



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015017251-2 B1



(22) Data do Depósito: 17/01/2014

(45) Data de Concessão: 26/10/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO DOADORES DE NITROXIL, MISTURAS E USOS DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/18; C07D 307/64; A61P 9/04; C07C 317/14.

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2013 US 61/782,781; 18/01/2013 US 61/754,237.

(73) Titular(es): CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): VINCENT JACOB KALISH; STEPHEN MARTIN COURTNEY; LISA MARIE FROST; JOHN P. TOSCANO; JOHN REARDON; FREDERICK ARTHUR BROOKFIELD.

(86) Pedido PCT: PCT US2014012089 de 17/01/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/113700 de 24/07/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/07/2015

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO DOADORES DE NITROXIL, MISTU-RAS E USOS DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS A presente revelação fornece composições farmacêuticas doadoras de nitroxil que compre-endem derivados de hidroxilamina N-substituída. As composições são altamente eficazes no tratamento de doenças cardiovasculares (por exemplo, insuficiência cardíaca), possuem um per-fil toxicológico adequado, e são suficientemente estáveis para administração intravenosa ou oral.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO DOADORES DE
NITROXIL, MISTURAS E USOS DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS**

1. FUNDAMENTOS

[001] Nitroxil (HNO) demonstrou ter efeitos cardiovasculares positivos em modelos *in vitro* e *in vivo* de corações insuficientes. No entanto, em pH fisiológico, nitroxil dimeriza em ácido hiponitroso, que subsequentemente se desidrata em óxido nitroso; em função dessa metaestabilidade, nitroxil para uso terapêutico deve ser gerado *in situ* a partir de compostos doadores. Diversos compostos capazes de doar nitroxil foram descritos e propostos para uso no tratamento de distúrbios sabidamente ou suspeitos de serem responsivos ao nitroxil. Veja, por exemplo, as Patentes U.S. N^{os} 6.936.639, 7.696.373, 8.030.356, 8.268.890, 8.227.639 e 8.318.705 e Publicações U.S. pré-concedidas N^{os} 2009/0281067, 2009/0298795, 2011/0136827 e 2011/0144067. Embora todos esses compostos sejam capazes de doar nitroxil, eles diferem em várias propriedades físico-químicas, e permanece uma necessidade de identificação de doadores de nitroxil que possuam propriedades físico-químicas mais bem adequadas para o tratamento de condições clínicas específicas por meio de vias de administração específicas.

[002] A Patente U.S. N^o 8.030.056 descreve a síntese de derivados de compostos do tipo ácido de Piloty que são capazes de doar nitroxil sob condições fisiológicas e são úteis no tratamento de insuficiência cardíaca e lesão de isquemia/reperfusão. O doador de nitroxil CXL-1020 (N-hidróxi-2-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida) foi

avaliado em um estudo de segurança de Fase I em voluntários saudáveis e em um estudo de escalonamento de dose de Fase IIa, controlado por placebo, duplo-cego, realizado em vários hospitais (Sabbah e cols., "Nitroxil (HNO) a Novel Approach for the Acute Treatment of Heart Failure", *Circ. Heart Fail.*, publicado online em 9 de outubro de 2013 (Online ISSN: 1941-3297, Impressão ISSN: 1.941-3.289)). Os estudos demonstraram que, em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, CXL-1020, quando administrado por via intravenosa como uma solução aquosa em pH = 4, reduziu as pressões de enchimento tanto do coração esquerdo quanto do direito e a resistência vascular sistêmica aumentando, ao mesmo tempo, o índice do volume cardíaco e sistólico. Portanto, os estudos demonstraram que CXL-1020 aumenta a função miocárdica em pacientes humanos que sofrem de insuficiência cardíaca. No entanto, em doses limiares de CXL-1020 necessárias para produzir efeitos hemodinâmicos, verificou-se que o composto induz efeitos colaterais, incluindo níveis inaceitáveis de irritação inflamatória no local de inserção intravenosa e distal a ele, e os autores relatam que, por causa desses efeitos colaterais, esse composto não seria um candidato viável para uma substância terapêutica humana.

[003] Consequentemente, há necessidade do desenvolvimento de novos compostos e composições doadoras de nitroxil (aqui denominados doadores de nitroxil) que sejam úteis para o tratamento de insuficiência cardíaca e que possuam um perfil toxicológico adequado. O desenvolvimento desses compostos exige a compreensão do perfil farmacocinético associado à doação de nitroxil e dos

fatores que influenciam o perfil toxicológico. A incapacidade de compreensão desses fatores dificultou o desenvolvimento de compostos doadores de nitroxil para uso clínico.

[004] Além disso, a formulação de compostos doadores de nitroxil se mostrou um desafio considerável. Muitos dos doadores de nitroxil atuais são insolúveis em soluções aquosas e/ou são insuficientemente estáveis. Os problemas de solubilidade e estabilidade frequentemente impedem o uso desses compostos em composições farmacêuticas para administração parenteral e/ou oral. Consequentemente, há necessidade do desenvolvimento de composições que contenham doadores de nitroxil em concentração suficiente para administração parenteral e/ou oral que sejam suficientemente estáveis e possuam perfis farmacológicos e toxicológicos favoráveis.

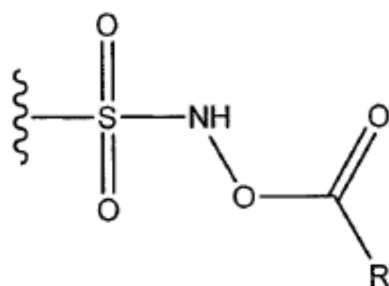
[005] A citação de qualquer referência na Seção 1 desse pedido não deve ser considerada como uma admissão de que essa referência é da técnica estabelecida, anterior ao presente pedido.

2. SUMÁRIO DA REVELAÇÃO


[006] A presente revelação está relacionada à descoberta de composições doadoras de nitroxil que são altamente eficazes no tratamento de doenças cardiovasculares (por exemplo, insuficiência cardíaca), possuem um perfil toxicológico adequado e são suficientemente estáveis para administração intravenosa ou oral.

[007] Foi descoberto que o perfil toxicológico de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que

possuem meias-vidas suficientemente longas sob condições fisiológicas é significativamente melhor do que o perfil toxicológico de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida com meias-vidas mais curtas (por exemplo, CXL-1020). Em particular, foi descoberto que doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida com meias-vidas curtas (ou seja, 10 minutos ou menos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em um pH de 7,4 ou no plasma (por exemplo, plasma humano) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2 (na Seção 5.2) possuem toxicidade indesejável quando administrados parenteralmente (por exemplo, por via intravenosa). Será subentendido que o termo "doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida" inclui tanto compostos com um grupo sulfonamida hidroxil livre (por exemplo, compostos descritos nas Tabelas 1 e 2 da Seção 4.2) e compostos nos quais o grupo *N*-hidróxi da sulfonamida é esterificado, como revelado abaixo:



(99)

Em que  representa a porção aromática, heteroaromática ou policíclica do composto (veja Seção 4.2 para definições de R).

[008] De acordo com a presente revelação, doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possuem meias-vidas maiores do que 10 minutos, quando medidas em PBS ou

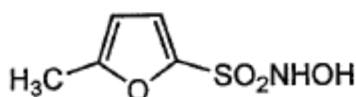
plasma humano, exibem aprimoramentos significantes no perfil toxicológico em relação aos doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida, por exemplo, CXL-1020, que possuem meias-vidas de menos do que 10 minutos retendo, ao mesmo tempo, um nível elevado de eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares (por exemplo, insuficiência cardíaca).

[009] Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica (ou seja, em uma composição doadora de nitroxil) da revelação possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 150 minutos, quando medida em uma solução de PBS aerada em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Em modalidades específicas, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 15 minutos até cerca de 70 minutos, quando medida em uma solução de PBS aerada em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Exemplos específicos desses compostos da revelação estão listados nas Tabelas 1 e 2 (veja Seção 4.2).

[010] Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida maior do que

10 minutos, quando medida em plasma humano em pH 7,4 na presença de um anticoagulante {por exemplo, heparina ou citrato de sódio), sob condições especificadas no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de mais do que 10 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Em algumas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2. Exemplos específicos desses compostos da revelação estão listados nas Tabelas 1 e 2.

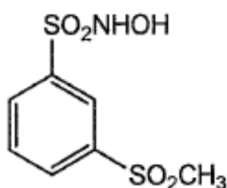
[011] Em uma modalidade particular, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é um composto da fórmula (1):



(1)

[012] Em outra modalidade, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição

farmacêutica da revelação é um composto da fórmula (2):



(2)

[013] Foi ainda descoberto que uma composição que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida formulado em um pH de cerca de 5 ou maior possui um perfil toxicológico significativamente aprimorado em relação às composições que compreendem o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida formulado em níveis de pH mais ácidos, por exemplo, as composições de CXL-1020 avaliadas em experimentos clínicos de Fase I e Fase IIa. Dessa forma, em várias modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida pode ser formulado para injeção parenteral em um pH de cerca de 5 até cerca de 6 (por exemplo, um pH de cerca de 5, cerca um de 5,5 ou cerca de 6). A formulação dentro dessa faixa de pH atenua efeitos colaterais indesejáveis potenciais (por exemplo, irritação venosa reduzida) em relação às composições mais ácidas. Surpreendentemente, a formulação de um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida em um pH dentro da faixa de um pH de cerca de 5 até cerca de 6 pode ser obtida sem a efeito deletério sobre a estabilidade dos doadores de nitroxil.

[014] Adicionalmente, foi descoberto que excipientes particulares podem ser usados para estabilizar e/ou solubilizar doadores de nitroxil úteis em composições da revelação. Em várias modalidades, pelo menos um desses

excipientes farmacologicamente aceitáveis compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina. Em uma modalidade desse tipo, o excipiente é uma β -ciclodextrina. Uma β -ciclodextrina preferida é CAPTISOL®.

[015] Em modalidades nas quais uma ciclodextrina (por exemplo, CAPTISOL®) serve como um excipiente nas composições farmacêuticas reveladas, a quantidade da ciclodextrina na composição dependerá da solubilidade e/ou estabilidade do doador de nitroxil. Por exemplo, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1. Em modalidades particulares, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,1:1 até cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

[016] Compostos e/ou composições da revelação podem ser usadas para tratar diversas condições que respondem à terapia com nitroxil. Por exemplo, os compostos e/ou composições da revelação podem ser usadas para tratar ou evitar a ocorrência de doenças cardiovasculares. Em certas modalidades, uma composição doadora de nitroxil da revelação pode ser usada para tratar doença cardiovascular, lesão de isquemia/reperfusão, hipertensão pulmonar ou outra

condição que responde à terapia com nitroxil. Em modalidades particulares, uma composição doadora de nitroxil da revelação pode ser usada para tratar insuficiência cardíaca. Em uma modalidade particular, um composto e/ou composição da revelação pode ser usada para tratar insuficiência cardíaca descompensada (por exemplo, insuficiência cardíaca aguda descompensada). Em certas modalidades, os compostos e/ou composições da revelação podem ser usadas para tratar insuficiência cardíaca sistólica. Em modalidades particulares, os compostos e/ou composições da revelação podem ser usadas para tratar insuficiência cardíaca diastólica.

[017] Em um aspecto, o composto e/ou composição da revelação pode ser administrada por meio de administração parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Quando administrado parenteralmente (por exemplo, por via intravenosa) a um indivíduo humano, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em, por exemplo, uma composição farmacêutica da revelação, pode ser dosado em uma taxa de cerca de 5 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode ser dosado a um indivíduo humano em uma taxa de cerca de 10 µg/kg/min até cerca de 70 µg/kg/min. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode ser dosado a um indivíduo humano em uma taxa de cerca de 15 µg/kg/min até cerca de 50 µg/kg/min. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-

hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode ser dosado a um indivíduo humano em uma taxa de cerca de 20 µg/kg/min até cerca de 30 µg/kg/min. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode ser dosado a um indivíduo humano em uma taxa de cerca de 10 µg/kg/min até cerca de 20 µg/kg/min.

[018] Em outra modalidade, os compostos e/ou composições da revelação podem ser formuladas para administração oral. Compostos para administração oral podem ser formulados como formas de dosagem líquidas ou sólidas. Em modalidades particulares nas quais um doador de nitroxil é formulado como uma forma de dosagem oral líquida, polietileno glicol 300 (PEG300) pode servir como um excipiente exemplar.

3. BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[019] A **FIG. 1** mostra o perfil hemodinâmico de CXL-1020 e cinco compostos úteis em composições farmacêuticas da revelação (compostos de fórmulas (1), (2), (83), (84) e (85)) usando um modelo canino de marca-passo/taquicardia de insuficiência cardíaca (veja o Exemplo 3). Cada composto foi administrado por via intravenosa em uma taxa de 100 µg/kg/min. Os parâmetros hemodinâmicos foram obtidos 180 minutos após administração do respectivo composto.

[020] A **FIG. 2** mostra a avaliação do perfil toxicológico de CXL-1020 e compostos úteis em composições farmacêuticas da revelação (compostos de fórmulas (1), (2), (83), (84), (85) e (86)) após infusão por 24 horas em múltiplas doses usando um modelo canino de toxicidade da veia periférica (veja o Exemplo 5). Os marcadores

inflamatórios cruciais medidos incluem células sanguíneas brancas (WBC), fibrinogênio e proteína C-reativa (CRP).

[021] A **FIG. 3** mostra medições de inflamação observadas usando um modelo canino de cateter central implantado por 72 horas usando diferentes doses de CXL-1020 e quatro compostos úteis em composições farmacêuticas da revelação (compostos de fórmulas (1), (2), (83) e (84)) (veja o Exemplo 5). As pontuações mostradas na tabela se baseiam em achados de patologia microscópica de edema, hemorragia, inflamação vascular e inflamação perivascular observados na ponta do cateter e em torno dela e proximal à ponta do cateter.

[022] A **FIG. 4** mostra a avaliação do perfil toxicológico de CXL-1020 e dois compostos da revelação (compostos de fórmulas (2) e (86)), formulados em um pH de 4 ou 6, após infusão por 24 horas em uma taxa de 3 µg/kg/min (veja os Exemplos 4 e 6).

4. DESCRIÇÃO DETALHADA

[023] A invenção inclui o seguinte:

(1) Um método de tratamento de insuficiência cardíaca, que compreende a administração a um paciente humano de uma composição de doador de nitroxil, a referida composição compreendendo um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4, pelo procedimento descrito no Exemplo 2 e uma ciclodextrina.

(2) O método de (1) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em

plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(3) O método de (1) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(4) O método de (1) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida menor do que 95 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(5) O método de qualquer um de (1)-(4) acima, em que a ciclodextrina é uma derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos éter sulfo-*n*-butílicos por molécula de ciclodextrina.

(6) O método de qualquer um dos (1)-(4) acima, em que a ciclodextrina é CAPTISOL®.

(7) O método de qualquer um de (1)-(6) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1.

(8) O método de qualquer um de (1)-(6) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1.

(9) O método de qualquer um de (1)-(6) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

(10) O método de qualquer um de (1) acima-(9), em que

a composição é adequada para administração parenteral.

(11) O método do (10) acima, em que a composição é adequada para administração intravenosa.

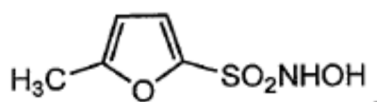
(12) O método do (10) acima ou do (11) acima, em que a composição é formulada em um pH de cerca de 4 até cerca de 6.

(13) O método do (10) acima ou do (11) acima, em que a composição é formulada em um pH de cerca de 5 até cerca de 6.

(14) O método do (10) acima ou do (11) acima, em que a composição é formulada em um pH de cerca de 5,5 até cerca de 6.

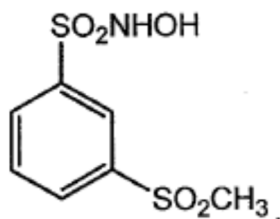
(15) O método de qualquer um de (1)-(14) acima, em que a insuficiência cardíaca é insuficiência cardíaca aguda descompensada.

(16) O método de qualquer um dos (1)-(15) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(1)

(17) O método de qualquer um de (1)-(15) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (2):



(2)

(18) Um método de tratamento de insuficiência cardíaca, que compreende a administração a um paciente humano de uma composição de doador de nitroxil que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4, pelo procedimento descrito no Exemplo 2, em que a referida composição é administrada parenteralmente em um pH de cerca de 5 até cerca de 6,5.

(19) O método do (18) acima, em que a composição é administrada por via intravenosa.

(20) O método do (18) acima ou do (19) acima, em que a composição é administrada em um pH de cerca de 5,5 até cerca de 6.

(21) O método do (18) acima ou do (19) acima, em que a composição é administrada em um pH de cerca de 6.

(22) O método de qualquer um dos (18)-(21) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(23) O método de qualquer um dos (18)-(21) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(24) O método de qualquer um dos (18)-(21) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida menor do que 95 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições

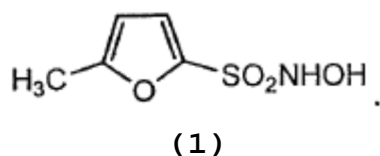
especificadas no Exemplo 2.

(25) O método de qualquer um dos (18)-(24) acima, em que a composição ainda compreende um agente estabilizante.

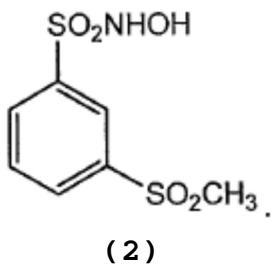
(26) O método do (25) acima, em que o agente estabilizante é uma ciclodextrina.

(27) O método do acima (26), em que a ciclodextrina é uma β -ciclodextrina.

(28) O método de qualquer um dos (18)-(27) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(29) O método de qualquer um dos (18)-(27) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (2):



(30) Uma composição farmacêutica que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4, pelo procedimento descrito no Exemplo 2 e um tampão aquoso, em que a composição possui um pH de cerca de 5 até cerca de 6.

(31) A composição farmacêutica do (30) acima, em que o tampão aquoso fornece um pH à composição de cerca de 5,5 até cerca de 6,2.

(32) A composição farmacêutica do (30) acima, em que o tampão aquoso fornece um pH à composição de cerca de 6.

(33) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(32) acima, em que o tampão é um tampão fosfato ou acetato.

(34) A composição farmacêutica do (33) acima, em que o tampão é um tampão de fosfato de potássio.

(35) A composição farmacêutica do (33) acima, em que o tampão é um tampão de acetato de potássio.

(36) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(35) acima, que compreende ainda um agente estabilizante.

(37) A composição farmacêutica do (36) acima, em que o agente estabilizante é uma ciclodextrina.

(38) A composição farmacêutica do (37) acima, em que a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina.

(39) A composição farmacêutica do (37) acima ou do (38) acima, em que a ciclodextrina é CAPTISOL®.

(40) A composição farmacêutica de qualquer um dos (37)-(39) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1.

(41) A composição farmacêutica de qualquer um dos (37)-(39) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1.

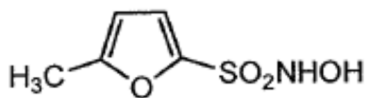
(42) A composição farmacêutica de qualquer um dos (37)-(39) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

(43) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(42) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(44) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(42) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(45) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(42) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida menor do que 95 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

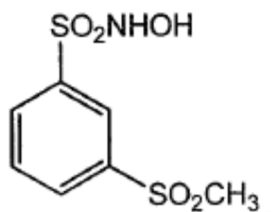
(46) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(42) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1)



(1)

(47) A composição farmacêutica de qualquer um dos

(30)-(42) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (2):



(2)

(48) Uma composição farmacêutica que compreende (i) um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4, pelo procedimento descrito no Exemplo 2 e (ii) uma ciclodextrina.

(49) A composição farmacêutica do (48) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(50) A composição farmacêutica do (48) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(51) A composição farmacêutica do (48) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida possui uma meia-vida menor do que 95 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4 sob condições especificadas no Exemplo 2.

(52) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(51) acima, em que a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui seis ou

sete grupos éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina.

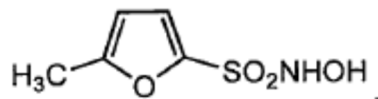
(53) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(51) acima, em que a ciclodextrina é CAPTISOL®.

(54) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(53) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1.

(55) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(53) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1.

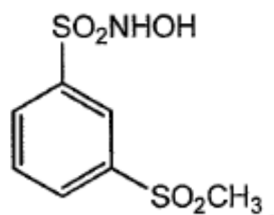
(56) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(53) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

(57) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(53) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(1)

(58) A composição farmacêutica de qualquer um dos (48)-(53) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (2):



(2)

(59) Uma mistura que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possui uma meia-vida maior do que 10 minutos, quando medida em plasma humano em um pH de 7,4, pelo procedimento descrito no Exemplo 2 e uma ciclodextrina, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1.

(60) A mistura do (59) acima, que é formada por liofilização.

(61) A mistura do (59) acima ou do (60) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1.

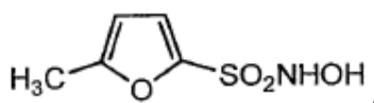
(62) A mistura do (61) acima, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

(63) A mistura de qualquer um dos (59)-(62) acima, que compreende ainda um agente de tamponamento.

(64) A mistura do (63) acima, em que o agente de tamponamento é acetato de potássio.

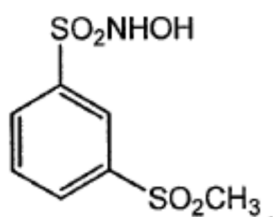
(65) A mistura de qualquer um dos (59)-(64) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um

composto da fórmula (1):



(1)

(66) A mistura de qualquer um dos (59)-(64) acima, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (2):



(2)

(67) Uso de uma composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(58) acima para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento de uma doença cardiovascular.

(68) Uso de uma composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(58) acima para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento de insuficiência cardíaca.

(69) Uso de uma composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(58) acima para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada.

(70) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(58) acima para uso no tratamento de uma doença cardiovascular.

(71) A composição farmacêutica de qualquer um dos (30)-(58) acima para uso no tratamento de insuficiência cardíaca.

(72) A composição farmacêutica de qualquer um dos

(30)-(58) acima para uso no tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada.

4.1 Definições

[024] A menos que indicado claramente de forma diferente, os termos seguintes como aqui usados possuem os significados indicados abaixo.

[025] Um "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a um sal de qualquer agente terapêutico aqui revelado, cujo sal pode incluir qualquer um de diversos contra-íons orgânicos e inorgânicos conhecidos na técnica e cujo sal é farmaceuticamente aceitável. Quando o agente terapêutico contém uma funcionalidade ácida, várias modalidades exemplares de contra-íons são sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e semelhantes. Quando o agente terapêutico contém uma funcionalidade básica, um sal farmaceuticamente aceitável pode incluir como um contra-íon, apenas como exemplo, um ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, e semelhantes. Sais ilustrativos incluem, sem limitação, sais de sulfato, citrato, acetato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, e p-toluenossulfonato. Consequentemente, um sal pode ser preparado a partir de um composto de qualquer uma das fórmulas aqui reveladas que possui um grupo funcional ácido, por exemplo, um grupo

funcional ácido carboxílico, e uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Bases adequadas incluem, sem limitação, hidróxidos de metais alcalinos como, por exemplo, sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metal alcalino terroso como, por exemplo, cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, como, por exemplo, alumínio e zinco; amônia, e aminas orgânicas como, por exemplo, mono-, di- ou trialkilaminas não substituídas ou hidróxi-substituídas; diciclohexilamina; tributyl amina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou tris-(2-hidróxi-alkyl inferior aminas), por exemplo, mono-, bis- ou tris-(2-hidroxiethyl)amina, 2-hidróxi-*tert*-butilamina, ou tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alkyl inferior-*N*-(hidróxi-alkyl inferior)-aminas, por exemplo, *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxiethyl)amina, ou tri-(2-hidroxiethyl)amina; *N*-metil-D-glucamina; e aminoácidos como, por exemplo, arginina, lisina, e semelhantes. Um sal também pode ser preparado a partir de um composto de qualquer uma das fórmulas aqui reveladas que possui um grupo funcional básico, por exemplo, um grupo funcional amino, e um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável. Ácidos adequados incluem sulfato de hidrogênio, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorídrico (HCl), brometo de hidrogênio (HBr), iodeto de hidrogênio (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glucarônico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido *p*-toluenossulfônico.

