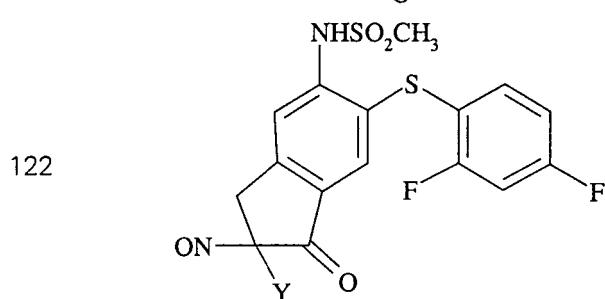
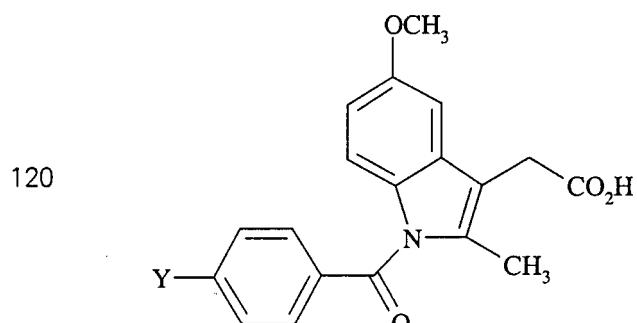
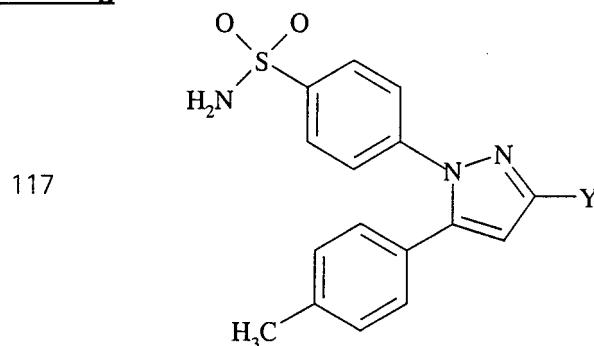


worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind,

Verbindung

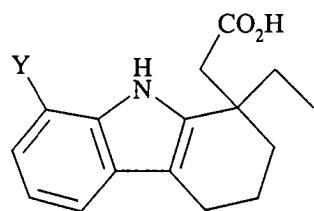
115



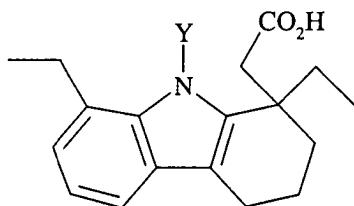
Verbindung

Verbindung

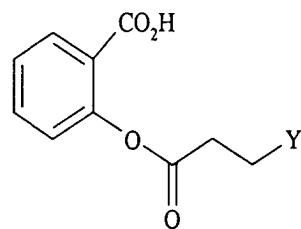
125



127



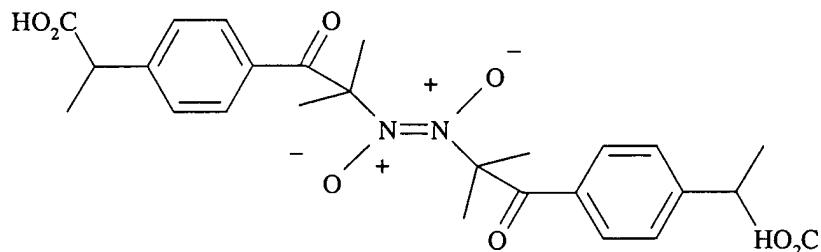
129A

(R₁ = R₂ = CH₃)

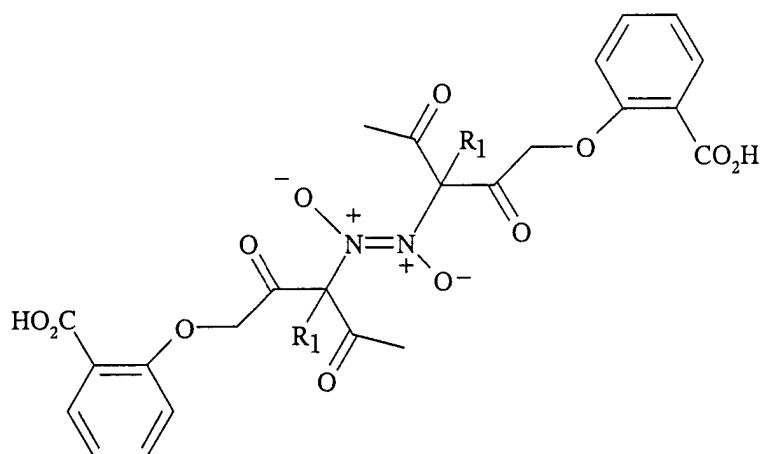
und

(5) jenen der folgenden Formeln, in denen R₁ ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl- und C₆-C₂₀-Aryl-Gruppen, die gewünschtenfalls mit Amino, Hydroxyl, Sulfat und/oder Phosphat substituiert sind:Verbindung

6a

Verbindung

133



2. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die wasserlöslich ist.

3. C-Nitroso-Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die ein Molekulargewicht im Bereich von 225 bis 600 auf Monomerbasis hat.

4. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die ein Nitrosoketoibuprofen in dimerer Form ist.
5. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 4, die dimere 2-[4'-(α -Nitroso)isobutyrylphenyl]propionsäure ist.
6. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die ein aus den Verbindungen 1, 12 und 3 ausgewähltes Acetysalicylsäure-Derivat ist.
7. C-Nitroso-Verbindungen nach Anspruch 1, die ein aus den Verbindungen 93, 94, 95, 96 und 97 ausgewählt ist Memantin-Derivat ist.
8. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die ein aus den Verbindungen 111, 112, 113 und 114 ausgewähltes Allopurinol-Derivat ist.
9. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die ein aus den Verbindungen 115, 116, 117 und 118 ausgewähltes Celebrex-Derivat ist.
10. C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1, die ein aus den Verbindungen 119, 120 und 121 ausgewähltes Indomethacin-Derivat ist.
11. Biologisch verträgliches Polymer, in das eine C-Nitroso-Verbindung nach Anspruch 1 eingebaut ist und das eine massegemittelte Molekülmasse im Bereich von 50.000 bis 500.000 hat.
12. Medizinische Vorrichtung, die mit Polymer beschichtet ist, in das eine C-Nitroso-Verbindung, wie sie in Anspruch 11 beansprucht ist, eingebaut ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, aufweisend eine C-Nitroso-Verbindung, wie sie in Anspruch 1 definiert ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, bei der die C-Nitroso-Verbindung wie in einem der Ansprüche 2 bis 5 definiert ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