[026] O termo "excipiente farmacêuticamente aceitável" se refere a qualquer substância, ela própria não sendo um agente terapêutico, usada como um carreador, diluente, adjuvante, aglutinante e/ou veículo para a liberação de um agente terapêutico a um paciente, ou adicionada a uma composição farmacêutica para melhorar suas propriedades de manipulação ou armazenamento ou para permitir ou facilitar a formação de um composto ou composição farmacêutica em uma forma de dosagem unitária para administração. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis são conhecidos na técnica farmacêutica e são revelados, por exemplo, em Gennaro, Ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª Edição (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) e "Handbook of Pharmaceutical Excipients", "American Pharmaceutical Association", Washington, D.C. (por exemplo, 1ª, 2ª e 3ª Edições, 1986, 1994 e 2000, respectivamente). Como será conhecido por aqueles na técnica, excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem fornecer diversas funções e podem ser descritos como agentes umidificantes, agentes de tamponamento, agentes de suspensão, agentes lubrificantes, emulsificantes, desintegrantes, absorventes, conservantes, tensoativos, corantes, flavorizantes e adoçantes. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, sem limitação: (1) açúcares, por exemplo, lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, por exemplo, amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, etil celulose, acetato de celulose, hidroxipropilmetilcelulose e (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, por

exemplo, manteiga de cacau e ceras para supositório; (9) óleos, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, por exemplo, propileno glicol; (11) polióis, por exemplo, glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, por exemplo, etil oleato e etil laurato; (13) ágar; (14) agentes de tamponamento, por exemplo, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água isenta de pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções com pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e (22) outras substâncias atóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

[027] O termo "forma de dosagem unitária" se refere a uma unidade fisicamente distinta adequada como uma dosagem unitária para um humano ou um animal. Cada forma de dosagem unitária pode conter uma quantidade predeterminada de um agente terapêutico calculada para produzir um efeito desejado.

[028] A menos que indicado claramente de forma diferente, um "paciente" se refere a um animal, por exemplo, um mamífero, incluindo, sem limitação, um humano. Portanto, os métodos aqui revelados podem ser úteis em terapia humana e aplicações veterinárias. Em modalidades particulares, o paciente é um mamífero. Em certas modalidades, o paciente é um humano.

[029] O termo "quantidade eficaz" se refere a tal quantidade de um agente terapêutico ou de um sal

farmaceuticamente aceitável deste que, em combinação com seus parâmetros de eficácia e potencial para toxicidade, bem como com base no conhecimento do especialista praticante, deve ser eficaz em certa forma terapêutica. Como é conhecido na técnica, uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais doses.

[030] O termo "tratamento", "que trata" e semelhantes é uma abordagem para a obtenção de um resultado benéfico ou desejado, incluindo resultados clínicos. Para os objetivos da revelação, resultados benéficos ou desejados incluem, sem limitação, a inibição e/ou supressão do surgimento e/ou desenvolvimento de uma condição ou redução da gravidade dessa condição, por exemplo, redução do número e/ou gravidade de sintomas associados à condição, aumento da qualidade de vida daqueles que sofrem da condição, diminuição da dose de outras medicações necessárias para tratar uma condição, aumento do efeito de outra medicação que o paciente está tomando para a condição e/ou prolongamento da sobrevivência de pacientes que possuem a condição.

[031] O termo "evitar", "prevenção" e semelhantes se refere à redução da probabilidade de desenvolvimento de uma condição em um paciente que não possui, mas está em risco para o desenvolvimento de uma condição. Um paciente "em risco" pode ou não ter uma condição detectável, e pode ou não ter exibido uma condição detectável antes dos métodos de tratamento aqui revelados. "Em risco" significa que um paciente possui um ou mais dos denominados fatores de risco, que são parâmetros mensuráveis que se correlacionam com o desenvolvimento de uma condição e são conhecidos na

técnica. Um paciente que possui um ou mais desses fatores de risco possui uma probabilidade maior de desenvolver a condição do que um paciente sem esse fator (ou fatores) de risco.

[032] O termo "inotropo positivo" se refere a um agente que causa um aumento na função contrátil miocárdica. Inotropos positivos exemplares são um agonista do receptor beta-adrenérgico, um inibidor da atividade de fosfodiesterase e sensibilizantes de cálcio. Agonistas do receptor beta-adrenérgicos incluem, entre outros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. Análogos e derivados desses compostos também estão incluídos. Por exemplo, a Patente U.S. Nº 4.663.351 revela um pró-fármaco de dobutamina que pode ser administrado oralmente.

[033] Uma condição "que responde à terapia com nitroxil" inclui qualquer condição na qual a administração de um composto que doa uma quantidade eficaz de nitroxil sob condições fisiológicas trata e/ou evita uma condição, como aqueles termos são aqui definidos. Uma condição cujos sintomas são suprimidos ou diminuídos após administração de doador de nitroxil é uma condição que responde à terapia com nitroxil.

[034] O termo "hipertensão pulmonar" ou "PH" se refere a uma condição na qual a pressão arterial pulmonar está elevada. A definição hemodinâmica atual de PH é uma pressão arterial pulmonar média (MPAP) em repouso maior ou igual a 25 mmHg (Badesch e cols., *J. Amer. Coll. Cardiol.* 54 (Supl.): S55-S66 (2009)).

[035] "N/A" significa não avaliado.

[036] "(C₁-C₆)alquil" se refere às estruturas

hidrocarboneto saturadas lineares e ramificadas que possuem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Quando um resíduo alquil que possui um número específico de carbonos é denominado, todos os isômeros geométricos que possuem aquele número de carbonos estão englobados; dessa forma, por exemplo, "propil" inclui *n*-propil e *iso*-propil e "butil" inclui *n*-butil, *sec*-butil, *iso*-butil e *terc*-butil. Exemplos de grupos (C₁-C₆)alquil incluem metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *terc*-butil, *n*-hexil, e semelhantes.

[037] "(C₁-C₄)alquil" se refere às estruturas hidrocarboneto saturadas lineares e ramificadas que possuem 1, 2, 3, ou 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos (C₁-C₄)alquil incluem metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil e *terc*-butil.

[038] "(C₃-C₅)alquil" se refere às estruturas hidrocarboneto saturadas lineares e ramificadas que possuem 3, 4 ou 5 átomos de carbono. Quando um resíduo alquil que possui um número específico de carbonos é denominado, todos os isômeros geométricos que possuem aquele número de carbonos estão englobados; dessa forma, por exemplo, "propil" inclui *n*-propil e *iso*-propil e "butil" inclui *n*-butil, *sec*-butil, *iso*-butil e *terc*-butil. Exemplos de grupos (C₃-C₅)alquil incluem *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *terc*-butil, *n*-pentil, e semelhantes.

[039] "(C₂-C₄)alquenil" se refere a um radical hidrocarboneto não saturado de cadeia linear ou ramificado que possui 2, 3, ou 4 átomos de carbono e uma ligação dupla em qualquer posição, por exemplo, etenil, 1-propenil, 2-propenil (alil), 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-

metiletenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, e semelhantes.

[040] "(C₂-C₃)alquinil" se refere a um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear que possui 2 ou 3 átomos de carbono e que inclui pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de (C₂-C₃)alquenis incluem -vinil, -alil e 1-prop-1-enil.

[041] "(C₅-C₇)heterocicloalquil" se refere a um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros, saturado ou não saturado, com ponte, mono- ou bicíclico-, que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel, cada um selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos (C₅-C₇)heterocicloalquil incluem pirazolil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, tetrahydro-oxazinil, tetrahydrofurano, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahydrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, diidrotiofeno, piperazina, triazina, tetrazina, morfolino, tiomorfolino, diazepam, oxazina, tetrahydro-oxazinil, isotiazol, pirazolidina, e semelhantes.

[042] "Heteroaril (de 5 ou 6 membros)" se refere a um anel heterociclo monocíclico aromático de 5 ou 6 membros, ou seja, um anel monocíclico aromático que compreende pelo menos um heteroátomo no anel, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel, cada um selecionado independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de -heteroaril (de 5 ou 6 membros) incluem piridil, pirrolil, furil, imidazolil, oxazolil, imidazolil, tiazolil, isoxazolil,

1,2,3-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,2,3-triazolil, pirazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidil, pirazinil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 1,3,5-triazinil e tiofenil.

[043] Halo" se refere a -F, -Cl, -Br ou -I.

[044] "Derivado éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina" se refere à β -ciclodextrina que possui pelo menos um grupo -OH que é derivatizado por substituição do átomo de hidrogênio desta com $-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ ou $-(CH_2)_4-S(O)_2-O-Z^+$ para fornecer um grupo $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ ou $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-O-Z^+$, respectivamente, em que Z^+ é um cátion como, por exemplo, sódio, potássio, amônio, tetrametilamônio, e semelhantes. Em uma modalidade, cada Z é sódio.

4.2 Doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida

[045] Foi descoberto que doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possuem meias-vidas suficientemente longas sob condições fisiológicas possuem perfis toxicológicos significativamente melhores, quando comparados com os doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que possuem meias-vidas mais curtas (por exemplo, CXL-1020). Esses doadores de nitroxil com meia-vida mais longa fornecem níveis de eficácia similares a CXL-1020 quando administrados por via intravenosa, mas exibem efeitos colaterais significativamente reduzidos (por exemplo, irritação e/ou inflamação) (veja os Exemplos 4-6). Além disso, esses doadores de nitroxil fornecem um surgimento de efeitos hemodinâmicos em 1 hora ou menos, o que é clinicamente desejável.

[046] Sem se prender a uma teoria, os experimentos

relatados nos Exemplos dessa revelação sugerem que doadores de nitroxil com meias-vidas substancialmente mais curtas do que 10 minutos, quando medidas em PBS ou plasma humano (veja o Exemplo 2), por exemplo, CXL-1020, produzem concentrações locais elevadas de nitroxil após administração, e que a concentração local elevada de nitroxil é uma causa dos efeitos colaterais observados. Nitroxil em concentração elevada dimeriza, resultando na formação de ácido hiponitroso, que é capaz de produzir radicais hidroxil. Alternativamente, ou em adição, peróxido que emana de células sanguíneas brancas pode reagir com nitroxil para formar radicais hidroxil. Radicais hidroxil podem ser tóxicos para as células endoteliais, resultando em inflamação ou intolerância. Embora os compostos de nitroxil com meias-vidas mais longas poderiam, em teoria, produzir radicais hidroxil por meio de mecanismos similares, seria de se esperar que a formação desses radicais fosse reduzida em virtude das baixas concentrações de nitroxil reduzindo, dessa forma, a habilidade de nitroxil para dimerizar ou reagir com peróxido. É de se esperar, portanto, que compostos com meias-vidas muito longas (por exemplo, maiores do que 95 minutos, quando medidas em plasma humano de acordo com o método descrito no Exemplo 2) tenham um perfil toxicológico favorável; no entanto, como provavelmente esses compostos seriam depurados da circulação e/ou diluídos antes da formação substancial de nitroxil, espera-se que esses compostos tenham baixa eficácia.

[047] Consequentemente, a revelação fornece composições farmacêuticas que compreendem doadores de nitroxil do tipo

N-hidroxissulfonamida com meias-vidas maiores do que cerca de 10 minutos, quando medidas em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, a revelação fornece composições farmacêuticas que compreendem doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida com meias-vidas maiores do que cerca de 17 minutos, quando medidas em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2.

[048] Foi verificado que doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida com meias-vidas dentro da faixa de cerca de 12 minutos até cerca de 85 minutos, quando medidas em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2, possuem eficácia favorável e um perfil toxicológico aprimorado em relação aos compostos com meias-vidas mais curtas. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 15 minutos até cerca de 80 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio)

em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 75 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 25 minutos até cerca de 60 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 35 minutos até cerca de 60 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 35 minutos até cerca de 50 minutos, quando medida em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o

procedimento descrito no Exemplo 2. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação possui uma meia-vida de cerca de 40 minutos até cerca de 50 minutos uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada em pH 7,4, ou no plasma humano na presença de um anticoagulante (por exemplo, heparina ou citrato de sódio) em pH 7,4, cada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2.

[049] Doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida úteis em composições farmacêuticas da revelação são capazes de doar nitroxil em pH fisiológico (ou seja, um pH de cerca de 7,4) e temperatura fisiológica (ou seja, uma temperatura de cerca de 37°C) (em conjunto, "condições fisiológicas"). O nível de habilidade de doação de nitroxil pode ser expresso como uma percentagem da máxima estequiométrica teórica de um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida. Um composto que doa um "nível significativo de nitroxil" significa, em várias modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação que doa cerca de 40% ou mais, cerca um de 50% ou mais, cerca um de 60% ou mais, cerca um de 70% ou mais, cerca um de 80% ou mais, cerca um de 90% ou mais, ou cerca de 95% ou mais de sua quantidade máxima teórica de nitroxil sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica doa de cerca de 70% até cerca de 90% de sua quantidade máxima teórica de nitroxil. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da

revelação doa de cerca de 85% até cerca de 95% de sua quantidade máxima teórica de nitroxil. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica doa de cerca de 90% até cerca de 95% de sua quantidade máxima teórica de nitroxil. Compostos que doam menos do que cerca de 40%, ou menos do que cerca de 50%, de sua quantidade máxima teórica de nitroxil ainda são doadores de nitroxil e podem ser usados nos métodos revelados. Um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que doa menos do que cerca de 50% de sua quantidade teórica de nitroxil pode ser usado nos métodos revelados, mas pode necessitar de níveis de dosagem maiores, quando comparado com um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que doa um nível maior de nitroxil.

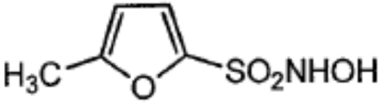
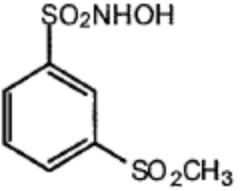
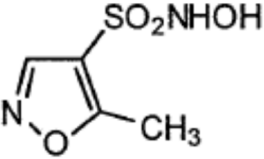
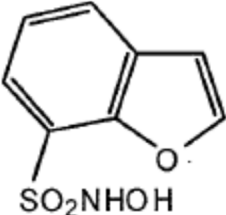
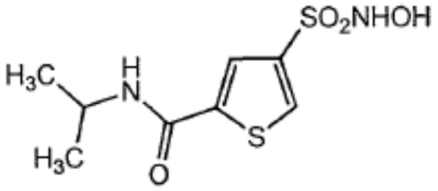
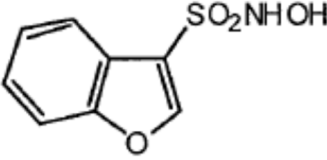
[050] Será subentendido que um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação também pode doar uma quantidade limitada de óxido nítrico, desde que a quantidade de doação de nitroxil exceda a quantidade de doação de óxido nítrico. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode doar cerca de 25 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode doar cerca de 20 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da

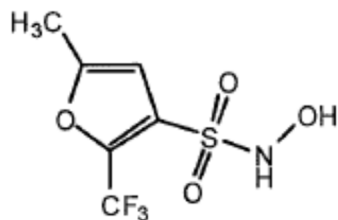
revelação pode doar cerca de 15 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica do composto doador da revelação pode doar cerca de 10 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode doar cerca de 5 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode doar cerca de 2 mole% ou menos de óxido nítrico sob condições fisiológicas. Em uma modalidade particular, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode doar uma quantidade insignificante (por exemplo, cerca um de 1 mole% ou menos) de óxido nítrico sob condições fisiológicas.

[051] Modalidades particulares de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida úteis em composições farmacêuticas da revelação são fornecidas na Tabela 1 e na Tabela 2. Os compostos listados na Tabela 1 foram desenvolvidos para otimizar a meia-vida e o perfil toxicológico do doador de nitroxil, de acordo com um dos objetivos da presente revelação. Os compostos listados na Tabela 2 foram descritos previamente (veja, por exemplo, Patente U.S. Nº. 8.030.356, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência em sua totalidade). Os compostos listados na Tabela 1 e Tabela 2 geralmente possuem meias-

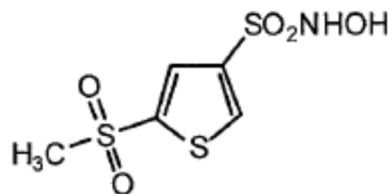
vidas maiores do que 10 minutos, quando medidas em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) aerada e/ou no plasma (veja a Tabela 4 na Seção 5.2).

Tabela 1. Novos compostos de *N*-hidroxissulfonamida representativos da revelação.

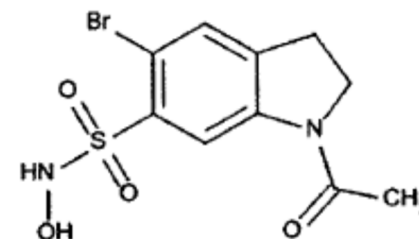
 <p><i>N</i>-hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)</p>	 <p><i>N</i>-hidróxi-3-metanossulfonil-benzeno-1-sulfonamida (2)</p>	 <p><i>N</i>-hidróxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (3)</p>
 <p><i>N</i>-hidróxi-1-benzofuran-7-sulfonamida (4)</p>	 <p>4-(hidroxissulfamoil)-<i>N</i>-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (5)</p>	 <p><i>N</i>-hidróxi-1-benzofuran-3-sulfonamida (6)</p>



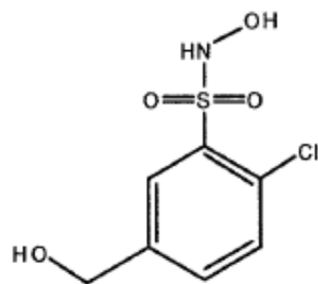
N-hidróxi-5-metil-2-(trifluormetil)furan-3-sulfonamida (7)



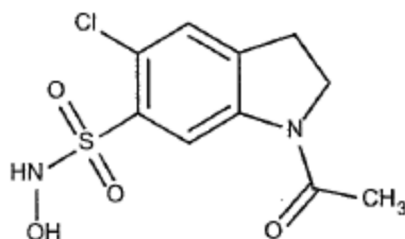
N-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonamida (8)



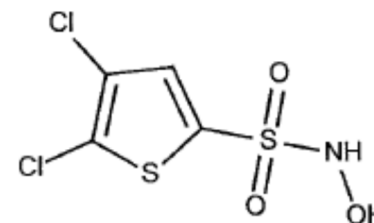
1-Acetil-5-bromo-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (9)



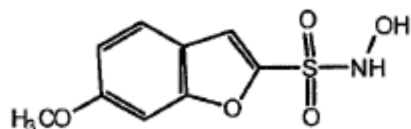
2-Cloro-N-hidróxi-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida (10)



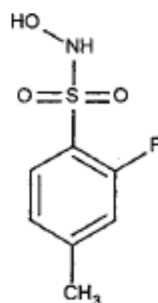
1-Acetil-5-cloro-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (11)



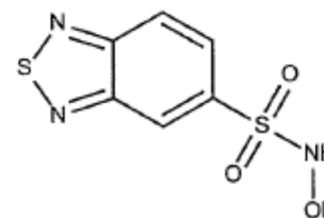
4,5-Dicloro-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (12)



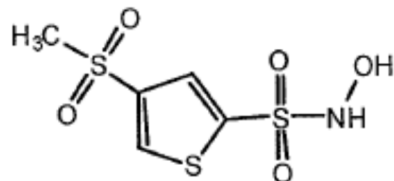
**N-hidróxi-6-metóxi-1-
benzofuran-2-sulfonamida**
(13)



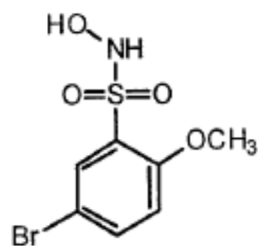
**2-Flúor-N-hidróxi-4-
metilbenzeno-1-sulfonamida**
(14)



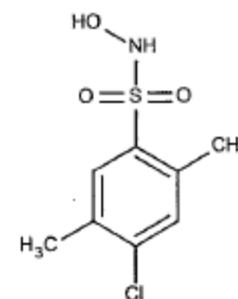
**N-hidróxi-2,1,3-
benzotiadiazol-5-sulfonamida**
(15)



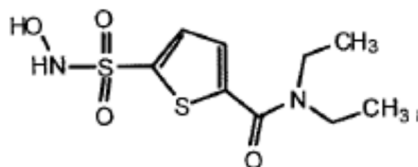
**N-hidróxi-4-
metanossulfoniltiofeno-2-
sulfonamida** (16)



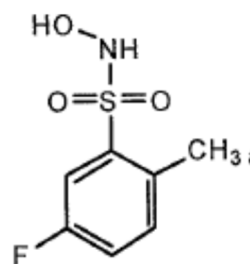
**5-bromo-N-hidróxi-2-
metoxibenzeno-1-sulfonamida**
(17)



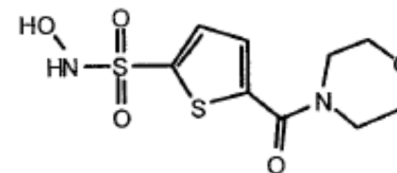
**4-Cloro-N-hidróxi-2,5-
dimetilbenzeno-1-sulfonamida**
(18)



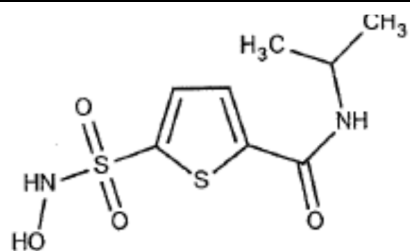
***N,N*-Diethyl-5-(hidroxissulfamoil)tiofeno-2-carboxamida (19)**



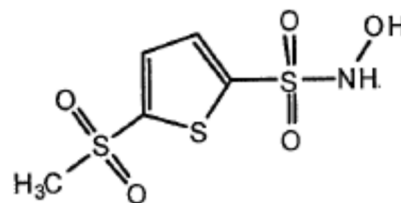
5-Flúor-*N*-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida (20)



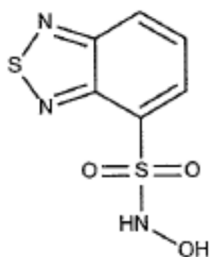
***N*-hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida (21)**



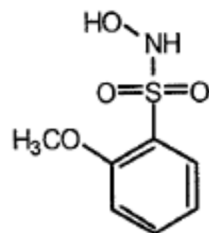
5-(Hidroxissulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (22)



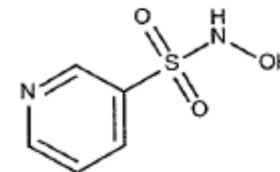
***N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida (23)**



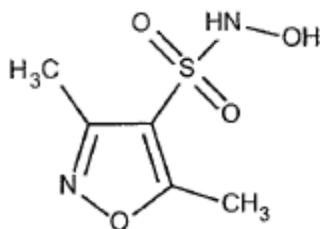
**N-hidróxi-2,1,3-
benzotiadiazol-4-
sulfonamida
(24)**



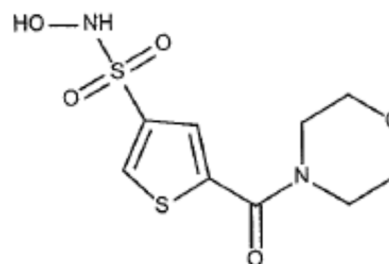
**N-hidróxi-2-metoxibenzeno-
1-sulfonamida (25)**



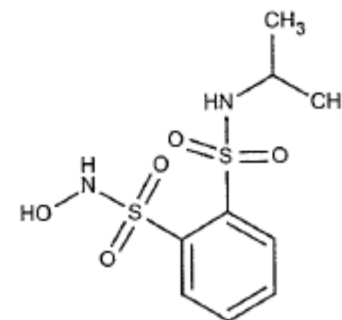
**N-hidroxipiridina-3-
sulfonamida (26)**



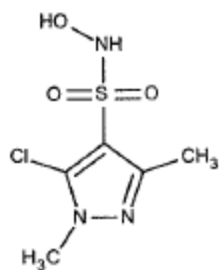
**N-hidróxi-3,5-dimetil-1,2-
oxazol-4-sulfonamida (27)**



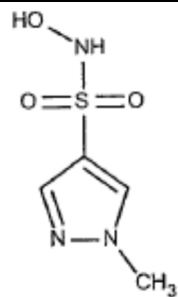
**N-Hidróxi-5-(morfolino-4-
carbonil)tiofeno-3-
sulfonamida (28)**



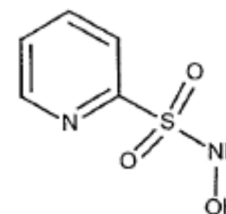
**1-N-hidróxi-2-N-(propan-2-
il)benzeno-1,2-
dissulfonamida (29)**



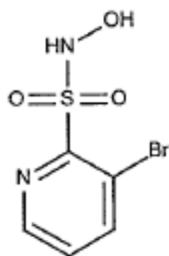
5-Cloro-*N*-hidróxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (30)



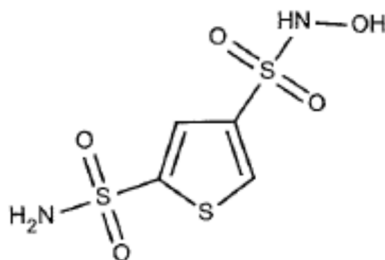
***N*-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (31)**



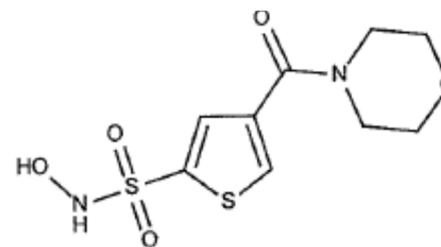
***N*-hidroxipiridina-2-sulfonamida (32)**



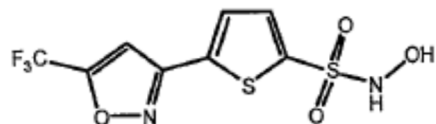
3-bromo-*N*-hidroxipiridina-2-sulfonamida (33)



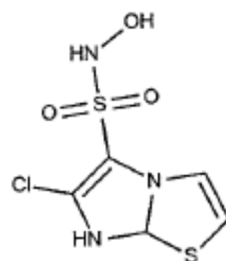
4-*N*-hidroxitiofeno-2,4-dissulfonamida (34)



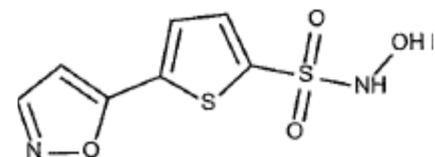
***N*-Hidróxi-4-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida (35)**



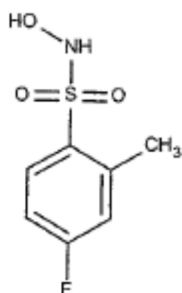
N-hidróxi-5-[5-(trifluormetil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida
(36)



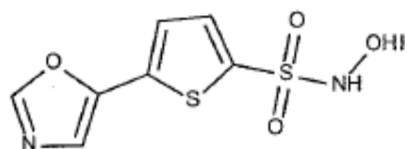
6-Cloro-*N*-hidróxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida (37)



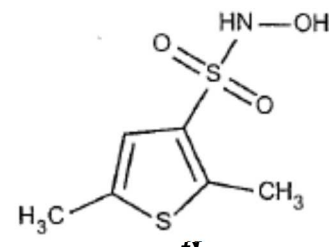
N-hidróxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida
(38)



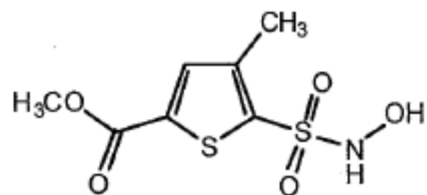
4-Flúor-*N*-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida
(39)



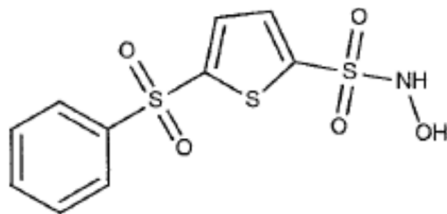
N-hidróxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida
(40)



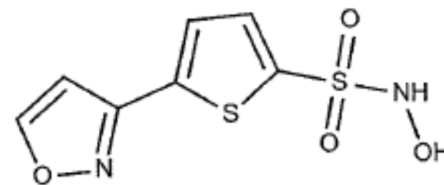
-hidróxi-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida (41)



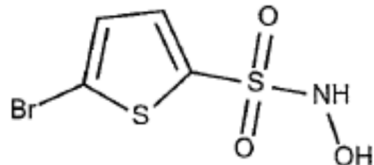
**Metil 5-
(hidroxissulfamoil)-4-
metiltiofeno-2-carboxilato
(42)**



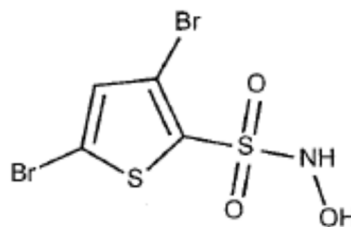
**5-(Benzenossulfonil)-N-
hidroxitiofeno-2-
sulfonamida (43)**



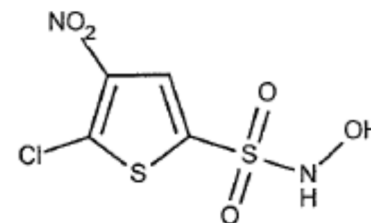
**N-Hidróxi-5-(1,2-oxazol-3-
il)tiofeno-2-sulfonamida
(44)**



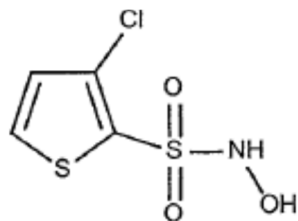
**5-bromo-N-hidroxitiofeno-2-
sulfonamida (45)**



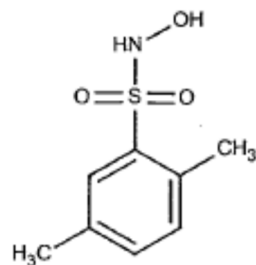
**3,5-Dibromo-N-
hidroxitiofeno-2-
sulfonamida (46)**



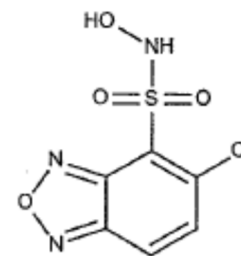
**5-Cloro-N-hidróxi-4-
nitrotiofeno-2-sulfonamida
(47)**



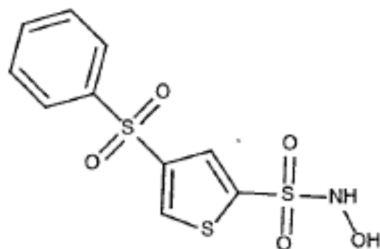
3-Cloro-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (48)



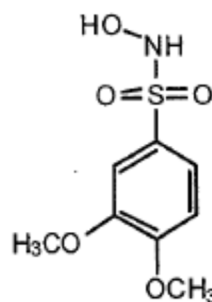
***N*-Hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida (49)**



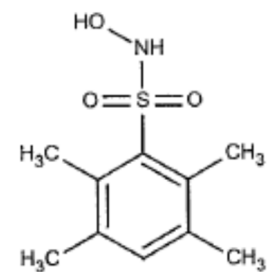
5-Cloro-*N*-hidróxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida (50)



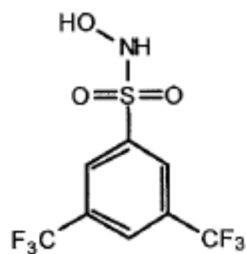
4-(Benzenossulfonil)-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (51)



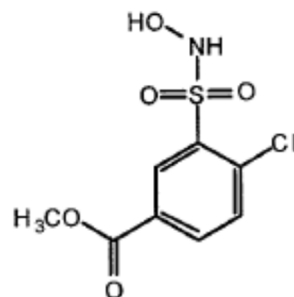
***N*-hidróxi-3,4-dimetoxibenzeno-1-sulfonamida (52)**



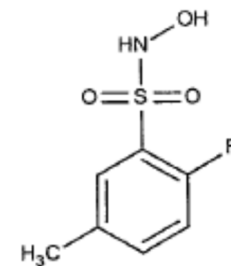
***N*-hidróxi-2,3,5,6-tetrametilbenzeno-1-sulfonamida (53)**



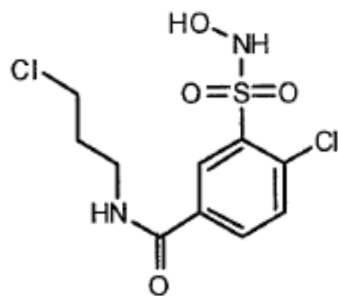
***N*-hidróxi-3,5-
bis(trifluormetil)benzeno-
1-sulfonamida (54)**



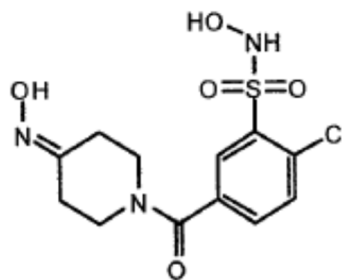
**Metil 4-cloro-3-
(hidroxissulfamoil)benzoato
(55)**



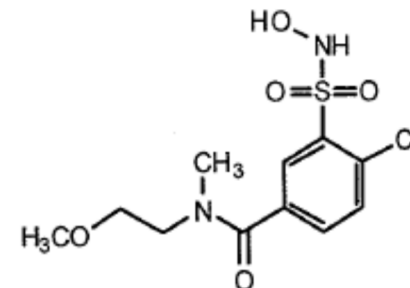
**2-Flúor-*N*-hidróxi-5-
metilbenzeno-1-sulfonamida
(56)**



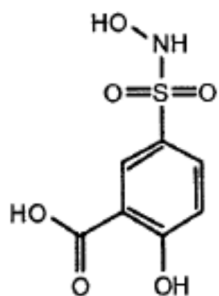
**4-Cloro-*N*-(3-cloropropil)-
3-(hidroxissulfamoil)-
benzamida (57)**



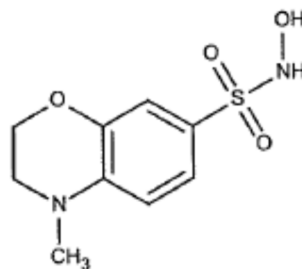
**2-Cloro-*N*-hidróxi-5-[4-
(hidroxiimino)piperidina-1-
carbonil]benzeno-1-
sulfonamida (58)**



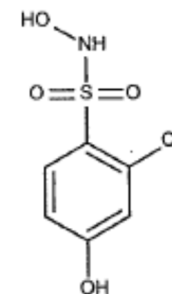
**4-Cloro-3-
(hidroxissulfamoil)-*N*-(2-
metoxietil)-*N*-metilbenzamida
(59)**



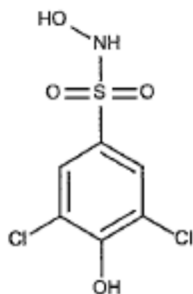
Ácido 2-hidróxi-5-
(hidroxissulfamoil)benzóico
(60)



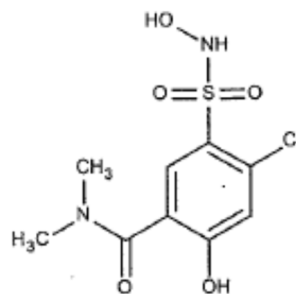
N-hidróxi-4-metil-3,4-
diidro-2H-1,4-benzoxazina-
7-sulfonamida (61)



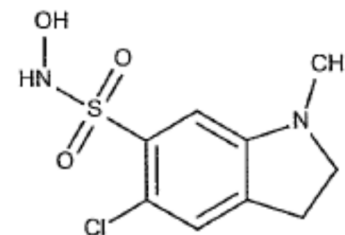
2-Cloro-N,4-diidroxi-benzeno-
1-sulfonamida (62)



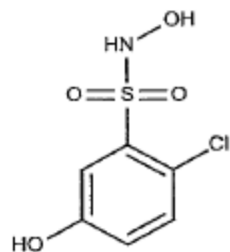
3,5-Dicloro-N,4-
diidroxi-benzeno-1-
sulfonamida (63)



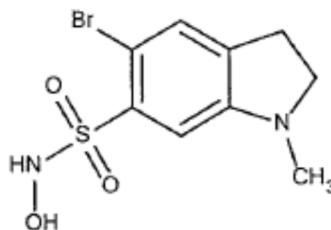
4-Cloro-2-hidróxi-5-
(hidroxissulfamoil)-N,N-
dimetilbenzamida (64)



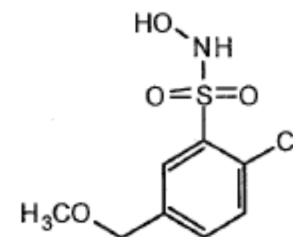
5-Cloro-N-hidróxi-1-metil-
2,3-diidro-1H-indol-6-
sulfonamida (65)



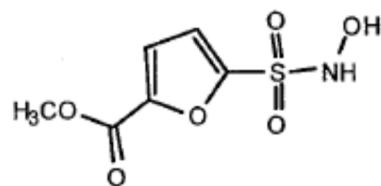
2-Cloro-*N*,5-diidroxibenzeno-1-sulfonamida (66)



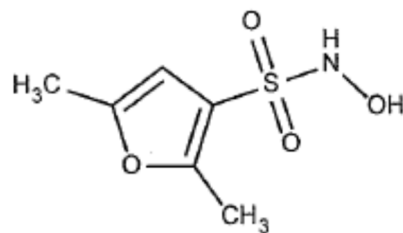
5-bromo-*N*-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (67)



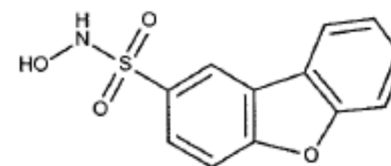
2-Cloro-*N*-hidróxi-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonamida (68)



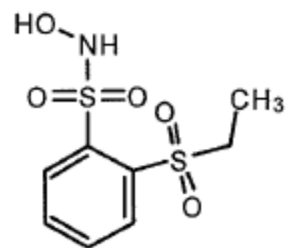
Metil 5-(hidroxissulfamoi)l)furan-2-carboxilato (69)



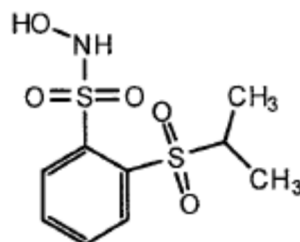
N-hidróxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida (70)



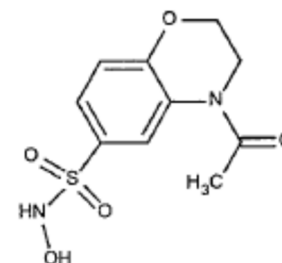
N-hidróxi-8-oxatriciclo[7.4.0.0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-4-sulfonamida (71)



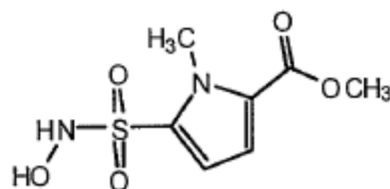
2-(Etanossulfonil)-N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (72)



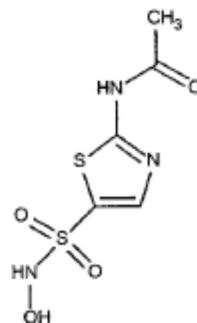
N-hidróxi-2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonamida (73)



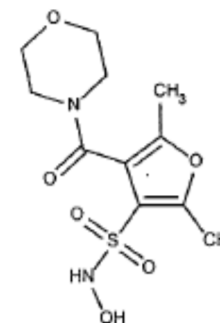
4-Acetil-N-hidróxi-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida (74)



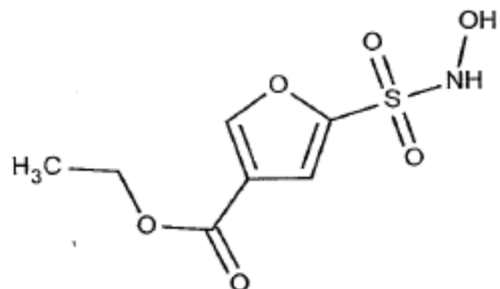
Metil 5-(hidroxissulfamoil)-1-metil-1 H-pirrol-2-carboxilato (75)



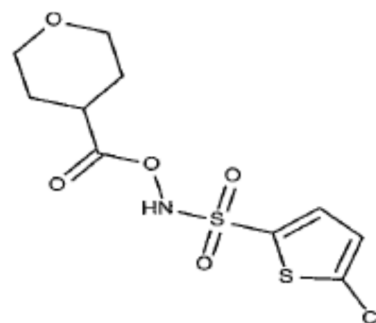
N-[5-(Hidroxissulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (76)



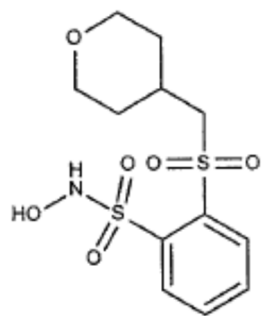
N-hidróxi-2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonamida (77)



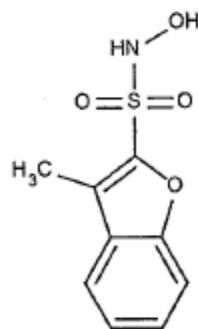
Etil 5-(hidroxissulfamoil)furan-3-carboxilato (78)



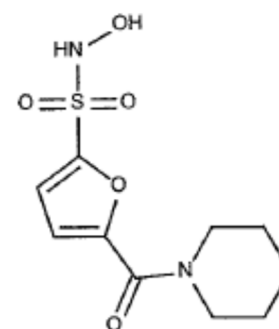
5-Clorotiofeno-2-sulfonamidooxano-4-carboxilato (79)



N-hidróxi-2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)benzeno-1-sulfonamida (80)

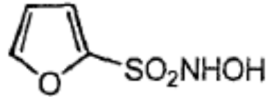
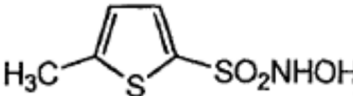
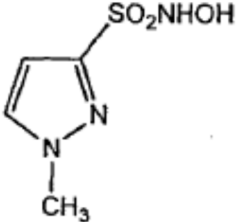
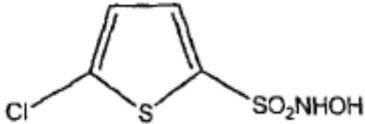
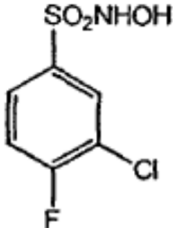
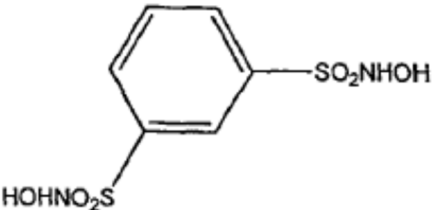


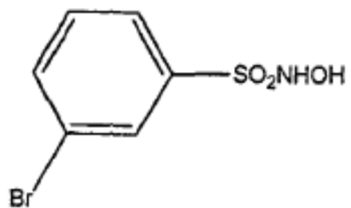
N-hidróxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida (81)



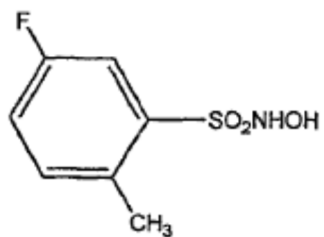
N-hidróxi-5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonamida (82)

Tabela 2. Doadores de *N*-hidroxissulfonamida adicionais com meias-vidas desejadas.

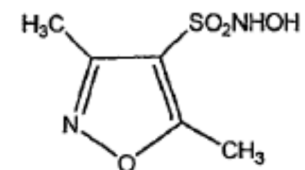
 <p>N-hidroxifuran-2-sulfonamida (83)</p>	 <p>N-hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (84)</p>	 <p>N-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)</p>
 <p>Cloro-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (86)</p>	 <p>3-Cloro-4-flúor- N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (87)</p>	 <p>1-<i>N</i>,3-<i>N</i>-Diidroxibenzeno-1,3-dissulfonamida (88)</p>



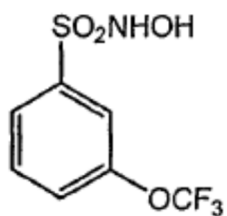
3-bromo-N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (89)



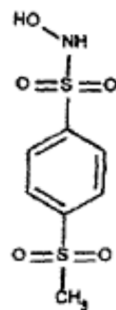
5-Flúor-N-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida (90)



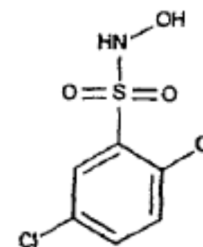
N-hidróxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (91)



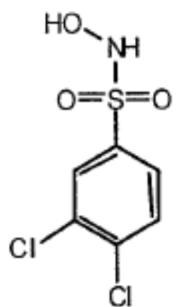
N-hidróxi-3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonamida (92)



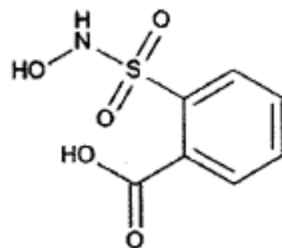
N-hidróxi-4-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (93)



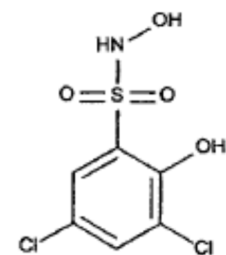
2,5-Dicloro-N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (94)



3,4-Dicloro-N-
hidroxibenzeno-1-
sulfonamida (95)



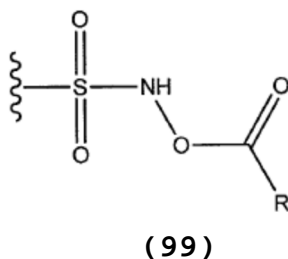
Ácido 2-
(hidroxissulfamoil)benzóico
(96)



3,5-Dicloro-N,2-
diidroxibenzeno-1-
sulfonamida (97)

[052] Em certas modalidades, os doadores de nitroxil listados na Tabela 1 e Tabela 2 podem ser convertidos em um sal farmacologicamente aceitável destes. Sais representativos incluem, sem limitação, sais de oxalato, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, nitrato, bissulfato, fosfato, ácido de fosfato, isonicotinato, lactato, glutamato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glicuronato, sacarato, formato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato e pamoato.