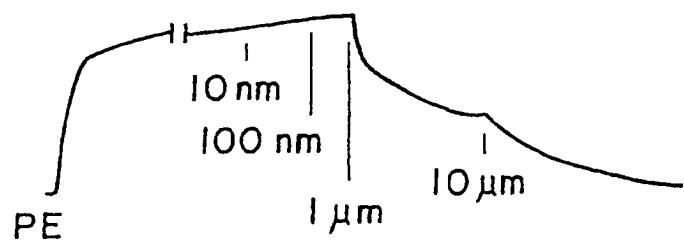


FIG. 1

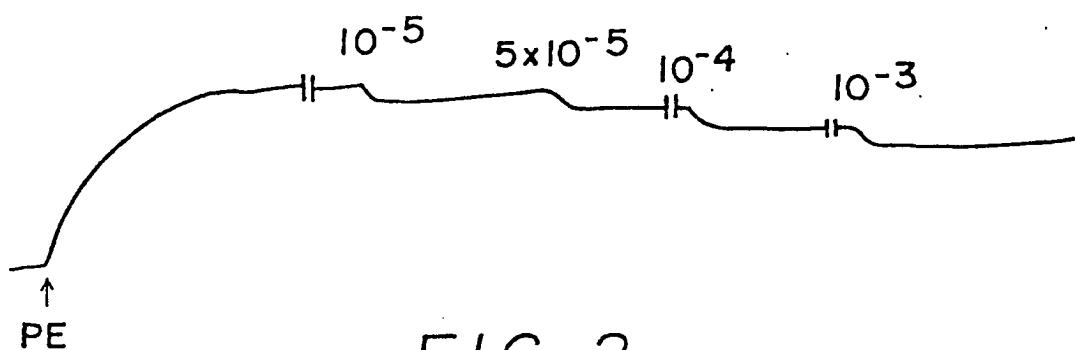


FIG. 2

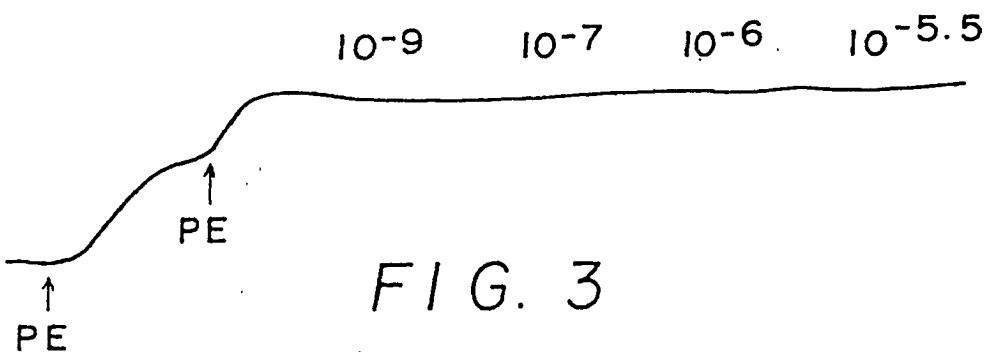


FIG. 3

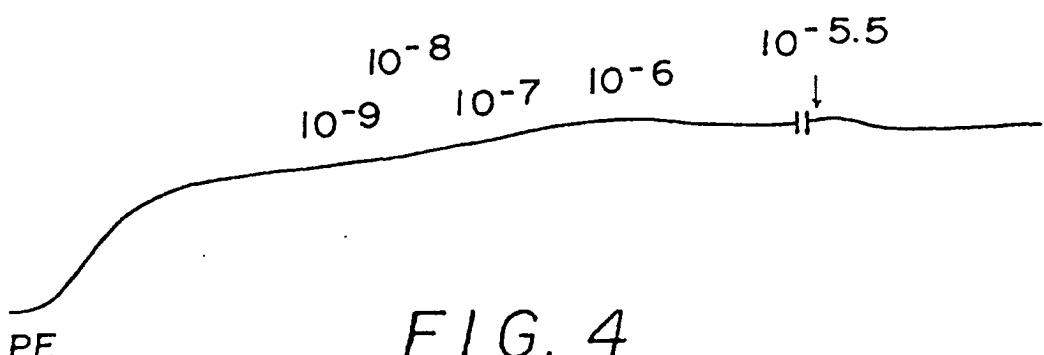


FIG. 4

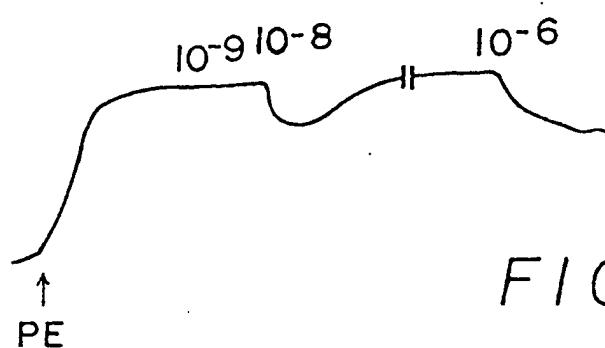


FIG. 5

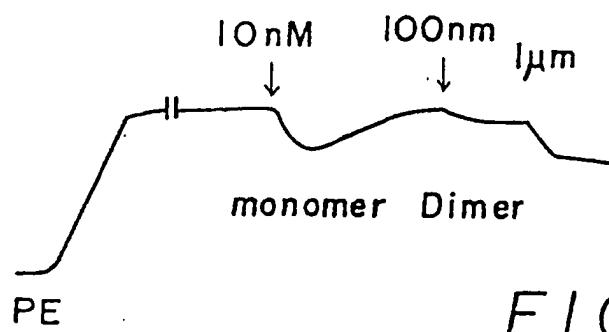


FIG. 6

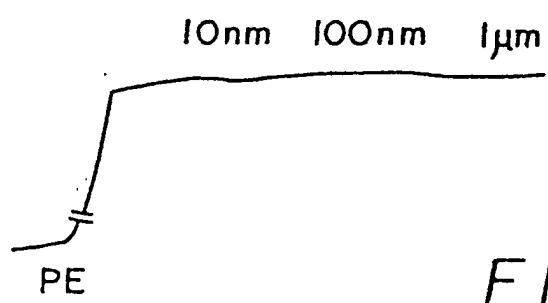


FIG. 7

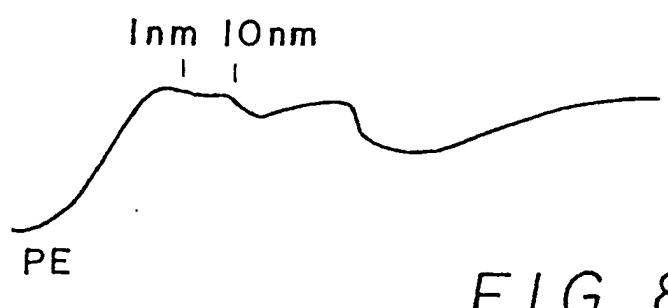


FIG. 8

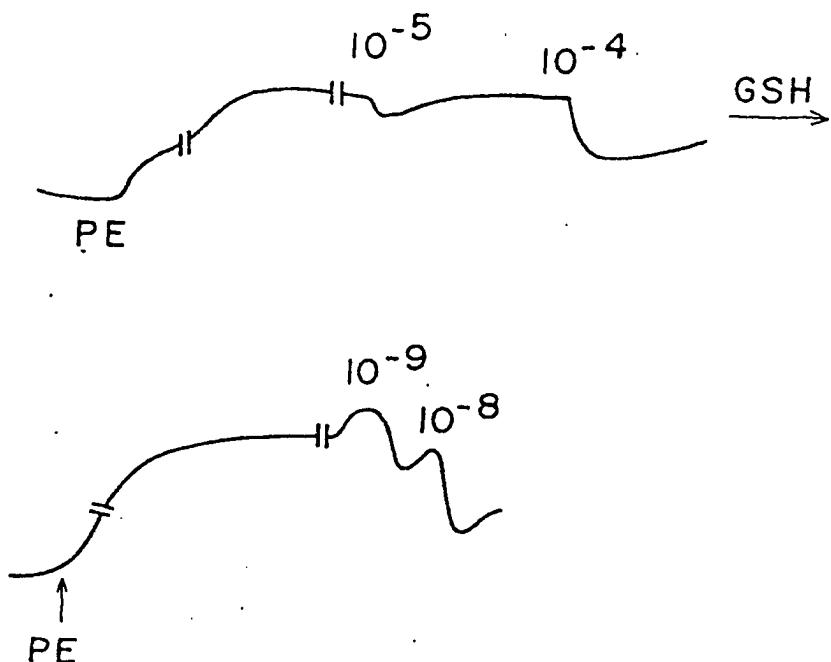


FIG. 9

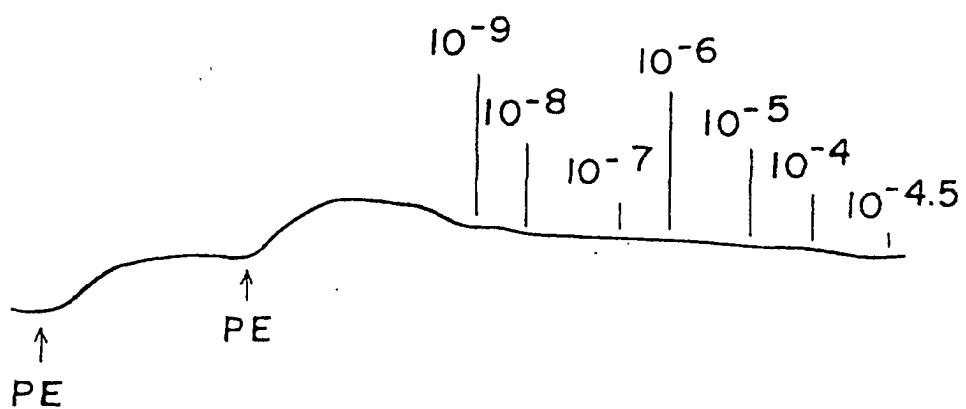


FIG. 10