[053] Em algumas modalidades, o grupo *N*-hidroxil dos compostos listados nas Tabelas 1 e 2 pode ser esterificado para produzir compostos da fórmula geral (99), indicados abaixo:



em que representa a porção aromática, heteroaromática ou policíclica dos compostos descritos nas Tabelas 1 e 2 - incluindo os substituintes revelados nas Tabelas 1 e 2, caso existam - e em que R é hidrogênio, -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₄)alquenil, fenil, benzil, ciclopentil, ciclohexil, -(C₅-C₇)heterocicloalquil, benziloxi, -O-(C₁-C₆)alquil, -NH₂, -NH-(C₁-C₄)alquil ou -N((C₁-C₄)alquil)₂, em que o referido -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₄)alquenil, fenil, benzil, ciclopentil, ciclohexil, -(C₅-C₇)heterocicloalquil,

benziloxi, $-O-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-NH-(C_1-C_4)\text{alquil}$ ou $-N((C_1-C_4)\text{alquil})_2$ pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados de halo, $-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-(C_2-C_4)\text{alquenil}$, $-(C_2-C_3)\text{alquinil}$, $-\text{heteroaril}$ (de 5 ou 6 membros), $-O-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-S-(C_1-C_6)\text{alquil}$, $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)\text{alquil}$, $-N(-(C_1-C_4)\text{alquil})_2$, $-C(=O)(C_1-C_4)\text{alquil}$, $-C(=O)O(C_1-C_4)\text{alquil}$, $-OC(=O)(C_1-C_4)\text{alquil}$, $-OC(=O)NH_2$, $-S(=O)(C_1-C_4)\text{alquil}$ ou $-S(=O)_2(C, -C_4)\text{alquil}$. Em modalidades particulares, R é metil, etil, benzil ou fenil. Em modalidades particulares, R é metil ou etil. Em modalidades particulares, R é metil. Em modalidades particulares, R é etil. Em modalidades particulares, R é benzil ou fenil. Em modalidades particulares, R é benzil. Em modalidades particulares, R é fenil.

4.3 Medição da habilidade de doação de nitroxil

[054] Compostos são facilmente testados quanto à doação de nitroxil por experimentos de rotina. Embora seja tipicamente impraticável medir diretamente se nitroxil é doado, várias abordagens analíticas são aceitas para determinar se um composto doa nitroxil. Por exemplo, o composto de interesse pode ser colocado em solução, por exemplo, em solução salina tamponada com fosfato (PBS) ou em uma solução tamponada com fosfato em um pH de cerca de 7,4, em um recipiente lacrado. Após ter decorrido tempo suficiente para dissociação, por exemplo, de vários minutos a várias horas, o gás do espaço vazio (*headspace*) é retirado e analisado para determinar sua composição, por exemplo, por cromatografia a gás e/ou espectrometria de massa. Se o gás N_2O é formado (o que ocorre por dimerização

de HNO), o teste é positivo para doação de nitroxil e o composto é considerado como sendo um doador de nitroxil.

[055] Para compostos nos quais o grupo *N*-hidroxil de um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é esterificado, esterase de fígado suíno (PLE) pode ser adicionada à solução de estoque usada para realizar a análise do espaço vazio.

[056] Se desejado, a doação de nitroxil também pode ser detectada por exposição do composto de teste à metmioglobina (Mb^{3+}). Veja Bazilinski e cols., *J Amer. Chem. Soc.* 107 (26): 7.982-7.986 (1985). Nitroxil reage com Mb^{3+} para formar um complexo de $\text{Mb}^{2+}\text{-NO}$, que pode ser detectado por alterações no espectro ultravioleta/visível ou por ressonância paramagnética eletrônica (EPR). O complexo de $\text{Mb}^{2+}\text{-NO}$ possui um sinal de EPR centrado em torno de um valor *g* de cerca de 2. Óxido nítrico, por outro lado, reage com Mb^{3+} para formar um complexo de $\text{Mb}^{3+}\text{-NO}$ que possui um sinal de EPR desprezível, ou ausente. Consequentemente, se um composto reage com Mb^{3+} para formar um complexo detectável por métodos comuns, por exemplo, ultravioleta/visível ou EPR, então o teste é positivo para doação de nitroxil.

4.4 Composições farmacêuticas

[057] A revelação engloba composições farmacêuticas que compreendem um doador de nitroxil e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles descritos acima como, por exemplo, carreadores, agentes tensoativos, agentes espessantes ou emulsificantes, aglutinantes sólidos, auxiliares de dispersão ou suspensão,

solubilizantes, corantes, agentes flavorizantes, revestimentos, agentes desintegrantes, lubrificantes, adoçantes, conservantes, agentes isotônicos, e qualquer combinação destes. A seleção e o uso de excipientes farmacêuticamente aceitáveis são ensinados, por exemplo, em Troy, Ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Edição (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

[058] As composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração em forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: (1) administração oral, por exemplo, como líquidos (por exemplo, soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos (por exemplo, aqueles destinados à absorção bucal, sublingual e sistêmica), drágeas, bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina macia, sprays bucais, pastilhas, losangos, péletes, xaropes, suspensões, elixires, líquidos, emulsões e microemulsões; ou (2) administração parenteral por, por exemplo, injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril. As composições farmacêuticas podem ser para liberação imediata, sustentada ou controlada.

[059] Os compostos e composições farmacêuticas aqui reveladas podem ser preparadas como qualquer forma de dosagem unitária adequada, por exemplo, cápsulas, sachês, comprimidos, pó, grânulos, solução, suspensão em um líquido aquoso, suspensão em um líquido não aquoso, emulsão líquida óleo-em-água, emulsão líquida água-em-óleo, lipossomos ou bolo.

4.4.1 Composições para administração parenteral

[060] A revelação fornece composições doadoras de nitroxil para administração parenteral (por exemplo, intravenosa). Em uma modalidade, a composição farmacêutica é formulada para administração intravenosa por infusão contínua.

[061] Várias modalidades de composições farmacêuticas adequadas à administração parenteral incluem, sem limitação, soluções de injeção estéreis aquosas ou soluções de injeção estéreis não aquosas, cada uma contendo, por exemplo, antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente desejado; e suspensões estéreis aquosas e suspensões estéreis não aquosas, cada uma contendo, por exemplo, agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou multidoses, por exemplo, ampolas ou frascos lacrados, e podem ser armazenadas em uma condição liofilizada que necessita apenas da adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, água, imediatamente antes do uso. Alternativamente, a formulação pode estar na forma de um líquido.

[062] Composições farmacêuticas administradas parenteralmente podem ser administradas em uma solução ácida, neutra ou básica. Em uma modalidade, composições farmacêuticas que compreendem um doador de nitroxil podem ser formuladas em uma solução ácida que possui um pH de cerca de 4 até cerca de 5, por exemplo, um pH de cerca de 4, cerca um de 4,5, cerca um de 4,8, ou cerca de 5, incluindo valores dentro dessas faixas. Embora um pH de

cerca de 4 tenha geralmente considerado ótimo para uma formulação de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida a fim de obter estabilidade adequada do doador, foi descoberto que a formulação sob essas condições ácidas pode potencialmente causar ou exacerbar irritação venosa após administração parenteral. A quantidade de irritação pode ser atenuada pela formulação dos doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida em um meio menos ácido (veja o Exemplo 6 e **FIG. 4**).

[063] Consequentemente, em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é formulado para injeção parenteral em um pH de cerca de 5 até cerca de 6,5 em algumas modalidades, de cerca de 5 até cerca de 6 em algumas modalidades, de cerca de 5,5 até cerca de 6 em algumas modalidades, de cerca de 5 até cerca de 5,5 em algumas modalidades, de cerca de 5,2 até cerca de 6,2 em algumas modalidades, de cerca de 5,5 até cerca de 6,2 em algumas modalidades, de cerca de 5,8 até cerca de 6,2 em algumas modalidades, e em um pH de cerca de 6 em modalidades particulares. Em outra modalidade, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é formulado para injeção parenteral em um pH de cerca de 5. Para obter o pH desejado da composição farmacêutica, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida pode ser formulado em um tampão aquoso. Por exemplo, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida pode ser formulado em um tampão fosfato ou acetato. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é formulado em um

tampão de fosfato de potássio ou fosfato de sódio. Em outras modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é formulado em um tampão de tampão de fosfato de potássio ou fosfato de sódio. Em outras modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é formulado em um tampão de citrato de potássio tampão ou citrato de sódio.

[064] O tampão aquoso também pode incluir um açúcar apropriado a fim de manter uma osmolalidade apropriada. Por exemplo, a composição farmacêutica pode incluir uma quantidade apropriada de dextrose. As composições farmacêuticas exemplificadas nos Exemplos da revelação foram geralmente preparadas por diluição de um concentrado que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida, opcionalmente uma ciclodextrina (veja Seção 4.4.3) e um tampão apropriado em uma solução aquosa que compreende dextrose 5% (D5W) ou dextrose 2,5% (D2,5W).

4.4.2 Composições para administração oral

[065] Composições farmacêuticas que compreendem doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida podem ser formuladas para administração oral. Compostos para administração oral podem ser formulados como formas de dosagem líquidas ou sólidas. Em modalidades particulares nas quais os doadores de nitroxil são formulados como formas de dosagem oral líquidas, polietileno glicol 300 (PEG300) pode adequadamente servir como um excipiente.

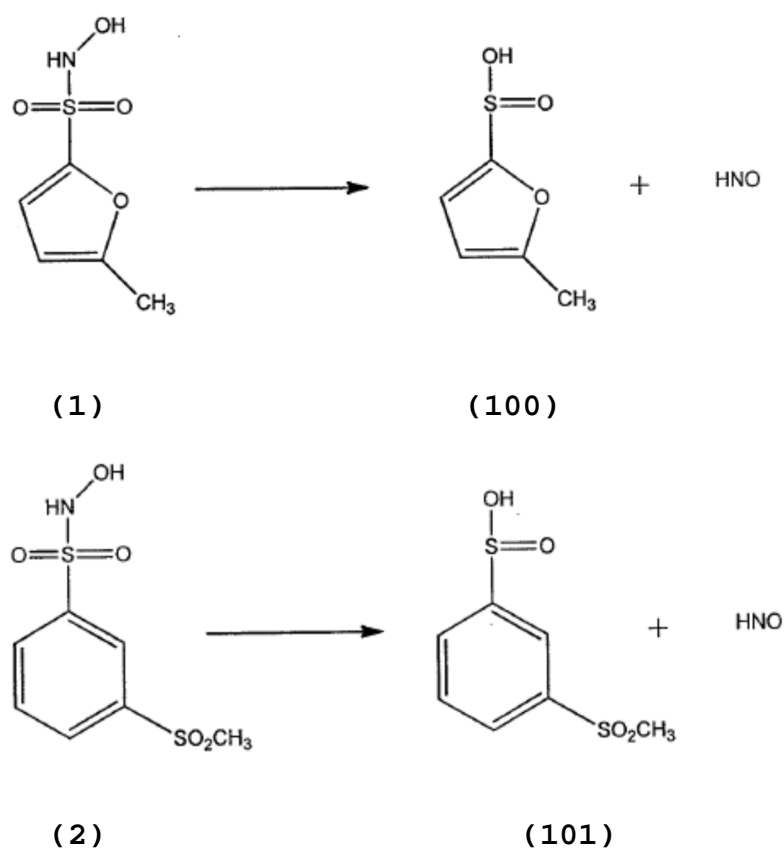
[066] Comprimidos podem ser feitos por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos compactados podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do agente ou agentes

terapêuticos em uma forma de fluxo livre como, por exemplo, um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente tensoativo ou dispersante. Comprimidos modelados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou riscados e podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo neles contido. Métodos de formulação dessas composições de liberação lenta ou controlada de ingredientes farmacêuticamente ativos, por exemplo, dos agentes terapêuticos aqui apresentados e de outros compostos conhecidos na técnica, são conhecidos na técnica e revelados em Patentes U.S. concedidas, algumas das quais incluem, sem limitação, as Patentes U.S. N^{os} 4.369.174, 4.842.866, e as referências nelas citadas. Revestimentos podem ser usados para a liberação de compostos ao intestino (veja, por exemplo, as Patentes U.S. N^{os} 6.638.534, 5.217.720, 6.569.457, e as referências nelas citadas). Um técnico reconhecerá que, além de comprimidos, outras formas de dosagem podem ser formuladas para fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo. Essas formas de dosagem incluem, sem limitação, cápsulas, granulações e *gel-caps*.

4.4.3 Agentes estabilizantes e intensificadores da solubilidade

[067] Foi descoberto que doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida podem sofrer de problemas de estabilidade quando formulados para administração

parenteral e oral. Em particular, os doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida gradualmente liberam nitroxil e pelo menos um subproduto na composição farmacêutica, o que pode comprometer a eficácia e segurança da composição. Por exemplo, compostos de fórmula (1) e fórmula (2) liberam nitroxil e subprodutos de ácido sulfínico (respectivamente, compostos de fórmula (100) e fórmula (101)) de acordo com os seguintes esquemas.



[068] Além disso, doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida também podem ter problemas de solubilidade que limitam ou impedem seu uso em uma forma de dosagem oral ou parenteral. Consequentemente, o aumento da estabilidade e solubilidade de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida pode ser importante antes que os doadores possam ser usados em aplicações terapêuticas.

[069] De acordo com um aspecto da revelação, foi

verificado que ciclodextrinas podem ser usadas para aumentar dramaticamente a estabilidade e/ou solubilidade de doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida. Especificamente, as ciclodextrinas podem atenuar ou eliminar a formação de nitroxil e subprodutos de ácido sulfínico (por exemplo, compostos de fórmula (100) e (101)) em uma composição farmacêutica durante armazenamento antes da administração a um paciente. A presença da ciclodextrina também permite que alguns dos doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida sejam estabilizados em um pH maior (por exemplo, pH entre 5 e 6), o que, por razões discutidas na Seção 4.4.2, resulta na produção de uma composição com um perfil toxicológico aprimorado.

[070] Em várias modalidades, o (pelo menos um) excipiente farmacêuticamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina. Em uma modalidade particular, a ciclodextrina é uma estrutura cíclica que possui unidades de glicose ligadas por ligações $\alpha(1-4)$. Em outra modalidade, a ciclodextrina é uma β -ciclodextrina, ou seja, uma estrutura cíclica que possui sete unidades de glicose ligadas por ligações $\alpha(1-4)$. Em outra modalidade, a ciclodextrina é modificada quimicamente por derivatização de qualquer combinação dos três grupos hidroxil disponíveis em cada unidade de glicopirranose desta.

[071] Em algumas modalidades nas quais o excipiente farmacêuticamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C_1-C_6)alquil éter de β -ciclodextrina. Em algumas dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C_1-C_6)alquil éter de β -ciclodextrina que possui de

cerca de seis até cerca de sete grupos sulfo(C₁-C₆)alquil éter por molécula de ciclodextrina. Em várias modalidades, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C₁-C₆)alquil éter de β -ciclodextrina que possui uma média de cerca de seis até cerca de sete grupos sulfo(C₁-C₆)alquil éter por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C₁-C₆)alquil éter de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos sulfo(C₁-C₆)alquil éter por molécula de ciclodextrina.

[072] Em uma série particular de modalidades nas quais o excipiente farmacologicamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C₃-C₅)alquil éter de β -ciclodextrina. Em uma modalidade desse tipo, a ciclodextrina é um derivado sulfo(C₃-C₅)alquil éter de β -ciclodextrina que possui de cerca de seis até cerca de sete grupos sulfo(C₃-C₅)alquil éter por molécula de ciclodextrina. Em várias dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C₃-C₅)alquil éter de β -ciclodextrina que possui uma média de cerca de seis até cerca de sete grupos sulfo(C₃-C₅)alquil éter por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de sulfo(C₃-C₅)alquil éter de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos sulfo(C₃-C₅)alquil éter por molécula de ciclodextrina.

[073] Em modalidades particulares nas quais o excipiente farmacologicamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina. Em algumas dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado

de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina que possui de cerca de seis até cerca de sete grupos éter sulfobutílico por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina que possui uma média de cerca de seis até cerca de sete grupos éter sulfobutílico por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos éter sulfobutílico por molécula de ciclodextrina.

[074] Em certas modalidades nas quais o excipiente farmacologicamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina. Em uma modalidade desse tipo, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui de cerca de seis até cerca de sete grupos éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui uma média de cerca de seis até cerca de sete grupos éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina. Em outra dessas modalidades, a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina.

[075] Em várias modalidades particulares nas quais o excipiente farmacologicamente aceitável compreende pelo menos uma espécie de ciclodextrina, a ciclodextrina compreende diversas cargas negativas em valores de pH fisiologicamente compatíveis, por exemplo, em um pH de

cerca de 5,0 até cerca de 6,8 em algumas modalidades, de cerca de 5,5 até cerca de 6,5 em algumas modalidades, de cerca de 5,7 até cerca de 6,3 em algumas modalidades, de cerca de 5,8 até cerca de 6,2 em algumas modalidades, de cerca de 5,9 até cerca de 6,1 em algumas modalidades, e cerca de 6,0 em modalidades particulares. Em uma modalidade desse tipo, o (pelo menos um) excipiente farmacologicamente aceitável compreende ciclodextrina CAPTISOL® (Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA).

[076] A proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,02:1 até cerca de 2:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,05:1 até cerca de 1,5:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,1:1 até cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,7:1 até cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,1:1 até cerca de 0,8:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-

hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,1:1 até cerca de 0,6:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,2:1 até cerca de 1:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,2:1 até cerca de 0,8: 1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,4:1 até cerca de 0,8:1. Em certas modalidades, a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição pode ser de cerca de 0,4:1 até cerca de 0,6: 1. Em modalidades particulares, a ciclodextrina é CAPTISOL®. Para fins de cálculo de quantidades molares, será presumido que CAPTISOL® possui um peso molecular médio (MW) de 2.163 g/mol.

[077] Em modalidades nas quais um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é administrado parenteralmente (por exemplo, por via intravenosa) como uma composição aquosa, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 0,001% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 10% de ciclodextrina (p/v). Em algumas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 0,005% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 8% de ciclodextrina (p/v). Em certas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 0,010% de

ciclodextrina (p/v) até cerca de 6% de ciclodextrina (p/v). Em certas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 0,5% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 8% de ciclodextrina (p/v). Em certas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 1% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 8% de ciclodextrina (p/v). Em certas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 2% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 8% de ciclodextrina (p/v). Em certas modalidades, a ciclodextrina pode estar presente na composição dentro da faixa de cerca de 2% de ciclodextrina (p/v) até cerca de 6% de ciclodextrina (p/v). Em modalidades particulares, a ciclodextrina é CAPTISOL®.

[078] Como descrito no Exemplo 7, composições que compreendem um doador de nitroxil e uma ciclodextrina podem ser preparadas como um concentrado em um pH particular. Um concentrado desse tipo pode ser preparado por adição do doador de nitroxil a uma solução aquosa da ciclodextrina em um pH particular (por exemplo, pH de 4). O concentrado pode ser diluído em uma solução aquosa apropriada (por exemplo, tampão) e administrado a um paciente. Alternativamente, o concentrado que compreende o doador de nitroxil e a ciclodextrina pode ser liofilizado para formar um pó. O pó liofilizado pode ser reconstituído no veículo aquoso apropriado antes da administração.

4.5 Métodos de utilização dos compostos e composições farmacêuticas da revelação

[079] Em um aspecto, a revelação fornece um método de aumento dos níveis de nitroxil *in vivo*, que compreende a

administração a um paciente necessitado de uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica como aqui revelada. Em várias modalidades, o paciente possui, é suspeito de ter ou está em risco de ter ou desenvolver uma condição que responde à terapia com nitroxil.

[080] Em modalidades particulares, a revelação fornece um método de tratamento, prevenção ou retardo do surgimento e/ou desenvolvimento de uma condição, que compreende a administração a um paciente (incluindo um paciente identificado como necessitado desse tratamento, prevenção ou retardo) de uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica como aqui revelada. A identificação de um paciente necessitado pode estar a critério de um médico, staff clínico, equipe de resposta de emergência ou outro profissional de saúde e pode ser subjetiva (por exemplo, opinião) ou objetiva (por exemplo, mensurável por um teste ou método diagnóstico). Condições particulares englobadas pelos métodos aqui revelados incluem, sem limitação, doenças cardiovasculares, lesão de isquemia/reperfusão e hipertensão pulmonar (PH).

4.5.1 Doenças cardiovasculares

[081] Em uma modalidade, a revelação fornece um método de tratamento de uma doença cardiovascular, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica como aqui revelada a um paciente necessitado.

[082] Exemplos de doenças e sintomas cardiovasculares que podem ser adequadamente tratados com os compostos e composições aqui reveladas incluem doenças cardiovasculares que respondem à terapia com nitroxil, obstruções

coronárias, doença arterial coronariana (CAD), angina, ataque cardíaco, infarto do miocárdio, pressão sanguínea elevada, cardiomiopatia e infarto isquêmico, congestão pulmonar, edema pulmonar, fibrose cardíaca, doença valvular cardíaca, doença pericárdica, estados circulatórios congestivos, edema periférico, ascites, doença de Chagas, hipertrofia ventricular, doença valvar cardíaca, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca diastólica, insuficiência cardíaca sistólica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca congestiva aguda, insuficiência cardíaca aguda descompensada e hipertrofia cardíaca.

4.5.1.1 Insuficiência cardíaca

[083] As composições doadoras de nitroxil da revelação podem ser usadas para tratar pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca pode ser de qualquer tipo ou forma, incluindo qualquer uma das insuficiências cardíacas aqui reveladas. Exemplos não limitantes de insuficiência cardíaca incluem insuficiência cardíaca em estágio inicial, insuficiência cardíaca de Classe I, II, III e IV, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva (CHF) e insuficiência cardíaca congestiva aguda. Em uma modalidade, os compostos e composições da revelação podem ser usadas para tratar insuficiência cardíaca aguda descompensada. Em modalidades nas quais as composições doadoras de nitroxil da revelação são usadas para tratar pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca, outro agente ativo que trata insuficiência cardíaca também pode ser administrado. Em uma modalidade desse tipo, o doador de nitroxil pode ser

administrado em conjunto com um inotrope positivo como, por exemplo, um *beta*-agonista. Exemplos de *beta*-agonistas incluem, sem limitação, dopamina, dobutamina, isoproterenol, análogos desses compostos e derivados desses compostos. Em outra modalidade, o doador de nitroxil pode ser administrado em conjunto com um antagonista do receptor *beta*-adrenérgico (também aqui denominado *beta*-antagonista ou betabloqueador). Exemplos de *beta*-antagonistas incluem, sem limitação, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucindolol e carvedilol.

[084] Como descrito no Exemplo 3, um modelo de insuficiência cardíaca foi usado para avaliar os perfis hemodinâmicos de composições que compreendem vários dos doadores de nitroxil com meia-vida mais longa. Como mostrado na **FIG. 1**, que é discutida no Exemplo 3, as composições da revelação produziram aumento significativo de inotropia e lusitropia, e reduções modestas na pressão sanguínea sem taquicardia. Além disso, o surgimento de efeitos hemodinâmicos significantes foi rápido (por exemplo, dentro de 1 hora) e para todas as composições, efeito quase máximo foi obtido dentro de 2 horas.

[085] Embora a atividade hemodinâmica de composições da revelação sejam similares à de composições que compreendem o doador de nitroxil CXL-1020 quando administrado por via intravenosa, o perfil toxicológico dos doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida, que possuem meias-vidas mais longas do que CXL-1020, é significativamente aprimorado, quando comparado com o de composições que compreendem CXL-1020 (veja os Exemplos 5 e 6 e **FIGS. 2-4**). Por exemplo, os "Níveis de Nenhum Efeito Adverso Observado" (NOAEL) de

doadores de nitroxil úteis em composições da revelação foram substancialmente maiores do que os NOAEL para CXL-1020 (veja o Exemplo 5 para descrição da determinação de NOAEL). Em particular, o composto de fórmula (1) possui o perfil toxicológico mais favorável de todos os doadores de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida testados até hoje e não mostra efeitos adversos em marcadores clínicos de inflamação quando administrados por via intravenosa em concentrações pelo menos tão altas quanto 30 µg/kg/min (**FIG. 2**). Em contraste, CXL-1020 começa a exibir efeitos colaterais indesejáveis em concentrações de apenas 0,3 µg/kg/min.

4.5.1.2 Lesão de isquemia/reperfusão

[086] Em outra modalidade, a matéria revelada em questão fornece um método de tratamento, prevenção ou retardo do surgimento e/ou desenvolvimento de lesão de isquemia/reperfusão, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica como aqui revelada a um indivíduo necessitado.

[087] Em uma modalidade particular, o método é para a prevenção de lesão de isquemia/reperfusão. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação é administrada antes do surgimento de isquemia. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação é administrada antes de procedimentos nos quais pode ocorrer isquemia miocárdica, por exemplo, uma angioplastia ou cirurgia, por exemplo, uma cirurgia de enxerto de derivação da artéria coronária. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação é administrada após isquemia, mas antes de

reperusão. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação é administrada após isquemia e reperusão.

[088] Em outra modalidade, uma composição farmacêutica da revelação pode ser administrada a um paciente que esteja em risco para um evento isquêmico. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação é administrada a um paciente em risco para um evento isquêmico futuro, mas que não apresenta evidências de isquemia. A determinação de se um paciente está em risco para um evento isquêmico pode ser realizada por qualquer método conhecido na técnica, por exemplo, por exame do paciente ou da história médica do paciente. Em uma modalidade particular, o paciente teve um evento isquêmico prévio. Dessa forma, o paciente pode estar em risco de um primeiro evento isquêmico ou de um evento isquêmico subsequente. Exemplos de pacientes em risco para um evento isquêmico incluem pacientes com hipercolesterolemia conhecida, alterações do ECG associadas à isquemia (por exemplo, ondas T em pico ou invertidas ou elevações ou depressão do segmento ST em um contexto clínico apropriado), ECG anormal não associado à isquemia ativa, marcadores cardíacos elevados, evidências clínicas de isquemia (por exemplo, dor torácica subesternal em esmagamento ou dor no braço, respiração curta e/ou diaforese), história prévia de infarto do miocárdio, colesterol sérico elevado, estilo de vida sedentário, evidências angiográficas de obstrução parcial da artéria coronária, evidências ecocardiográficas de dano miocárdico, ou quaisquer outras evidências de um risco para um evento

isquêmico futuro. Exemplos de eventos isquêmicos incluem, sem limitação, infarto do miocárdio (MI) e isquemia neurovascular, por exemplo, um acidente cerebrovascular (AVC).

[089] Em outra modalidade, o sujeito do tratamento é um órgão que deve ser transplantado. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação pode ser administrada antes da reperfusão do órgão em um receptor de transplante. Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação pode ser administrada antes da remoção do órgão do doador, por exemplo, por meio das cânulas de perfusão usadas no processo de remoção do órgão. Se o doador do órgão é um doador vivo, por exemplo, um doador de rim, os compostos ou composições farmacêuticas da revelação podem ser administrados ao doador do órgão. Em uma modalidade particular, os compostos ou composições farmacêuticas da revelação são administrados por armazenamento do órgão em uma solução que compreende o composto ou composição farmacêutica. Por exemplo, um composto ou composição farmacêutica da revelação pode ser incluído na solução de preservação do órgão, por exemplo, uma solução da Universidade de Wisconsin "UW", que é uma solução que compreende hidroxietil amido substancialmente livre de etileno glicol, etileno cloridrina e acetona (veja a Patente U.S. Nº 4.798.824). Em uma modalidade particular, uma composição farmacêutica da revelação que é administrada é tal que a lesão de isquemia/reperfusão aos tecidos do órgão é reduzida mediante reperfusão no receptor do órgão transplantado. Em uma modalidade particular, o método reduz necrose de tecido (o tamanho de infarto) em

tecidos em risco.

[090] A lesão de isquemia/reperfusão pode danificar tecidos além daqueles do miocárdio, e a matéria revelada em questão engloba métodos de tratamento ou prevenção desse dano. Em várias modalidades, a lesão de isquemia/reperfusão é não miocárdica. Em modalidades particulares, o método reduz lesão de isquemia/reperfusão no tecido do cérebro, fígado, intestino, rim, ou qualquer parte do corpo diferente do miocárdio. Em outra modalidade, o paciente está em risco para essa lesão. A seleção de uma pessoa em risco para isquemia não miocárdica incluiria uma determinação dos indicadores usados para avaliar o risco para isquemia miocárdica. No entanto, outros fatores podem indicar um risco para isquemia/reperfusão em outros tecidos. Por exemplo, pacientes de cirurgia frequentemente apresentam isquemia relacionada à cirurgia. Dessa forma, pacientes programados para cirurgia poderiam ser considerados em risco para um evento isquêmico. Os seguintes fatores de risco para acidente vascular cerebral (ou um subconjunto desses fatores de risco) poderiam demonstrar o risco de um paciente para isquemia de tecido cerebral: hipertensão, tabagismo, estenose da artéria carótida, inatividade física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, disfunção ventricular esquerda com trombo mural e estenose mitral (Ingall, *Postgrad. Med.* 107 (6): 34-50 (2000)). Além disso, complicações de diarreia infecciosa não tratada nos idosos podem incluir isquemia miocárdica, renal, cerebrovascular e

intestinal (Slotwiner-Nie e cols., *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30 (3): 625-635 (2001)). Alternativamente, os pacientes poderiam ser selecionados com base em fatores de risco para doença isquêmica do intestino, renal e/ou hepática. Por exemplo, o tratamento seria iniciado nos pacientes idosos em risco de episódios hipotensivos (por exemplo, perda sanguínea cirúrgica). Dessa forma, pacientes que apresentam esse tipo de indicação seriam considerados em risco para um evento isquêmico. Em outra modalidade, o paciente possui qualquer uma ou mais das condições aqui listadas, por exemplo, diabetes mellitus e hipertensão. Outras condições que podem resultar em isquemia, por exemplo, malformação arteriovenosa cerebral, demonstrariam o risco de um paciente para um evento isquêmico.

4.5.2 Hipertensão pulmonar

[091] Em outra modalidade, uma composição farmacêutica da revelação pode ser usada para evitar ou retardar o surgimento e/ou desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Em uma modalidade desse tipo, uma composição farmacêutica da revelação pode ser usada para evitar ou retardar o surgimento e/ou desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (PAH).

[092] Em outra modalidade, a revelação fornece um método de redução da pressão arterial pulmonar média (MPAP), que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica aqui revelada a um paciente necessitado. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida por até cerca de 50%. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida por até cerca de 25%. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida por até cerca de 20%. Em

outra modalidade, a MPAP é reduzida por até cerca de 15%. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida por até 10%. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida por até cerca de 5%. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida para ser de cerca de 12 mmHg até cerca de 16 mmHg. Em outra modalidade, a MPAP é reduzida para ser cerca de 15 mmHg.

4.6 Modos de administração, regimes e níveis de dose

[093] Os compostos e composições farmacêuticas da revelação podem ser administrados por meio de administração parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Em certas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por infusão intravenosa. Em outras modalidades, os compostos e composições farmacêuticas da revelação podem ser administrados por administração oral.

[094] Quando uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente revelação é administrada, as dosagens são expressas com base na quantidade de ingrediente farmacêutico ativo, ou seja, na quantidade de composto (s) doador de nitroxil da revelação presente na composição farmacêutica.

[095] Para administração intravenosa, a dose pode ser adequadamente expressa por tempo de unidade, como uma quantidade fixa por tempo de unidade ou como uma quantidade baseada no peso por tempo de unidade.

[096] Em várias modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por via intravenosa em uma quantidade de pelo menos cerca de 0,1

µg/kg/min, pelo menos cerca de 0,2 µg/kg/min, pelo menos cerca de 0,3 µg/kg/min, pelo menos cerca de 0,4 µg/kg/min, pelo menos cerca de 0,5 µg/kg/min, pelo menos cerca de 1 µg/kg/min, pelo menos cerca de 2,5 µg/kg/min, pelo menos cerca de 5 µg/kg/min, pelo menos cerca de 7,5 µg/kg/min, pelo menos cerca de 10 µg/kg/min, pelo menos cerca de 11 µg/kg/min, pelo menos cerca de 12 µg/kg/min, pelo menos cerca de 13 µg/kg/min, pelo menos cerca de 14 µg/kg/min, pelo menos cerca de 15 µg/kg/min, pelo menos cerca de 16 µg/kg/min, pelo menos cerca de 17 µg/kg/min, pelo menos cerca de 18 µg/kg/min, pelo menos cerca de 19 µg/kg/min, pelo menos cerca de 20 µg/kg/min, pelo menos cerca de 21 µg/kg/min, pelo menos cerca de 22 µg/kg/min, pelo menos cerca de 23 µg/kg/min, pelo menos cerca de 24 µg/kg/min, pelo menos cerca de 25 µg/kg/min, pelo menos cerca de 26 µg/kg/min, pelo menos cerca de 27 µg/kg/min, pelo menos cerca de 28 µg/kg/min, pelo menos cerca de 29 µg/kg/min, pelo menos cerca de 30 µg/kg/min, pelo menos cerca de 31 µg/kg/min, pelo menos cerca de 32 µg/kg/min, pelo menos cerca de 33 µg/kg/min, pelo menos cerca de 34 µg/kg/min, pelo menos cerca de 35 µg/kg/min, pelo menos cerca de 36 µg/kg/min, pelo menos cerca de 37 µg/kg/min, pelo menos cerca de 38 µg/kg/min, pelo menos cerca de 39 µg/kg/min, ou pelo menos cerca de 40 µg/kg/min.

[097] Em várias modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por via intravenosa em uma quantidade de no máximo cerca de 100 µg/kg/min, no máximo cerca de 90 µg/kg/min, no máximo cerca de 80 µg/kg/min, no máximo cerca de 70 µg/kg/min, no máximo

cerca de 60 µg/kg/min, no máximo cerca de 50 µg/kg/min, no máximo cerca de 49 µg/kg/min, no máximo cerca de 48 µg/kg/min, no máximo cerca de 47 µg/kg/min, no máximo cerca de 46 µg/kg min, no máximo cerca de 45 µg/kg/min, no máximo cerca de 44 µg/kg/min, no máximo cerca de 43 µg/kg/min, no máximo cerca de 42 µg/kg/min, no máximo cerca de 41 µg/kg/min, no máximo cerca de 40 µg/kg/min, no máximo cerca de 39 µg/kg/min, no máximo cerca de 38 µg/kg/min, no máximo cerca de 37 µg/kg/min, no máximo cerca de 36 µg/kg/min, no máximo cerca de 35 µg/kg/min, no máximo cerca de 34 µg/kg/min, no máximo cerca de 33 µg/kg/min, no máximo cerca de 32 µg/kg/min, no máximo cerca de 31 µg/kg/min, ou no máximo cerca de 30 µg/kg/min.

[098] Em algumas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por via intravenosa em uma quantidade que varia de cerca de 0,1 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min, cerca um de 1 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min, cerca um de 2,5 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min, cerca um de 5 µg/kg min até cerca de 100 µg/kg/min, cerca um de 10 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min, cerca um de 1,0 µg kg/min até cerca de 80 µg/kg/min, de cerca de 10,0 µg kg/min até cerca de 70 µg/kg/min, de cerca de 20 µg/kg/min até cerca de 60 µg/kg/min, de cerca de 15 µg/kg/min até cerca de 50 µg kg/min, de cerca de 0,01 µg/kg/min até cerca de 1,0 µg/kg/min, de cerca de 0,01 µg/kg/min até cerca de 10 µg/kg/min, de cerca de 0,1 µg/kg/min até cerca de 1,0 µg/kg/min, de cerca de 0,1 µg/kg/min até cerca de 10 µg/kg/min, de cerca de 1,0 µg/kg/min até cerca de 5

µg/kg/min, de cerca de 70 µg/kg/min até cerca de 100 µg/kg/min, ou de cerca de 80 µg/kg/min até cerca de 90 µg/kg/min.

[099] Em modalidades particulares, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por via intravenosa em uma quantidade que varia de cerca de 10 µg/kg/min até cerca de 50 µg/kg/min, cerca um de 20 µg/kg/min até cerca de 40 µg/kg/min, cerca um de 25 µg/kg/min até cerca de 35 µg/kg/min, ou cerca de 30 µg/kg/min até cerca de 40 µg/kg/min. Em modalidades particulares, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado por via intravenosa em uma quantidade de cerca de 20 µg/kg/min até cerca de 30 µg/kg/min.

[100] Em diversas modalidades, incluindo várias modalidades de administração oral, os compostos ou composições farmacêuticas da revelação são administrados de acordo com um regime de dosagem diária baseado no peso, como uma dose diária única (QD) ou em múltiplas doses divididas administradas, por exemplo, duas vezes ao dia (BID), três vezes ao dia (TID) ou quatro vezes ao dia (QID).

[101] Em certas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que doa nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de pelo menos cerca de 0,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 0,75 mg/kg/d, pelo menos cerca de 1,0 mg/kg/d, pelo menos cerca de 1,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 2 mg/kg/d,

pelo menos cerca de 2,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 3 mg/kg/d, pelo menos cerca de 4 mg/kg/d, pelo menos cerca de 5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 7,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 10 mg/kg/d, pelo menos cerca de 12,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 15 mg/kg/d, pelo menos cerca de 17,5 mg/kg/d, pelo menos cerca de 20 mg/kg/d, pelo menos cerca de 25 mg/kg/d, pelo menos cerca de 30 mg/kg/d, pelo menos cerca de 35 mg/kg/d, pelo menos cerca de 40 mg/kg/d, pelo menos cerca de 45 mg/kg/d, pelo menos cerca de 50 mg/kg/d, pelo menos cerca de 60 mg kg/d, pelo menos cerca de 70 mg/kg/d, pelo menos cerca de 80 mg/kg/d, pelo menos cerca de 90 mg/kg/d, ou pelo menos cerca de 100 mg/kg/d.

[102] Em certas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida que doa nitroxil útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de, no máximo, cerca um de 100 mg/kg/d, no máximo cerca de 100 mg/kg/d, no máximo cerca de 90 mg/kg/d, no máximo cerca de 80 mg/kg/d, no máximo cerca de 80 mg/kg/d, no máximo cerca de 75 mg/kg/d, no máximo cerca de 70 mg/kg/d, no máximo cerca de 60 mg/kg/d, no máximo cerca de 50 mg/kg/d, no máximo cerca de 45 mg kg/d, no máximo cerca de 40 mg/kg/d, no máximo cerca de 35 mg/kg/d, no máximo cerca de 30 mg/kg/d.

[103] Em diversas modalidades, a dose é de cerca de 0,001 mg/kg/d até cerca de 10.000 mg/kg/d. Em certas modalidades, a dose é de cerca de 0,01 mg/kg/d até cerca de 1.000 mg/kg/d. Em certas modalidades, a dose é de cerca de 0,01 mg/kg/d até cerca de 100 mg/kg/d. Em certas modalidades, a dose é de cerca de 0,01 mg/kg/d até cerca de 10 mg kg/d. Em certas modalidades, a dose é de cerca de 0,1

mg/kg/d até cerca de 1 mg/kg/d. Em certas modalidades, a dose é menor do que cerca de 1 g/kg/d.

[104] Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma faixa de doses na qual a extremidade inferior da faixa é qualquer quantidade de cerca de 0,1 mg/kg/dia até cerca de 90 mg/kg/dia e a extremidade superior da faixa é qualquer quantidade de cerca de 1 mg/kg/dia até cerca de 100 mg/kg/dia (por exemplo, de cerca de 0,5 mg/kg/dia até cerca de 2 mg/kg/dia em uma série de modalidades e de cerca de 5 mg/kg/dia até cerca de 20 mg/kg/dia em outra série de modalidades).

[105] Em modalidades particulares, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma faixa de doses de cerca de 3 até cerca de 30 mg/kg, administrada de uma vez ao dia (QD) até três vezes ao dia (TID).

[106] Em certas modalidades, compostos ou composições farmacêuticas da revelação são administrados de acordo com um regime de dosagem uniforme (ou seja, não baseado no peso), como uma dose diária única (QD) ou em múltiplas doses divididas administradas, por exemplo, duas vezes ao dia (BID), três vezes ao dia (TID) ou quatro vezes ao dia (QID).

[107] Em várias modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de pelo menos cerca de 0,01 grama/dia (g/d), pelo menos cerca de 0,05 g/d, pelo menos cerca de 0,1 g/d, pelo menos cerca

de 0,5 g/d, pelo menos cerca de 1 g/d, pelo menos cerca de 1,5 g/d, pelo menos cerca de 2,0 g/d, pelo menos cerca de 2,5 g/d, pelo menos cerca de 3,0 g/d, ou pelo menos cerca de 3,5 g/d.

[108] Em várias modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de, no máximo, cerca um de 5 g/d, no máximo cerca de 4,5 g/d, no máximo cerca de 4 g/d, no máximo cerca de 3,5 g/d, no máximo cerca de 3 g/d, no máximo cerca de 2,5 g/d, ou no máximo cerca de 2 g/d.

[109] Em certas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de cerca de 0,01 grama por dia até cerca de 4,0 gramas por dia. Em certas modalidades, um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação pode ser administrado em uma dose na qual a extremidade inferior da faixa é qualquer quantidade de cerca de 0,1 mg/dia até cerca de 400 mg/dia e a extremidade superior da faixa é qualquer quantidade de cerca de 1 mg/dia até cerca de 4000 mg/dia. Em certas modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de cerca de 5 mg/dia até cerca de 100 mg/dia. Em várias modalidades, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação é administrado em uma dose de cerca de 150 mg/dia até cerca de 500 mg/dia.

[110] O intervalo de dosagem para administração

parenteral ou oral pode ser ajustado de acordo com as necessidades do paciente. Para intervalos mais longos entre administrações, formulações de liberação estendida ou formulações de depósito podem ser usadas.

[111] Um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação como aqui revelada pode ser administrado antes, substancialmente ao mesmo tempo ou depois da administração de um agente terapêutico adicional. O regime de administração por incluir pré-tratamento e/ou co-administração com o agente terapêutico adicional. Nesse caso, o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida útil em uma composição farmacêutica da revelação e o agente terapêutico adicional podem ser administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente.

[112] Exemplos de regimes de administração incluem, sem limitação: administração de cada composto, composição farmacêutica ou agente terapêutico de forma sequencial; e co-administração de cada composto, composição farmacêutica ou agente terapêutico de forma substancialmente simultânea (por exemplo, como em uma forma de dosagem unitária única) ou em múltiplas formas de dosagem unitárias separadas para cada composto, composição farmacêutica ou agente terapêutico.

[113] Será observado por aqueles habilitados na técnica que a "quantidade eficaz" ou "dose" ("nível de dose") dependerá de vários fatores como, por exemplo, o modo de administração particular, o regime de administração, o composto e a composição farmacêutica selecionados, bem como a condição particular e o paciente que está sendo tratado.

Por exemplo, o nível de dose apropriado pode variar dependendo da atividade, taxa de excreção e potencial para toxicidade do composto ou composição farmacêutica específica empregada; da idade, do peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente que está sendo tratado; da frequência de administração; do outro(s) agente(s) terapêutico(s) que está sendo co-administrado; e do tipo e gravidade da condição.

4.7 Kits que compreendem os compostos ou composições farmacêuticas

[114] A revelação fornece kits que compreendem um composto ou uma composição farmacêutica aqui revelada. Em uma modalidade particular, o kit compreende um composto ou uma composição farmacêutica aqui revelada, cada um em forma seca, e um diluente líquido farmaceuticamente aceitável.

[115] Um composto em forma seca ou uma composição farmacêutica em forma seca contém cerca de 2,0% ou menos de água por peso, cerca um de 1,5% ou menos de água por peso, cerca um de 1,0% ou menos de água por peso, cerca um de 0,5% ou menos de água por peso, cerca um de 0,3% ou menos de água por peso, cerca um de 0,2% ou menos de água por peso, cerca um de 0,1% ou menos de água por peso, cerca um de 0,05% ou menos de água por peso, cerca um de 0,03% ou menos de água por peso, ou cerca de 0,01% ou menos de água por peso.

[116] Diluentes líquidos farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos na técnica e incluem, sem limitação, água estéril, soluções salinas, dextrose aquosa, glicerol, soluções de glicerol, e semelhantes. Outros exemplos de diluentes líquidos adequados são revelados por Nairn,

"Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts", páginas 721-752 em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª Edição (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

[117] Em uma modalidade, o kit ainda compreende instruções para utilização do composto ou composição farmacêutica. As instruções podem estar em qualquer forma apropriada, por exemplo, em forma escrita ou eletrônica. Em outra modalidade, as instruções podem ser instruções escritas. Em outra modalidade, as instruções estão contidas em um meio de armazenamento eletrônico (por exemplo, disquete magnético ou disco óptico). Em outra modalidade, as instruções incluem informações sobre o composto ou composição farmacêutica e sobre a forma de administração do composto ou composição farmacêutica a um paciente. Em outra modalidade, as instruções estão relacionadas a um método de utilização aqui revelado (por exemplo, tratamento, prevenção e/ou retardo do surgimento e/ou desenvolvimento de uma condição selecionada de doenças cardiovasculares, lesão de isquemia/reperfusão, hipertensão pulmonar e outras condições que respondem à terapia com nitroxil).

[118] Em outra modalidade, o kit ainda compreende embalagens adequadas. Quando o kit compreende mais de um composto ou composição farmacêutica, os compostos ou composições farmacêuticas podem ser embalados pacientemente em recipientes separados, ou combinados em um recipiente quando a reatividade cruzada e a validade permitirem.

5. EXEMPLOS

[119] Os exemplos seguintes são apresentados para fins ilustrativos e não devem servir para limitar o escopo da

matéria revelada em questão.

5.1 Exemplo 1: Produção de HNO como determinada por meio de quantificação de N₂O

[120] Óxido nitroso (N₂O) é produzido por meio da dimerização e desidratação de HNO, e é o marcador mais comum para a produção de nitroxil (Fukuto e cols., *Chem. Res. Toxicol.* 18: 790-801 (2005)). Nitroxil, no entanto, também pode ser parcialmente extinto por oxigênio para fornecer um produto que não produz N₂O (veja Mincione e cols., *J. Enzyme Inhibition* 13: 267-284 (1998); e Scozzafava e cols., *J. Med. Chem.* 43: 3.677-3.687 (2000)). Usando gás de óxido nitroso ou sal de Angeli (AS) como um padrão, as quantidades relativas de N₂O liberadas pelos compostos da revelação foram examinadas por meio de análise do espaço vazio por cromatografia a gás (GC).

[121] Um procedimento para determinação das quantidades relativas de N₂O liberadas pelos compostos da revelação é apresentado a seguir. GC foi realizada em um cromatógrafo a gás Agilent equipado com um injetor dividido (divisão de 10:1), detector de captura microeletrônica, e uma coluna capilar de peneira molecular HP-MOLSIV de 30 m x 0,32 mm x 25 µm. Hélio foi usado como o gás carreador (4 ml/min) e nitrogênio foi usado como o gás de formação (20 ml/min). O forno do injetor e o forno do detector foram mantidos a 200°C e 325°C, respectivamente. Todas as análises de óxido nitroso foram realizadas com o forno da coluna mantido em uma temperatura constante de 200°C.

[122] Todas as injeções de gás foram feitas usando um analisador automatizado de espaço vazio. A pressurização do frasco foi de 103,42 kPa. O forno da amostra do analisador,

válvula de amostragem e linha de transferência foram mantidos a 40°C, 45°C e 50°C, respectivamente. Os tempos de estabilização do forno, pressurização do frasco, enchimento da alça, equilíbrio da alça e injeção da amostra foram de 1,00 min, 0,20 min, 0,20 min, 0,05 min e 1,00 min, respectivamente.

[123] Todas as determinações usaram uma batelada de frascos de espaço vazio nominal de 20 ml com volumes pré-medidos para uniformidade da amostra (o volume real do frasco variou por $\leq 2,0\%$ do desvio-padrão relativo ($n=6$)). O volume médio do frasco para a batelada foi determinado a partir de seis frascos selecionados aleatoriamente por cálculo da diferença de peso entre o frasco tampado e o frasco vazio lacrado (ou seja, cheio de ar) e o frasco tampado e o frasco lacrado cheio de água deionizada usando a densidade conhecida da água deionizada, e depois ponderando-se. Brancos de reação foram preparados lacrando-se e tampando-se dois frascos, e depois depurando cada um por 20 segundos com uma corrente suave de argônio. Padrões de nitroxil foram preparados lacrando-se e tampando-se quatro frascos, e depois depurando cada um por 1 minuto com uma corrente suave de um cilindro de gás, de 3.000 ppm de um padrão de nitroxil.

[124] "Padrões" de (*N*-hidróxi-2-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida) CXL-1020 foram preparados, em duplicata, pesando-se precisamente $10 \pm 0,5$ mg de CXL-1020 e adicionando-o a cada frasco de 4 ml. Usando uma pipeta automatizada, 1 ml de DMF anidra depurada com argônio (Sigma-Aldrich) foi adicionado a cada frasco de 4 ml para formar uma solução de estoque de CXL-1020 para cada amostra

e os frascos foram tampados e agitados e/ou sonificados para garantir dissolução completa mediante observação visual. Usando uma pipeta automatizada, frascos de 20 ml foram carregados com 5 ml de PBS (depurados por pelo menos 30 min com argônio antes do uso), depurados com argônio por pelo menos 20 segundos, e lacrados com um septo de borracha. Usando uma seringa de 50 µl, 50 µl da solução de estoque de CXL-1020 foram injetados em cada frasco de 20 ml contendo a PBS.

[125] Amostras foram preparadas da seguinte forma. Em duplicata, 18 ± 1 mg de cada amostra foram precisamente pesados em cada frasco de 4 ml. Usando uma pipeta automatizada, 1 ml de DMF anidra depurada com argônio foi adicionado a cada frasco de 4 ml para formar uma solução de estoque da amostra para cada amostra e os frascos foram tampados e agitados e/ou sonificados para garantir dissolução completa da amostra mediante observação visual. Usando uma pipeta automatizada, frascos de 20 ml foram carregados com 5 ml de PBS (depurados por pelo menos 30 min com argônio antes do uso), depurados com argônio por pelo menos 20 segundos, e lacrados com um septo de borracha. Os frascos foram equilibrados por pelo menos 10 min a 37°C em um aquecedor de bloco seco. A seguir, usando uma seringa de 50 µl, 50 µl de uma solução de estoque da amostra foram injetados em cada frasco de 20 ml contendo a PBS. Os frascos foram então mantidos a 37°C no aquecedor de bloco seco por um período de tempo tal que a soma do tempo gasto no aquecedor de bloco seco mais o tempo gasto no forno do analisador automatizado de espaço vazio antes da injeção da amostra fosse igual ao tempo de incubação desejado.

[126] A sequência para auto-injeção foi a seguinte: réplica de branco de reação 1, réplica de branco de reação 2, réplica de padrão de N₂O 1, réplica de padrão de N₂O 2, réplica de padrão de CXL-1020 1, réplica de padrão de CXL-1020 2, réplica de amostra 1 1, réplica de amostra 1 2, réplica de amostra 2 1, réplica de amostra 2 2 etc., concluindo com réplica de padrão de N₂O 3 e réplica de padrão de N₂O 4. Uma planilha eletrônica EXCEL é usada para inserção de dados assim determinados e para cálculo, para cada amostra, do rendimento relativo de N₂O em percentual para cada tempo de incubação. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 3. "-" indica que resultados não foram determinados.

Tabela 3. Resultados de análise do espaço vazio de N₂O.

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
1	N-hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida	52%	-
2	N-hidróxi-3-metanossulfonil-benzeno-1-sulfonamida	82%	94%
3	N-hidróxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	45%	56%
4	N-hidróxi-1-benzofuran-7-sulfonamida	64%	-
5	4-(Hidroxissulfamoil)-N-	48%	72%

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida		
6	<i>N</i> -hidróxi-1-benzofuran-3-sulfonamida	85%	–
7	<i>N</i> -hidróxi-5-metil-2-(trifluormetil) furan-3-sulfonamida	51%	–
8	<i>N</i> -hidróxi-5-metanossulfonil-tiofeno-3-sulfonamida	77%	–
9	1-Acetil-5-bromo- <i>N</i> -hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	53%	71%
10	2-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida	91%	–
11	1-Acetil-5-cloro- <i>N</i> -hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	55%	81%
12	4,5-Dicloro- <i>N</i> -hidroxítiofeno-2-sulfonamida	29%	–
13	<i>N</i> -hidróxi-6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonamida	86%	–

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
14	2-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-4-metilbenzeno-1-sulfonamida	48%	70%
15	<i>N</i> -hidróxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida	59%	71%
16	<i>N</i> -hidróxi-4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida	86%	-
17	5-bromo- <i>N</i> -hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida	53%	77%
18	4-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida	56%	73%
19	<i>N,N</i> -Dietil-5-(hidroxissulfamoil)tiofeno-2-carboxamida	77%	-
20	5-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	90%	-
21	<i>N</i> -hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	73,5%	-
22	5-(Hidroxissulfamoil)- <i>N</i> -(propan-2-il)tiofeno-2-	85%	-

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	carboxamida		
24	<i>N</i> -hidróxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida	60%	69%
25	<i>N</i> -hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida	7%	28%
26	<i>N</i> -hidroxipiridina-3-sulfonamida	73,5%	–
27	<i>N</i> -hidróxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	35,5%	66%
28	<i>N</i> -hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonamida	74%	–
30	5-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	27%	–
32	<i>N</i> -hidroxipiridina-2-sulfonamida	71%	–
33	3-bromo- <i>N</i> -hidroxipiridina-2-sulfonamida	85,5%	–
34	4- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2,4-dissulfonamida	100%	–
35	<i>N</i> -hidróxi-4-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-	100%	–

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	sulfonamida		
36	<i>N</i> -hidróxi-5-[5-(trifluormetil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida	51%	-
37	6-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida	51%	-
38	<i>N</i> -hidróxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida	25%	-
39	4-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	60%	75%
40	<i>N</i> -hidróxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida	50%	-
41	<i>N</i> -hidróxi-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida	13%	-
42	Metil 5-(hidroxissulfamoyl)-4-metiltiofeno-2-carboxilato	91%	-
43	5-(Benzenossulfonil)- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida	82%	-
44	<i>N</i> -hidróxi-5-(1,2-oxazol-3-	81%	-

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	il) tiofeno-2-sulfonamida		
45	5-bromo- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida	76%	–
46	3,5-Dibromo- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida	95%	–
47	5-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida	58%	70%
48	3-Cloro- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida	82%	–
49	<i>N</i> -hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida	42%	68%
50	5-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida	31%	–
51	4-(Benzenossulfonil)- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida	96%	–
52	<i>N</i> -hidróxi-3,4-dimetoxibenzeno-1-sulfonamida	11%	–
53	<i>N</i> -hidróxi-2,3,5,6-tetrametilbenzeno-1-	70%	–

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	sulfonamida		
54	<i>N</i> -hidróxi-3,5-bis(trifluormetil)benzeno-1-sulfonamida	2%	–
55	Metil 4-cloro-3-(hidroxissulfamoil) benzoato	87%	–
56	2-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-5-metilbenzeno-1-sulfonamida	72%	78%
58	2-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidina-1-carbonil]benzeno-1-sulfonamida	92%	–
59	4-Cloro-3-(hidroxissulfamoil)- <i>N</i> -(2-metoxietil)- <i>N</i> -metilbenzamida	82%	–
60	Ácido 2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil) benzóico	9%	–
61	<i>N</i> -hidróxi-4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida	11%	–
62	2-Cloro- <i>N</i> ,4-	28%	–

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	diidroxibenzeno-1-sulfonamida		
64	4-Cloro-2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)-N,N-dimetilbenzamida	36%	-
65	5-Cloro-N-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	71%	-
66	2-Cloro-N,5-diidroxibenzeno-1-sulfonamida	80%	-
67	5-bromo-N-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	59%	-
68	2-Cloro-N-hidróxi-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonamida	86%	-
69	Metil 5-(hidroxissulfamoil)furan-2-carboxilato	100%	-
70	N-hidróxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida	6%	-
72	2-(Etanossulfonil)-N-hidroxibenzeno-1-	97%	-

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
	sulfonamida		
73	<i>N</i> -hidróxi-2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonamida	97%	-
74	4-Acetil- <i>N</i> -hidróxi-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	17%	-
75	Metil 5-(hidroxissulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato	4%	-
76	<i>N</i> -[5-(Hidroxissulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida	76%	-
77	<i>N</i> -hidróxi-2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonamida	14%	-
78	Etil 5-(hidroxissulfamoil)furan-3-carboxilato	86%	-
83	<i>N</i> -hidroxifuran-2-sulfonamida	42%	86%
84	<i>N</i> -hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida	52%	67%

Nº do composto	Composto	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 90 minutos)	Rendimento relativo de N ₂ O (incubação de 360 minutos)
85	<i>N</i> -hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	33,5%	-
87	3-Cloro-4-flúor- <i>N</i> -hidroxibenzeno-1-sulfonamida	53%	79%
88	1- <i>N</i> ,3- <i>N</i> -Diidroxibenzeno-1,3-dissulfonamida	53%	100%
90	5-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	90%	-
92	<i>N</i> -hidróxi-3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonamida	59%	-
93	<i>N</i> -hidróxi-4-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida	86%	-

[127] Para compostos de fórmula (99), as determinações são feitas como descrito acima, exceto que também são preparadas amostras ativadas com enzima da seguinte forma: (i) pesar precisamente 50 mg de esterase de fígado suíno (PLE, E3019-20KU, bruta, Sigma- Aldrich) em um frasco de espaço vazio de 20 ml; (ii) usando uma pipeta automatizada, 5 ml de PBS anidra depurada com argônio são adicionados para formar uma solução de estoque de PLE; (iii) o frasco é tampado e agitado para garantir dissolução completa

mediante observação visual; (iv) amostras de doadores de nitroxil são preparadas como revelado acima, exceto que 4,75 ml de PBS são adicionados ao invés de 5 ml; e (v) usando uma pipeta automatizada, os frascos de 20 ml são então carregados com 250 µl de solução de estoque de PLE antes da adição da amostra. A sequência para auto-injeção é a seguinte: réplica de branco de reação 1, réplica de branco de reação 2, réplica de padrão de N₂O 1, réplica de padrão de N₂O 2, réplica de padrão de CXL-1020 1, réplica de padrão de CXL-1020 2, réplica da amostra 1 (sem PLE) 1, réplica da amostra 1 (sem PLE) 2, réplica da amostra 1 (com PLE) 1, réplica da amostra 1 (com PLE) 2, réplica da amostra 2 (sem PLE) 1, réplica da amostra 2 (sem PLE) 2, réplica da amostra 2 (com PLE) 1, réplica da amostra 2 (com PLE) 2 etc., concluindo com réplica de padrão de N₂O 3, e réplica de padrão de N₂O 4.

[128] Outro procedimento para determinação das quantidades relativas de N₂O liberadas por compostos da revelação é como apresentado a seguir. GC é realizada em um instrumento Varian CP-3800 equipado com um injetor manual 1041, detector de captura eletrônica, e uma coluna capilar de peneira molecular de 5Å de 25 m. Nitrogênio de Grau 5,0 é usado tanto como o gás carreador (8 ml/min) quanto como o gás de formação (22 ml/min). O forno do injetor e o forno do detector são mantidos a 200°C e 300°C, respectivamente. Todas as análises de óxido nitroso são realizadas com o forno da coluna mantido em uma temperatura constante de 150°C. Todas as injeções de gás são feitas usando uma seringa hermética de 100 µl com uma trava de amostra. As amostras são preparadas em frascos de espaço vazio âmbar de

15 ml com volumes pré-medidos para uniformidade da amostra (o volume real do frasco varia de 15,19 a 15,20 ml). Os frascos são carregados com 5 ml de PBS contendo anidrido pentaacético de dietilenotriamina (DTPA), depurados com argônio e lacrados com um septo de borracha. Os frascos são equilibrados por pelo menos 10 minutos a 37°C em um aquecedor de bloco seco. Uma solução de estoque de 10 mM de AS é preparada em 10 mM de hidróxido de sódio, e soluções dos doadores de nitroxil são preparadas em acetonitrila ou metanol e usadas imediatamente após a preparação. Dessas soluções de estoque, 50 µl são introduzidos em frascos de espaço vazio individuais termicamente equilibrados usando uma seringa hermética de 100 µl com uma trava de amostra para fornecer concentrações finais de substrato de 0,1 mM. Os substratos são então incubados por 90 minutos ou 360 minutos. É então coletada uma amostra do espaço vazio (60 µl) e injetada cinco vezes sucessivas no aparelho de GC usando a seringa hermética com uma trava de amostra. Esse procedimento é repetido para dois ou mais frascos por doador.

5.2 Exemplo 2: Estabilidade *in vitro* de doadores de nitroxil no plasma

[129] Certos compostos das Tabelas 1 e 2 e CXL-1020 foram testados quanto à sua estabilidade em solução salina tamponada com fosfato (PBS) e plasma. O sistema de ensaio compreendeu: (i) PBS, ou plasma de rato, cão ou humano (pelo menos 3 doadores, do sexo masculino, em pool) em pH 7,4, e (ii) para testes realizados no plasma, um anticoagulante (heparina sódica ou citrato de sódio). Cada composto de teste (5 µM) foi incubado em PBS ou plasma a

37°C em um THERMOMIXER® com agitação. Três amostras (n=3) foram coletadas em cada um dos sete pontos do tempo de amostragem: 0, 10, 30, 60, 90, 180 e 360 minutos. As amostras foram imediatamente combinadas com 3 volumes {ou seja, 3 vezes o volume de PBS ou plasma) de acetonitrila contendo ácido fórmico 1% e um padrão interno para terminar a reação. A análise por LC-MS/MS em AB SCIEX API 3000 dos compostos de teste foi realizada sem uma curva-padrão. As meias-vidas ($T_{1/2}$) dos compostos de teste foram determinadas a partir de gráficos dos valores percentuais remanescentes usando a proporção de resposta da área de pico. As meias-vidas determinadas são fornecidas na Tabela 4. Para compostos testados várias vezes, o valor fornecido na Tabela representa uma média dos ensaios replicados.

Tabela 4. Meias-vidas ($T_{1/2}$) de doadores de nitroxil.

Nº do composto	Composto	$T_{1/2}$ (min) PBS	$T_{1/2}$ (min) Rato	$T_{1/2}$ (min) Cão	$T_{1/2}$ (min) Humano
CXL-1020	N-hidróxi- 2-metanossulfonilbenzeno -1-sulfonamida	2			2
1	N-hidróxi-5-metilfuran- 2-sulfonamida	68	40	25	65
2	N-hidróxi- 3-metanossulfonilbenzeno -1-sulfonamida	50	20	33	37
3	N-hidróxi-5-metil-1,2- oxazol-4-sulfonamida	98	37	38	71
4	N-hidróxi-1-benzofuran- 7-sulfonamida	149			

Nº do composto	Composto	T _{1/2} (min) PBS	T _{1/2} (min) Rato	T _{1/2} (min) Cão	T _{1/2} (min) Humano
5	4-(Hidroxissulfamoyl)-N-(propan-2-yl)tiofeno-2-carboxamida	136	104	28	24
7	N-hidróxi-5-metil-2-(trifluormetil)furan-3-sulfonamida	224		56	
8	N-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonamida	42		27	
9	1-Acetil-5-bromo-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	2	>360		
10	2-Cloro-N-hidróxi-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida	5			
11	1-Acetil-5-cloro-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida	5	<5		
12	4,5-Dicloro-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida	20			
13	N-hidróxi-6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonamida	42			
14	2-Flúor-N-hidróxi-4-metilbenzeno-1-sulfonamida	75	13		
15	N-hidróxi-2,1,3-	63			

Nº do composto	Composto	T _{1/2} (min) PBS	T _{1/2} (min) Rato	T _{1/2} (min) Cão	T _{1/2} (min) Humano
	benzotiadiazol-5-sulfonamida				
16	<i>N</i> -hidróxi-4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida	20			
17	5-bromo- <i>N</i> -hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida	59	>360		
18	4-Cloro- <i>N</i> -hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida	56	>360		
19	<i>N,N</i> -Dietil-5-(hidroxissulfamoil)tiofeno-2-carboxamida	44			
20	5-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	25	7		
21	<i>N</i> -hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	39	36		
22	5-(Hidroxissulfamoil)- <i>N</i> -(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida	33	23		
23	<i>N</i> -hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida	66			
24	<i>N</i> -hidróxi-2,1,3-	37	14		

Nº do composto	Composto	T _{1/2} (min) PBS	T _{1/2} (min) Rato	T _{1/2} (min) Cão	T _{1/2} (min) Humano
	benzotiadiazol-4-sulfonamida				
25	N-hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida	86			
26	N-hidroxipiridina-3-sulfonamida	53	29		45
27	N-hidróxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	225	75		99
28	N-hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonamida	136			
30	5-Cloro-N-hidróxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	385			
31	N-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida	745			
32	N-hidroxipiridina-2-sulfonamida	61	32		
35	N-hidróxi-4-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida	58	19		
39	4-Flúor-N-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	30	29		
47	5-Cloro-N-hidróxi-4-nitrotiofeno-2-	11	<5		

Nº do composto	Composto	T _{1/2} (min) PBS	T _{1/2} (min) Rato	T _{1/2} (min) Cão	T _{1/2} (min) Humano
	sulfonamida				
49	N-hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida	87	13		
51	4-(Benzenossulfonil)-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida	15	7		
56	2-Flúor-N-hidróxi-5-metilbenzeno-1-sulfonamida	34	8		
83	N-hidroxifuran-2-sulfonamida	37	43	38	16
84	N-hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida	125	65	55	60
85	N-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida	59		72	
86	5-Cloro-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida	38		12	18
87	3-Cloro-4-flúor-N-hidroxibenzene-1-sulfonamida	101	49	24	
88	1-N,3-N-Diidroxibenzene-1,3-dissulfonamida	38		16	
89	3-bromo-N-hidroxibenzene-1-sulfonamida	76	38.4	34	

Nº do composto	Composto	T _{1/2} (min) PBS	T _{1/2} (min) Rato	T _{1/2} (min) Cão	T _{1/2} (min) Humano
	sulfonamida				
90	5-Flúor- <i>N</i> -hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida	25.1	6.8	21	
91	<i>N</i> -hidróxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida	211	176	54,4	
92	<i>N</i> -hidróxi-3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonamida	58	35	19	40
92	<i>N</i> -hidróxi-3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonamida	57.9	35.1	18.5	
93	<i>N</i> -hidróxi-4-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida	68	38		35
95	3,4-Dicloro- <i>N</i> -hidroxibenzeno-1-sulfonamida	>360	>360		
95	3,4-Dicloro- <i>N</i> -hidroxibenzeno-1-sulfonamida	>360	>360		

[130] Para a medição de meias-vidas de um composto de fórmula (99), uma solução de estoque de esterase de fígado de porco (PLE) é adicionada à PBS ou plasma antes da adição do referido composto.

5.3 Exemplo 3: Eficácia hemodinâmica de doadores de nitroxil em caninos normais e com insuficiência cardíaca

(modelo de marca-passo/taquicardia)**5.3.1 Materiais e métodos**

[131] Os efeitos cardiovasculares de doadores de nitroxil foram examinados por meio de análise de curva pressão-volume (PV) (alças) em cães Beagle conscientes contidos por tiras. Foi permitido que os animais tivessem livre acesso à água de beber e à dieta canina comercial sob condições laboratoriais padronizadas. Iluminação fluorescente foi fornecida por meio de um temporizador automático por aproximadamente 12 horas por dia. Ocasionalmente, o ciclo de escuro era interrompido intermitentemente em função de atividades relacionadas ao estudo. A temperatura e a umidade foram monitoradas e registradas diariamente e mantida na extensão máxima possível entre 17,77°C e 28,88°C e 30% a 70%, respectivamente. Os cães foram aclimatados por um período de pelo menos 1 semana antes da cirurgia. Após cirurgia e recuperação, os animais foram aclimatados à contenção por tiras por um período de até 4,5 horas. Os animais ficaram em jejum de um dia para o outro antes da cirurgia.

Procedimento cirúrgico**Anestesia**

[132] Um cateter venoso de permanência foi colocado em uma veia periférica (por exemplo, cefálica) para administração de anestésico. Anestesia geral foi induzida por via intravenosa (bolo) com buprenorfina (cerca de 0,015 mg/kg), seguido por um bolo intravenoso de propofol (cerca de 6 mg/kg). Adicionalmente, um antibiótico profilático (cefazolina 20 a 50 mg/kg via i.v) foi dado após indução. Um tubo traqueal com *cuff* foi colocado e usado para

ventilar mecanicamente os pulmões com O₂ 100% por meio de um ventilador de animais ciclado por volume (cerca de 12 respirações/minuto com um volume corrente de cerca de 12,5 ml/kg) a fim de sustentar valores de PaCO₂ dentro da faixa fisiológica. A anestesia foi mantida com isoflurano inalado (1% a 3%).

Instrumentação cardiovascular

[133] Após um plano de anestesia (cirúrgico) estável ter sido estabelecido, uma toracotomia esquerda foi realizada (sob condições assépticas rigorosas) e cada animal foi cronicamente instrumentado com cristais de sonomicrometria que fornecem dimensões/volume do ventrículo esquerdo (LV). Adicionalmente, um cateter cheio de fluido e um monômetro em estado sólido foram colocados no ventrículo esquerdo para monitoramento da pressão. Um cateter cheio de fluido foi colocado no ventrículo direito (RV) e na aorta (Ao) para monitoramento da pressão/administração de artigo de teste. Um oclisor hidráulico (In-Vivo Metrics) foi colocado/fixado em torno da veia cava inferior (IVC), a fim de permitir sua constrição controlada para a geração de curvas pressão-volume do LV durante auto-regulação heterométrica. Os cateteres/fios foram assepticamente tunelados e expostos entre as escapulas. Ao longo do período do estudo, cateteres cheios de fluido foram regularmente (pelo menos uma vez por semana) enxaguados com uma solução de bloqueio a fim de evitar tanto a coagulação quanto o crescimento bacteriano (2-3 ml de solução de taurolidina-citrato, TCS-04; Access Technologies).

Implantação do marca-passo

[134] Após a instrumentação cardiovascular, a veia

jugular direita foi cuidadosamente exposta e canulada com um eletrodo do marca-passo bipolar/cateter (CAPSUREFIX Novus; Medtronic). Sob orientação fluoroscópica, esse eletrodo do marca-passo foi avançado em grau normal no ventrículo direito e ativamente afixado (aparafusado) ao endocárdio apical. A extremidade proximal do eletrodo foi fixada ao dispositivo de marca-passo (Kappa 900; Medtronic). Subsequentemente, o marca-passo foi colocado/fixado em uma bolsa subcutânea no pescoço.

[135] Considerando que o coração foi exposto por meio de uma toracotomia, um fio de marca-passo bipolar foi ficado no miocárdio ventricular direito médio. Esse eletrodo do marca-passo foi tunelado/exposto entre as escápulas e usado em conjunto com um gerador/marca-passo de impulso externo. O marca-passo endocárdico implantado como uma reserva para o marca-passo externo/epicárdico.

Recuperação

[136] Antes do fechamento do tórax da toracotomia, um tubo torácico foi colocado para drenagem de qualquer fluido e/ou gás que se acumulou do procedimento cirúrgico. O tubo era aspirado duas vezes diariamente até que a quantidade de fluido removido fosse menor do que 35 ml por aspiração em um período de aproximadamente 24 horas. O tubo torácico foi então removido.

[137] Todos os animais receberam a administração de um antibiótico profilático (cefazolina 20 a 50 mg/kg via i.v) e medicação para dor (meloxicam a cerca de 0,2 mg/kg via i.v). Se necessário, um analgésico adicional também foi administrado, que incluiu um emplastro de fentanil (25 a 50 mg/hora). Todas as incisões cirúrgicas foram fechadas em

camadas; a musculatura subjacente foi fechada com suturas absorvíveis e a pele foi fechada com grampos.

[138] Após cirurgia, foi permitido que os animais fossem se recuperasse por pelo menos 14 dias. Cefalexina (20 a 50 mg/kg) foi administrada oralmente duas vezes ao dia por pelo menos 7 dias e meloxicam (0,1 mg/kg) foi administrado uma vez ao dia oralmente ou por via subcutânea por pelo menos 2 dias após cirurgia. Por toda a fase de recuperação, os animais foram observados diariamente quanto a sinais de rotina de recuperação e os locais da ferida foram observados quanto a quaisquer sinais de infecções potenciais. Animais que apresentam dor, sofrimento e/ou infecções foram avaliados pelo veterinário assistente e pelo diretor do estudo. Os grampos da incisão cutânea não foram removidos por pelo menos 7 dias após cirurgia.

Indução de insuficiência cardíaca

[139] Após uma recuperação de cirurgia e/ou de um período eliminação de fármaco suficiente da dosagem com um doador de nitroxil, os animais foram submetidos a um protocolo de sobreestimulação (210 ppm) de 3 semanas destinado a desencadear disfunção/remodelagem ventricular esquerda consistente com a síndrome de insuficiência cardíaca. Resumidamente, por meio do marca-passo/eletrodo ventricular direito implantado, o(s) ventrículo(s) foi estimulado de forma assíncrona e continuamente a 210 batimentos por minuto (bpm). A remodelagem ventricular esquerda (e indução de insuficiência cardíaca) foi confirmada tanto por meio ecocardiográfico (por exemplo, diminuição da fração de ejeção (EF) de cerca de 60% para um alvo de cerca de 35%, dilatação ventricular esquerda (LV))

quanto por meio de alterações neuro-humorais (por exemplo, elevação do peptídeo natriurético pró-cerebral do terminal N (NT proBNP) até mais do que 1.800 pM/l em relação a um nível de base de cerca de 300 pM/l) após aproximadamente 3 semanas de estimulação. Foram feitas ecocardiografias e coletas de amostras de sangue foram na ausência de estimulação (por pelo menos 15 min).

5.3.2 Resultados

Avaliações da eficácia hemodinâmica

[140] Os animais (normais ou com insuficiência cardíaca) foram estudados durante tratamento tanto com veículo (controle) quanto com um doador de nitroxil (CXL-1020, um composto de fórmula (1), (2) (83), (84) ou (85)). Em cada período de dosagem, animais conscientes contidos por tiras foram monitorados continuamente por até duas a três horas. Após estabilização hemodinâmica, a infusão do veículo foi iniciada. Logo a seguir, a pré-carga ventricular esquerda foi reduzida agudamente por meio de breves oclusões da veia cava (por meio de inflação transitória do oclisor de vasos) a fim de gerar uma família de curvas/alças de pressão-volume; foram realizadas até três oclusões, permitindo a recuperação hemodinâmica entre os testes. A infusão do veículo foi continuada e após, 30 min, outro (basal) conjunto de dados hemodinâmicos foi coletado. Após coleta de dados hemodinâmicos basais, a infusão do composto doador de nitroxil que está sendo testado era iniciada e parâmetros hemodinâmicos/funcionais derivados foram obtidos/realizados em até quatro (4) pontos do tempo selecionados dos seguintes: em 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após o início da infusão de veículo/composto de

teste. Para o grupo de placebo ou de tratamento tempo-controlado, cada animal recebeu a administração de uma infusão de um placebo apropriado por até 180 minutos. Em todos os casos, o composto de teste foi liberado em uma taxa constante de infusão intravenosa de 1 ml/kg/h e foi comparado com uma taxa de dose molar equivalente.

[141] Os dados de pressão e volume do ventrículo esquerdo resultantes foram analisados a fim de gerar relacionamentos que representam o estado contrátil e energético do miocárdio. A pressão arterial sistólica (SAP), pressão arterial diastólica (DAP) e pressão arterial média (MAP) foram coletadas. Índices mecânicos e/ou geométricos do ventrículo esquerdo foram obtidos do sinal de pressão (ESP, EDP, dp/dt max/min, tempo-constante de relaxamento-tau [com base no decaimento monoexponencial com assíntota não zero]) e de volume (volume sistólico final (ESV), volume diastólico final (EDV), volume sistólico (SV)). Além disso, as seguintes medições foram derivadas dos dados de pressão-volume ventricular esquerdo (alças de PV) gerados durante breves períodos de redução da pré-carga: área de pressão-volume (PVA) e trabalho sistólico (SW), relacionamentos de pressão-volume sistólico final (ESPVR) e diastólico final (EDPVR), e relacionamento de pressão sistólica e volume sistólico finais (elastância arterial (E_a)). Dados representativos obtidos de estudos em cães normais e cães com insuficiência cardíaca são mostrados na Tabela 5 e na Tabela 6, respectivamente. Dados representativos para cães com insuficiência cardíaca também são mostrados na **FIG. 1**. Uma diminuição de SVR (resistência vascular sistêmica) está correlacionada com vasodilatação.

Tabela 5. Parâmetros hemodinâmicos para doadores de nitroxil em caninos normais (% de alteração em relação ao nível basal).

	Composto					
	Controle	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
Taxa da dose ($\mu\text{mol/kg/min}$)	0	100	50	100	65	77
Número de animais	3	6	8	4	4	4
HR	-2,21+1,51	6,71+4,72	-4 \pm 2	-6,17+5,58	2,89+2,94	4,31+2,98
ESP	-1,8+0,58	-17,79+3,09	-18 \pm 2	-15,22+2,39	-21,99+3,32	-16,85+2,33
EDV	2,62+0,42	-20,51+7,63	-6 \pm 2	-17,41+1,58	-16,88+1,69	-10,99+2,33
Tau	11,14+1,15	-6,58+4,53	-6+1	-6,40+7,11	-10,10+1,56	-9,60+6,06
SW	-2,80+1,26	-13,96+5,51	-11+4	-17,56+2,66	-19,18+6,70	-13,98+1,14
ESPVR	-3,20+1,15	28,25+8,69	19 \pm 1	25,87+5,04	29,33+8,36	50,71+8,14
PRSW	-0,78+0,38	12,60+2,96	12 \pm 1	12,88+1,12	19,79+3,39	17,70+2,35

Abreviações:

HR: Frequência cardíaca. HR aumentada, causada por resposta reflexa à pressão sanguínea baixa ou causada por um efeito primário do fármaco sobre o coração, é ruim.

ESP: Pressão sistólica final - similar a abaixo da MAP.

EDP ou LVEDP: Pressão diastólica final (ventricular esquerda). Está correlacionada com pressões pulmonares. Uma diminuição indica uma redução de congestão pulmonar (um objetivo crucial da terapia da insuficiência cardíaca aguda).

Tau: Um índice de lusitropia, ou relaxamento do coração durante a diástole. A diminuição é positiva e indica desempenho diastólico melhorado.

SW: Trabalho de ejeção. Medida de quanto trabalho o coração exerce para criar certa quantidade de fluxo para frente.

ESPVR: Relacionamento de pressão-volume sistólico final. Uma medida de inotropia/contratilidade (um objetivo crucial da terapia da insuficiência cardíaca aguda). Aumentos indicam desempenho e eficiência cardíacos aumentados.

PRSW: Trabalho sistólico recrutável da pré-carga - similar a ESPVR acima.

SV: Volume sistólico. A quantidade de sangue ejetada pelo ventrículo esquerdo com cada batimento do coração. Um inotrope deve aumentá-lo, considerando condições de carga idênticas.

MAP OR MBP: Pressão arterial média ou pressão sanguínea média. Pequenas quedas são positivas e evidenciam vasodilatação.

EDV ou LVEDV: Volume diastólico final (ventricular esquerdo). Índice do grau de enchimento em diástole. Uma diminuição indica uma redução na sobrecarga de volume.

Tabela 6. Parâmetros hemodinâmicos para doadores de nitroxil em caninos com insuficiência cardíaca (% de alteração em relação ao nível basal).

Composto	Controle	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
Taxa de dose ($\mu\text{mol/kg/min}$)	0	100	75	100	65	77
Número de animais	3	6	6	4	4	4
ESP	3,89 \pm 2,11	-14,78 \pm 3,24	-17 \pm 1	-13,83 \pm 3,30	-18,52 \pm 2,59	-13,72 \pm 2,83
HR	-5,08 \pm 5,83	-0,23 \pm 2,25	-6 \pm 2	-1,36 \pm 2,06	0,05 \pm 1,25	3,72 \pm 2,45
EDV	0,86 \pm 0,86	-12,03 \pm 3,72	-9 \pm 2	-3,26 \pm 1,05	-4,91 \pm 0,57	-13,43 \pm 4,63
SW	1,83 \pm 1,87	-12,01 \pm 4,24	10 \pm 5	-9,41 \pm 2,84	-9,63 \pm 1,70	-5,96 \pm 1,58
Tau	4,05 \pm 4,72	-17,27 \pm 1,39	-16 \pm 4	-12,51 \pm 2,72	-18,32 \pm 3,06	15,61 \pm 1,58
ESPVR	-3,14 \pm 0,87	45,42 \pm 16,48	29 \pm 1	22,84 \pm 5,69	38,06 \pm 8,79	51,01 \pm 5,85
PRSW	-0,88 \pm 0,68	21,97 \pm 3,79	22 \pm 1	17,91 \pm 1,47	14,90 \pm 2,27	25,03 \pm 2,52

Abreviações: HR, frequência cardíaca; ESP, pressão sistólica final; EDV, volume diastólico final; Tau, constante de tempo para relaxamento; SW, trabalho sistólico; ESPVR, relacionamento de pressão-volume sistólico final; PRSW, Trabalho sistólico recrutável da pré-carga.

[142] Os resultados, por exemplo, na **FIG. 1**, demonstram que os compostos de fórmulas (1), (2), (83), (84) e (85) possuem atividade hemodinâmica comparável a CXL-1020 em modelos caninos normais e de insuficiência.

5.4 Estudos de toxicologia com doadores de nitroxil

5.4.1 Exemplo 4: Experimentos *in vivo* com CXL-1020

[143] Durante experimentos *in vivo* do doador de nitroxil, CXL-1020 (*N*-hidróxi-2-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida), um estudo de 14 dias foi realizado para avaliar a tolerância em cães tratados com infusões contínuas de CXL-1020 em taxas de dose de até 90 µg/kg/min. O primeiro estudo verificou que CXL-1020 foi tolerado quando administrado em uma taxa de dose de 60 µg/kg/min. Inesperadamente, no entanto, alterações da patologia clínica consistentes com um processo de inflamação, como refletido em alterações em marcadores de patologia clínica de inflamação, foram observadas na taxa de dose de 60 µg/kg/min. Para investigar ainda mais esse efeito colateral indesejável, um estudo de acompanhamento 14 dias em cães foi iniciado. O estudo acompanhamento precisou ser terminado após somente 4 dias, em função do aparecimento de outros efeitos colaterais indesejáveis: a ocorrência inesperada de inchaço e inflamação significantes nas patas traseiras dos cães, onde os cateteres de infusão foram implantados cirurgicamente, o que ocasionalmente interferia com a função normal do membro; descoloração da pele na região inguinal; atividade diminuída; inapetência; e no grupo com a maior dosagem, pele fria ao toque.

[144] Para determinar a causa da inflamação e da inchaço da pata traseira, uma série de estudos

investigativos com infusão contínua por 72 horas foi realizada ao longo dos 6 meses seguintes. Os resultados daqueles estudos mostraram que CXL-1020, quando administrado em uma formulação em pH 4 de uma proporção molar de 1:1 de CXL-1020:CAPTISOL®, diluída em uma solução de dextrose 5% em água, causou alterações da patologia clínica consistentes com um processo inflamatório em taxas de dose maiores ou iguais a 0,03 µg/kg/min em cães. Inflamação vascular foi observada em torno do local de inserção do cateter na via femoral (15 cm acima da ponta do cateter), na ponta do cateter e abaixo da ponta do cateter. O primeiro local de inflamação, o local de inserção do cateter, causou a inchação da pata traseira do cão e inflamação observadas no estudo de acompanhamento recém terminado. O aumento do pH do material infundido de 4 para 6 diminuiu a inflamação, melhorando o perfil inflamatório por aproximadamente 3 vezes (veja a **FIG. 4**). No entanto, efeitos colaterais indesejáveis significantes ainda eram demonstrados quando CXL-1020 foi administrado em taxas de dose maiores ou iguais a 3 µg/kg/min nos cães.

[145] Para evitar os efeitos colaterais associados ao local de inserção do cateter e para avaliar se a inflamação vascular era causada pelo design do cateter implantado, um estudo de infusão contínua por 24 horas foi realizado em cães usando um cateter percutâneo colocado em uma veia periférica (cefálica). Após 6 horas de infusão, foi observado edema significativo na pata dianteira superior, abaixo da ponta do cateter. Após 24 horas de infusão, foram detectadas alterações da patologia clínica similares às aquelas observadas em estudos prévios usando um cateter

central implantado. Também foi detectada uma patologia microscópica, demonstrando uma tromboflebite severa na ponta do cateter e que progride com um gradiente de redução da severidade abaixo da ponta do cateter.

[146] Para determinar se uma flebite local ocorreria em humanos após dosagem de duração mais longa, um estudo de duração mais longa foi realizado em voluntários saudáveis. O estudo de duração mais longa incluiu um estudo de escalonamento de dose no qual coortes de 10 voluntários receberam sequencialmente a administração de uma infusão contínua por 24 horas de CXL-1020 nas taxas de dose de 10, 20 e 30 $\mu\text{g kg/min}$ com uma avaliação de segurança entre cada coorte. Cada coorte consistiu em 2 placebo e 8 tratamentos ativos com um par sentinela de 1 ativo e 1 placebo, seguido pelo grupo principal de 1 placebo e 7 tratamentos ativos. A infusão foi por meio de um cateter percutâneo inserido em uma veia do antebraço. O cateter foi mudado para o braço contralateral após 12 horas de infusão. Foi verificado que a taxa de dose de 10 $\mu\text{g/kg/min}$ por 24 horas era bem tolerada. No segundo coorte, com administração de uma dose de 20 $\mu\text{g/kg/min}$ por 24 horas, não houve achados adversos nos voluntários tratados com 2 placebos, mas houve achados leves (sinais clínicos e/ou alterações na patologia clínica) em todos os 8 indivíduos, consistentes com flebite no local de infusão. Com base nesses resultados, o estudo de segurança de duração mais longa foi interrompido.

[147] Estudos exploratórios foram continuados para determinar a causa dos efeitos colaterais indesejáveis de CXL-1020 nas doses maiores, mas ainda clinicamente desejáveis. Estudos realizados com o subproduto de CXL-

1020, a porção que permanece após doação de nitroxil, foram negativos, indicando que os efeitos colaterais de CXL-1020 eram atribuíveis ao composto parente, CXL-1020, ou ao HNO produzido por ele. Foram realizados estudos com doadores de nitroxil alternativos que não eram estruturalmente relacionados ao CXL-1020, mas tinham meias-vidas similares para a doação de nitroxil (meias-vidas de cerca de 2 minutos). Para esses doadores, nitroxil estava em sua maior concentração intravascular na ponta do cateter e imediatamente abaixo na veia na qual o cateter foi inserido. Em todos os casos, foram observados efeitos colaterais vasculares locais na ponta do cateter. Esses resultados sugeriam que a inflamação era causada por nitroxil que era liberado rapidamente pelos doadores de nitroxil de meia-vida curta.

5.4.2 Exemplo 5: Doadores de nitroxil do tipo N-hidroxissulfonamida com meia-vida mais longa possuem um perfil toxicológico aprimorado em relação a CXL-1020

[148] Foram realizados estudos em machos e fêmeas de cães Beagle. Foi permitido que os animais tivessem livre acesso à água de beber e à dieta canina comercial sob condições laboratoriais padronizadas. Os animais ficaram em jejum antes das coletas de amostra de sangue quando indicado pelo protocolo do estudo. Iluminação fluorescente foi fornecida por meio de um temporizador automático por aproximadamente 12 horas por dia. Ocasionalmente, o ciclo de escuro era interrompido intermitentemente em função de atividades relacionadas ao estudo. A temperatura e a umidade foram monitoradas e registradas diariamente e mantida na extensão máxima possível entre 17,77°C a 28,88°C

e 30% a 70%, respectivamente. Os cães foram aclimatados por um período de pelo menos 1 semana. Durante esse período, os animais foram pesados semanalmente e observados com relação à saúde geral e quaisquer sinais de doença. Os animais foram aclimatados para usar uma jaqueta por pelo menos três dias antes da administração de dose. Adicionalmente, os animais também foram aclimatados para usar um colar elisabetano (colar-e) durante a aclimação à jaqueta.

Procedimento cirúrgico e procedimento de dosagem

[149] Os animais foram cateterizados no dia anterior à administração de dose. Um cateter percutâneo foi colocado (usando técnica asséptica e bandagem estéril) na veia cefálica distal ao cotovelo. Os animais tinham movimentação livre em suas gaiolas durante administração da dose de infusão contínua. Para facilitar a administração da dose de infusão contínua, o cateter periférico foi anexado a um conjunto de extensão posicionado abaixo de uma jaqueta canina e depois anexado a um sistema de infusão afixado. Para evitar que os animais tivessem acesso/removessem o cateter percutâneo colocado periféricamente, o local de cateterização recebeu uma bandagem usando *Vet Wrap* e um colar-e foi colocado nos animais pela duração do tratamento (ou seja, o período cateterizado). Durante o período de pré-tratamento, o cateter venoso foi infundido continuamente em uma taxa de aproximadamente 2-4 ml/h com cloreto de sódio 0,9% para injeção, USP (solução salina) para manter a patência do cateter. Antes da dosagem, o sistema de infusão foi pré-preenchido (infusão em bolo lenta) com a respectiva solução de dosagem para assegurar que a dosagem começasse logo que a bomba de infusão fosse

iniciada. A linha de infusão estava conectada a um reservatório contendo o composto de controle ou de teste e a infusão era iniciada. As composições de teste foram infundidas continuamente, em uma taxa de infusão constante predeterminada (1 ou 2 ml/kg/h), por 24 horas, e foram comparadas em taxas de dose equivalentes em termos molares.

Observações clínicas, patologia clínica e patologia microscópica

[150] Um exame clínico detalhado de cada animal foi realizado duas vezes ao dia, bem como medições da temperatura corporal, e foram coletadas amostras de sangue para patologia clínica de todos os animais pré-dose e 6 horas, 12 horas, 24 horas e 72 horas após o início da infusão da composição. Ao término do estudo, todos os animais foram sacrificados em sua necropsia programada e exames completos de necropsia foram realizados. Tecidos selecionados foram coletados, fixados e armazenados para exame microscópico potencial futuro. A veia cefálica contendo o cateter de infusão foi dissecada intacta, juntamente com a veia braquial, e examinada ao longo de todo o seu comprimento. A localização da ponta do cateter foi marcada na amostra não fixada. Após fixação, a amostra era cortada e processada em lâmina para fornecer cortes histológicos transversos que representam a ponta do cateter e tecidos circundantes, tanto proximais quanto distais à ponta do cateter (ou seja, 1 cm distais à ponta do cateter, na ponta do cateter, e 1, 5, 10, 15 e 20 cm proximais à ponta do cateter). Em relação à ponta do cateter, "proximal" foi definido como mais próximo ao coração e "distal" foi definido como afastado do coração.

Avaliação de segurança

[151] Alterações de patologia clínica consistentes com uma síndrome inflamatória foram observadas em algumas taxas de dose de compostos de fórmulas (1), (2) (83), (84), (85), (86) e CXL-1020. Cada composto foi formulado com CAPTISOL® (7% p/v) em água estéril em um pH de 4. Os biomarcadores da inflamação mais sensíveis foram: (1) contagem de células brancas (WBC, obtida como (número de células sanguíneas brancas por multiplicação dos valores na porção mais à direita da **FIG. 2** por 103), (2) concentração de fibrinogênio (dada em mg/dl na porção mais à direita da **FIG. 2**), e (3) concentração de proteína C reativa (CRP) (dada em mg/l na porção mais à direita da **FIG. 2**). A gravidade das alterações era dependente da identidade do composto e da taxa de dose na qual o composto foi administrado (**FIG. 2**). Na **FIG. 2**, uma pontuação que varia de 0 (baixa gravidade) a 2 (alta gravidade) foi atribuída a cada um desses biomarcadores de inflamação de acordo com a porção mais à direita naquela figura. Uma pontuação cumulativa foi calculada pela soma dessas pontuações de marcadores. Os NOAELs, determinados com base nesses marcadores de patologia clínica e expressos em taxas de dose equivalentes em termos molares ($\mu\text{g/kg/min}$) a CXL-1020, são fornecidos na Tabela 7.

Tabela 7. Níveis de ausência de observação de efeito adverso (NOAEL) de doadores de nitroxil.

Composto	NOAEL ($\mu\text{g/kg/min}$) (real)
N-hidróxi-2-metanossulfonilbenzeno-1-	< 0,03

sulfonamida (CXL-1020)	
<i>N</i> -hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)	> 20
<i>N</i> -hidróxi-3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (2)	3
<i>N</i> -hidroxifuran-2-sulfonamida (83)	3
<i>N</i> -hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (84)	10
<i>N</i> -hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)	3
5-Cloro- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida (86)	3

[152] Para CXL-1020, elevações significantes em WBC, fibrinogênio e CRP foram observadas, até mesmo em concentrações de apenas 0,03 µg/kg/min. Os compostos de meia-vida mais longa de fórmulas de fórmulas (1), (2) (83), (84), (85) e (86) permitem um NOAEL em doses significantemente maiores do que de CXL-1020. O composto de fórmula (1) possui o perfil toxicológico mais favorável, não exibindo efeitos adversos em doses pelo menos tão altas quanto 20 µg/kg/min. Isso representa uma melhora maior do que 660 vezes do composto de fórmula (1) em relação a CXL-1020.

[153] Coletivamente, esses achados sugerem que a infusão de CXL-1020 causa uma síndrome inflamatória, que é substancialmente reduzida com os doadores de nitroxil com meia-vida mais longa da revelação.

[154] Os achados sugeriram que a toxicidade vascular associada a CXL-1020 na ponta do cateter, abaixo da ponta do cateter e, em certas circunstâncias, acima da ponta do cateter, era consequência da inflamação local causada por

liberação de nitroxil. Além disso, foi postulado que a inflamação pode ser significativamente atenuada nesses locais usando doadores de nitroxil com meia-vida mais longa. A confirmação disso foi obtida por meio da avaliação dos doadores de nitroxil através de histopatologia detalhada da vasculatura no local de inserção na veia femoral (15 cm distal à ponta do cateter), ao longo do trajeto do cateter até a ponta do cateter, e além da ponta abaixo 20 cm. Achados de patologia microscópica de edema, hemorragia, inflamação vascular e inflamação perivascular foram determinados em taxas de dose particulares dos doadores de nitroxil.

[155] A **FIG. 3** revela um "mapa de calor" que mostra uma pontuação composta dos achados de patologia microscópica no qual a gravidade da inflamação vascular, hemorragia, trombo e degeneração/regeneração vascular foi pontuada em cortes da vasculatura como descrito acima. Achados de (1) edema, (2) inflamação vascular e perivascular, e (3) hemorragia foram pontuadas (cada um recebendo um valor selecionado de: 0 = dentro de limites normais; 1 = mínimos; 2 = leves; 3 = moderados; 4 = severos) em cortes dos vasos que começam 1 cm distal (acima) da ponta do cateter progredindo 20 cm proximal (downstream) da ponta do cateter. Uma pontuação composta foi calculada pela soma dessas pontuações dos achados. Na **FIG. 3**, a pontuação composta de histologia cumulativa varia de 0-2 (baixa gravidade) a 11-12 (alta gravidade). A gravidade das alterações microscópicas e a distância da ponta do cateter na qual elas foram detectadas foram observadas como sendo dependentes da identidade do doador de nitroxil e da taxa de dose na qual o doador de

nitroxil foi administrado. Os valores de NOAEL determinados com base nesses marcadores de patologia microscópica para uma série de doadores de nitroxil, expressos em taxas de dose equivalentes em termos molares ($\mu\text{g/kg/min}$) a CXL-1020, são fornecidos na Tabela 8.

Tabela 8. Níveis de ausência de observação de efeito adverso (NOAEL) de doadores de nitroxil.

Composto	NOAEL (m/kg/min) (equivalente molar a CXL-1020)
<i>N</i> -hidróxi-2-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (CXL-1020)	< 3
<i>N</i> -hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)	≥ 180
<i>N</i> -hidróxi-3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (2)	≥ 180
<i>N</i> -hidroxifuran-2-sulfonamida (83)	≥ 90
<i>N</i> -hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (84)	≥ 60
<i>N</i> -hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)	≥ 180
5-Cloro- <i>N</i> -hidroxitiofeno-2-sulfonamida (86)	≥ 180

[156] Os achados apresentados na Tabela 8 de que os doadores de nitroxil com meia-vida mais longa (por exemplo, compostos de fórmulas (83), (84), (85) e (86)) possuem um perfil toxicológico substancialmente aprimorado em relação a CXL-1020. O perfil de efeitos colaterais em qualquer dose diminuiu em gravidade em função da distância da ponta do cateter, e a gravidade dos efeitos colaterais vasculares

diminuía com aumento da dose. Esses achados confirmaram uma grande margem de segurança para compostos de fórmulas compostos de fórmulas (83), (84), (85) e (86), o que pode se traduzir em um índice terapêutico substancialmente aumentado em humanos, e adequabilidade para administração intravenosa em doses e taxas de dosagem terapeuticamente eficazes.

5.5 Exemplo 6: O aumento do pH melhora o perfil toxicológico

[157] Três doadores de nitroxil (CXL-1020, composto (2) e composto (86)) foram formulados em um pH de 4 e em um pH de 6 (em um tampão de acetato de potássio) e os perfis toxicológicos das composições foram avaliados. Para amostras em um pH de 4, as composições foram preparadas por misturação de uma proporção molar 1:1 do doador de nitroxil: CAPTISOL®, liofilização da mistura e depois diluição da mistura liofilizada em D5W. Para amostras em um pH de 6, as composições foram preparadas por misturação de uma proporção molar de 1:1 do doador de nitroxil :CAPTISOL®, liofilização da mistura, e depois diluição da mistura liofilizada em D5W com 5 de mM de fosfato de potássio. Os compostos foram infundidos em uma taxa de 3 µg/kg/min. Como mostrado na **FIG. 4**, o aumento do pH do infundido de aproximadamente 4 para aproximadamente 6 melhorou a toxicologia dos três compostos.

5.6 Avaliação da estabilidade do concentrado

5.6.1 Exemplo 7: Composto de Fórmula (1)

[158] A estabilidade de concentrados líquidos do composto de fórmula (1) e CAPTISOL® foi avaliada. Três concentrações do composto de fórmula (1) foram avaliadas:

21,2 mg/ml, 50 mg/ml e 100 mg/ml. Foram preparadas amostras para as três concentrações-alvo em quatro veículos aquosos que compreendem percentagens diferentes de CAPTISOL®, como resumido na Tabela 9. As quantidades apropriadas de sólido e veículo foram combinadas e, após dissolução completa, o pH de cada amostra foi ajustado até 4,0 por adição de NaOH 1 N. As amostras foram preparadas em uma escala de 1,5 ml. As alíquotas foram armazenadas a 2°C-8°C e 25°C.

Tabela 9. Amostras preparadas para avaliação da estabilidade do concentrado de Composto de Fórmula (1).

Nº da amostra	Concentração do composto de Fórmula (1) (mg/ml)	% de CAPTISOL® (p/v)
C1	21,2	0
C2		30
C3	50	0
C4		10
C5		20
C6		30
C7	100	0
C8		10
C9		20
C10		30

[159] Depois da preparação e após 1, 3 e 7 dias de armazenamento, as amostras foram removidas de suas respectivas condições de temperatura e suas aparências visuais anotadas. As amostras foram analisadas por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo ácido fórmico 0,1% (v/v)), e o pH de cada amostra foi medido. Os resultados estão

resumidos na Tabela 10 e na Tabela 11. Os valores de recuperação são normalizados para as concentrações observadas logo após preparação do concentrado ($t = 0$). Uma recuperação completa (dentro da precisão do método) foi obtida em todas as amostras armazenadas a 2°C-8°C ao longo dos 7 dias, mas não em todas as amostras armazenadas a 25°C.

[160] De forma correspondente, a diminuição no pH e o aumento na intensidade da cor amarela foram menos pronunciados nas amostras refrigeradas do que nas amostras armazenadas em uma temperatura de 25°C. A recuperação completa foi observada após 7 dias nas amostras de 21,2 e 50 mg/ml preparadas em CAPTISOL® 30% e após 3 dias na amostra de 100 mg/ml preparada no mesmo veículo. Recuperação maior do que 90% também foi observada após três dias na amostra de 50 mg/ml preparada em CAPTISOL® 20%. A maior estabilidade foi em concentrações menores, percentagens maiores de CAPTISOL® e temperaturas menores.

Tabela 10. Aparência visual de amostras de estabilidade do concentrado.

Nº da Amostra	% (p/v)	CAPTISOL ® Composto de Fórmula (1) Concentração (mg/ml)	Temperatura de armazenamento (°C)	Aparência visual			
				t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21,2	2-8	A	A	A	A
			25		A	B	C
C2	30	21,2	2-8	A	A	A	A
			25		A	A	A
C3	0	502	2-8	B	B	B	B
				5	B	C	D
C4	10	502	2-8	B	B	B	B
				5	B	C	D
C5	20	502	2-8	B	B	B	B
				5	B	B	C
C6	30	502	2-8	B	B	B	B
				5	B	B	B
C7	0	1002	2-8	B	B	B	B

				5	C	D	D
C8	10	1002	2-8	B	B	B	B
				5	C	D	D
C9	20	1002	2-8	B	B	B	B
				5	C	D	D
C10	30	1002	2-8	B	B	B	B
				5	C	C	C

A = transparente, incolor

B = transparente, amarelo muito pálido

C = transparente, amarelo pálido

D = transparente, amarelo

Tabela 11. Resultados de análise de amostras de estabilidade do concentrado.

	% de CAPTISOL® (p/v)	Concentração De composto de Fórmula 1 (mg/ml)	Temperatura de armazenamento (°C)	Recuperação a partir de t0, %			pH			
				t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d	t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21,2	2-8	101%	100%	99%	4,03	3,41	3,03	2,81
			25	103%	82%	38%		3,50	1,73	1,29

C2	30	21,2	2-8	99%	101%	98%	4,02	3,93	3,82	3,72
			25	100%	101%	98%		3,65	3,44	3,23
C3	0	50	2-8	100%	99%	99%	4,02	3,38	3,25	3,00
			25	100%	79%	50%		2,93	1,38	1,13
C4	10	50	2-8	98%	96%	97%	4,00	3,35	3,29	3,22
			25	99%	82%	55%		3,03	1,66	1,29
C5	20	50	2-8	99%	97%	97%	4,00	3,14	3,13	3,04
			25	100%	92%	69%		2,87	2,05	1,42
C6	30	50	2-8	100%	100%	98%	3,98	3,61	3,61	3,40
			25	100%	101%	98%		3,21	2,95	2,84
C7	0	100	2-8	100%	97%	98%	3,96	2,96	2,86	2,75
			25	98%	70%	68%		2,13	1,14	1,07
C8	10	100	2-8	101%	100%	99%	4,02	2,51	2,41	2,18
			25	91%	78%	71%		1,67	1,21	1,12
C9	20	100	2-8	99%	99%	99%	3,96	3,30	3,20	3,03
			25	100%	84%	70%		2,57	1,42	1,14
C10	30	100	2-8	102%	102%	102%	3,99	3,39	3,27	3,11
			25	103%	101%	80%		2,90	2,20	1,31

5.6.2 Exemplo 8: Composto de Fórmula (2)

[161] A estabilidade ao armazenamento de um concentrado líquido do Composto de fórmula (2) (30 mg/ml) no veículo CAPTISOL® 30% (p/v) em pH 4,0, foi avaliada a 4°C e 25°C ao longo de 7 dias, com pontos do tempo após 1, 3 e 7 dias. Em cada ponto do tempo, as amostras foram avaliadas quanto à aparência visual, pH e concentração e pureza por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo ácido fórmico 0,1% (v/v)).

[162] O veículo selecionado, CAPTISOL® (30% p/v) em água com pH ajustado para 4,0, foi preparado pesando-se precisamente 30 gramas de CAPTISOL® em uma proveta de 150 ml e dissolvido com 45 ml de água. O pH foi ajustado para pH 4,0 por adição de HCl 0,1 N. Subsequentemente, o veículo foi transferido para um frasco volumétrico e levado até um volume final de 100 ml por adição de água. Após incubação em uma temperatura de cerca de 25°C por 30 minutos, o pH do veículo foi reajustado para pH 4,0 por adição de HCl 0,1 N. O veículo formou uma solução incolor, transparente.

[163] Uma solução concentrada do composto de fórmula (2) foi preparada da seguinte forma. Uma barra de agitação e 30 ml de veículo foram adicionados a uma proveta de 150 ml. Aproximadamente 1,8 g do composto de fórmula (2) foi dispensado e transferido para a proveta sob agitação baixa a média. Após 45 minutos de agitação em uma temperatura de cerca de 25°C (protegido da luz), o concentrado formou uma solução incolor, transparente com alguns grumos brancos pequenos do composto de fórmula (2) flutuando em solução. Os grumos restantes foram gentilmente quebrados usando uma

espátula. Após mais 45 minutos de agitação, o concentrado formou uma solução incolor, transparente, sem nenhum sólido visível. O concentrado foi então filtrado (0,2 µm) através de um filtro de seringa de PVDF de 0,22 µm.

[164] Para o teste em $t = 0$ h, alíquotas foram distribuídas em frascos e analisadas por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo ácido fórmico 0,1% (v/v)) e o pH da amostra foi determinado. Doze alíquotas de 1 ml do concentrado foram distribuídas em tubos de microcentrífuga para armazenamento a 4°C e 25°C. Após aproximadamente 24, 72 e 168 horas de armazenamento, duas alíquotas foram removidas de cada condição de armazenamento e avaliadas quanto à aparência visual, pH e concentração e pureza por HPLC. Todas as amostras eram soluções transparentes, incolores. O pH das amostras armazenadas a 4°C e 25°C diminuiu de 3,7 a 3,6 e 3,3, respectivamente, ao longo dos 7 dias. Ambos os veículos sustentaram o composto de fórmula (2) em uma concentração de 30 mg/ml ao longo de 7 dias, como resumido na Tabela 12. Na Tabela 12, o termo "c/c" se refere a transparente e incolor. Nenhum nível detectável do degradante conhecido (composto de fórmula (101)) foi observado.

Tabela 12. Resumo de propriedades observadas de uma solução de concentrado do Composto de Fórmula (2) durante armazenamento ao longo de 7 dias.

Condição de armazenamento	Parâmetro	Amostra	Ponto do tempo			
			0 h	24 h	72 h	168 h
4°C	Concentração, mg/ml	1	30,3	30,6	29,6	29,7
		2		30,2	29,4	29,9
	pH	1	3,71	3,70	3,66	3,58
		2		3,70	3,66	3,61
	Aparência	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	Composto degradante de Fórmula (101) observado, mg/ml	1	Não	Não	Não	Não
		2		Não	Não	Não
25°C	Concentração, mg/ml	1	30,3	30,2	29,4	29,5
		2		30,2	29,8	29,4
	pH	1	3,71	3,47	3,34	3,32
		2		3,48	3,34	3,30
	Aparência	1	c/c	c/c	c/c	c/c

		2		c/c	c/c	c/c
	Composto degradante de Fórmula (101) observado, mg/ml	1	Não	Não	Não	Não
		2		Não	Não	Não

5.7 Estabilidade de soluções de dosagem intravenosa

5.7.1 Exemplo 9: Composto de Fórmula (1) - Solução de dosagem armazenada a 25°C

[165] A estabilidade de soluções de dosagem do composto de fórmula (1) preparado a partir de um concentrado de CAPTISOL® diluído em diluentes IV disponíveis comercialmente foi avaliada a 25°C ao longo de 48 horas, com pontos de análise em 0, 8, 12, 16, 24 e 48 horas após diluição. Em função dos pontos de análise necessários, dois estudos foram executados com conjuntos separados de soluções de dosagem. O primeiro (grupo A) englobava todos os pontos do tempo, exceto aquele em 16 horas. O segundo (grupo B) envolveu a análise apenas em 0 e 16 horas. Os concentrados usados para preparar os dois conjuntos de soluções de dosagem foram preparados a partir de dois frascos separados do mesmo lote de produto farmacológico liofilizado (24 mg/ml de Composto de fórmula (1) / CAPTISOL® 30%).

Preparação do concentrado

[166] Um frasco de produto farmacológico liofilizado (24 mg/ml de Composto de fórmula (1) / CAPTISOL® 30%, pH 4) foi reconstituído com 10 ml de água de qualidade de água para injeção (WFI) para preparar cada concentrado (para grupos de solução de dosagem A e B). Os valores de pH das soluções resultantes foram medidos, e foram determinados como sendo aproximadamente 3,9 para ambos os frascos. Nenhum ajuste do pH foi realizado. Os concentrados foram diluídos e analisados por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo

ácido fórmico 0,1% (v/v)), e foi determinado que ambos continham 20-21 mg/ml do composto de fórmula (1), em vez do valor nominal de 24 mg/ml, ostensivamente devido à contribuição da API e CAPTISOL dissolvidos para o volume total da solução.

Preparação de diluente

[167] Soluções de acetato de potássio e de fosfato de potássio disponíveis comercialmente foram selecionadas para avaliação. Acetato de potássio foi obtido comercialmente, e uma solução de fosfato de potássio USP foi preparada de acordo com a bula do produto Hospira para o produto comercial. Cada solução foi diluída até 10 mM em dextrose 5% (D5W) e dextrose 2,5% (D2,5W). D5W disponível comercialmente foi diluída 2 vezes com água de qualidade WFI para produzir a solução de D2,5W. O pH de cada solução concentrada e diluída foi medido; os resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados da medição de pH de diluentes selecionados.

Diluente	Concentração	pH
Acetato	10 mM em D2,5W	6,2
	10 mM em D5W	6,0
	Inicial (2 M)	6,7
Fosfato	10 mM em D2,5W	6,8
	10 mM em D5W	6,7
	Inicial (3 M)	6,5

Preparação de solução de dosagem

[168] O concentrado de composto de fórmula (1) foi diluído volumetricamente em uma escala de 5 ml nas soluções de diluente de 10 mM para obter concentrações de 8, 1 e 0,1

mg/ml do composto de fórmula (1), como resumido na Tabela 14. Cada amostra foi preparada em duplicata. O teor de dextrose na solução de CAPTISOL 10% foi reduzido para assegurar que as soluções de dosagem fossem substancialmente isotônicas. Cada solução foi armazenada a 25°C.

Tabela 14. Preparação de soluções de dosagem para avaliação da estabilidade.

Composto de Fórmula (1) (mg/ml)	Diluyente	Fator de diluição	CAPTISOL® (% p/v)
8,0	10 mM de acetato ou fosfato em D2,5W	3	10%
1,0	10 mM de acetato ou fosfato em D5W	24	1,3%
0,1		240	0,1%

Análise da amostra

[169] As amostras foram analisadas depois da preparação e após 8, 12, 16, 24 e 48 horas de armazenamento a 25°C. A aparência visual de cada amostra foi observada, o pH foi medido, e cada amostra foi analisada por HPLC quanto à concentração e presença do degradante principal, o composto de fórmula (100).

Resultados

[170] Os resultados da avaliação de estabilidade são apresentados na Tabela 15, Tabela 16 e Tabela 17. Na Tabela 17, a presença de um pico que corresponde ao degradante (o composto de fórmula (100)) em uma amostra é representada por um "X".

[171] Os resultados foram geralmente consistentes para cada duplicata dentro de um par e entre soluções de dosagem

correspondentes preparadas nos grupos A e B. Uma diferença na recuperação foi observada entre duplicatas nos pontos do tempo de 24 e 48 horas para as amostras preparadas para conter 0,1 mg/ml do composto de fórmula (1) em fosfato.

[172] Uma recuperação completa (dentro da precisão do método de HPLC) e ausência de um pico de degradante detectável (composto de fórmula (100)) foram mantidas ao longo de 48 horas para as amostras preparadas até 8 mg/ml do composto de fórmula (1) em diluentes à base de acetato e de fosfato. Essas amostras realmente continham aproximadamente 7 mg/ml do composto de fórmula (1), consistente com a concentração de 20-21 mg/ml de composto de fórmula (1) no concentrado. Em ambos os diluentes, a estabilidade foi superior nas amostras preparadas até 8 mg/ml de composto de fórmula (1) do que nas amostras preparadas até concentrações menores. Sem se prender a uma teoria, a melhor estabilidade dessas amostras comparadas com aquelas preparadas até concentrações menores do composto de fórmula (1) pode ser atribuída à maior concentração de CAPTISOL® (10% nas soluções diluídas).

[173] Todas as amostras permaneceram transparentes e incolores ao longo das 48 horas de armazenamento. O pH de todas as amostras diminuiu ao longo do tempo. O degradante conhecido (composto de fórmula (100)) foi observado após preparação (em t₀) em todas as amostras preparadas para conter 0,1 mg/ml do composto de fórmula (1) e em todos os pontos do tempo subsequentes em todas as amostras preparadas para conter 0,1 mg/ml e 1 mg/ml do composto de fórmula (1).

[174] Em geral, a estabilidade diminuía com diminuição

da concentração do composto de fórmula (1). Sem se prender a uma teoria, a estabilidade diminuída era provavelmente consequência do percentual menor de CAPTISOL® nas soluções de dosagem. A extensão inicial de degradação (até 16 horas) foi similar nas amostras preparadas para conter 0,1 mg/ml do composto de fórmula (1) nos diluentes à base de acetato e de fosfato. No entanto, a estabilidade das amostras preparadas para conter 1 mg/ml demonstrou estabilidade significativamente melhor em acetato do que em fosfato.

Tabela 15. Resultados da avaliação da estabilidade da solução de dosagem a 25°C, percentual de recuperação.

Solução de dosagem	Duplicata	Diluyente	Composto de Fórmula (1) mg/ml	Composto de Fórmula (1) mg/ml		Recuperação a partir de t0				
				t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	10 mM de acetato em D2,5W	8,0	6,94	7,06	101%	102%	101%	102%	101%
	b			6,95	7,06	101%	102%	101%	102%	103%
2	a	10 mM de acetato em D5W	1,0	0,86	0,85	97%	97%	97%	94%	92%
	b			0,87	0,84	98%	98%	98%	96%	95%
3	a	10 mM de acetato em D5W	0,1	0,10	0,09	81%	78%	66%	67%	55%
	b			0,10	0,09	80%	75%	68%	63%	51%
4	a	10 mM de fosfato em D2,5W	8,0	6,98	6,79	98%	99%	102%	99%	100%
	b			7,00	6,93	99%	94%	100%	100%	100%

5	a	10 mM de fosfato em D5W	1,0	0,87	0,85	89%	86%	86%	78%	71%
	b			0,88	0,85	90%	83%	82%	79%	72%
6	a	10 mM de fosfato em D5W	0,1	0,10	0,10	83%	78%	72%	62%	41%
	b			0,10	0,10	79%	72%	68%	50%	32%

Tabela 16. Resultados da avaliação da estabilidade da solução de dosagem a 25°C, pH.

Solução de dosagem	Duplicata	Diluyente	Composto de Fórmula (1) mg/ml	pH						
				t0 (grupo A)	t0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	10 mM de acetato em D2,5W	8,0	5,6	5,5	5,4	5,4	5,4	5,4	5,3
	b			5,6	5,5	5,5	5,4	5,4	5,3	5,3
2	a	10 mM de acetato em D5W	1,0	5,7	5,7	5,6	5,7	5,5	5,5	5,3
	b			5,9	5,7	5,7	5,8	5,5	5,5	5,4
3	a	10 mM de acetato em D5W	0,1	6,1	5,9	5,9	5,9	5,4	5,7	5,7
	b			5,8	5,9	5,9	5,9	5,3	5,7	5,5
	a	10 mM de	8,0	6,3	6,1	5,9	5,9	5,6	5,5	5,0

	4b	fosfato em D2,5W		6,3	6,2	5,9	5,8	5,6	5,5	4,7
5	a	10 mM de	1,0	6,5	6,6	6,3	6,4	6,2	6,1	5,8
	b	fosfato em D5W		6,6	6,5	6,3	6,4	6,1	6,3	6,0
6	a	10 mM de	0,1	6,8	6,7	6,6	6,6	6,3	6,5	6,4
	b	fosfato em D5W		6,8	6,8	6,5	6,5	6,2	6,5	6,4

Tabela 17. Resultados da avaliação da estabilidade da solução de dosagem a 25°C - Medição da aparência do Composto de Fórmula (100).

Solução de dosagem	Duplicata	Diluyente	Composto de Fórmula (1) mg/ml	Composto de Fórmula (100)						
				T0 (grupo A)	T0 (grupo B)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	10 mM de	8,0							
	b	acetato em D2,5W								
2	a	10 mM	1,0			X	X	X	X	X
	b	de acetato em D5W				X	X	X	X	X
3	a	10 mM de	0,1	X	X	X	X	X	X	X

	b	acetato em D5W		X	X	X	X	X	X	X
4	a	10 mM de	8,0							
	b	fosfato em D2,5W								
5	a	10 mM de	1,0			X	X	X	X	X
	b	fosfato em D5W				X	X	X	X	X
6	a	10 mM de	0,1	X	X	X	X	X	X	X
	b	fosfato em D5W		X	X	X	X	X	X	X

5.7.2 Exemplo 10: Composto de Fórmula (1) - Solução de dosagem armazenada a 2°C-8°C, seguido por armazenamento aa 25°C

[175] A estabilidade de soluções de dosagem do composto de fórmula (1) preparado a partir de um concentrado de CAPTISOL® diluído em diluentes disponíveis comercialmente IV foi avaliada como descrito no Exemplo 9. As soluções foram avaliadas a 2°C-8°C ao longo de 24 horas, seguido por armazenamento a 25°C ao longo de 48 horas. Como mostrado na Tabela 18, recuperações do composto de fórmula (1) foram geralmente maiores do que para as amostras correspondentes armazenadas a 25°C para todas as soluções de dosagem (veja a Tabela 16 do exemplo prévio), sugerindo estabilidade aumentada para soluções de dosagem preparadas e armazenadas a 2°C-8°C antes do armazenamento em uma temperatura de 25°C.

Tabela 18. Resultados da avaliação da estabilidade da solução de dosagem a 2°C-8°C e 25°C, percentual de recuperação.

Amostra	Diluyente	Composto de Fórmula ml	Composto de Fórmula (1) mg/ml		Recuperação a partir de t0						
			T0 (grupo A)	T0 (grupo B)	24 h (A)	24 h (B)	32 h (A)	36 h (A)	40 h (B)	48 h (A)	72 h (A)
			2-8°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C	8 h a 25°C	12 h a 25°C	16 h a 25°C	24 h a 25°C	48 h a 25°C
1	10 mM de acetato em D2,5W	8,0	7,13	6,91	99%	103%	101%	99%	103%	97%	99%
2	10 mM de acetato em D5W	1,0	0,89	0,89	99%	100%	98%	98%	93%	95%	92%
3	10 mM de acetato em D5W	0,1	0,10	0,10	97%	97%	92%	89%	67%	82%	73%
4	10 mM de	8,0	7,18	7,08	100%	102%	99%	99%	100%	97%	97%

	fosfato em D2,5W										
5	10 mM de fosfato em D5W	1,0	0,89	0,88	99%	101%	95%	93%	90%	87%	81%
6	10 mM de fosfato em D5W	0,1	0,11	0,10	97%	97%	89%	86%	76%	76%	63%

5.7.3 Exemplo 11: Composto de Fórmula (2) - Solução de dosagem armazenada a 25°C

[176] Uma série de soluções de dosagem do composto de fórmula (2) para administração IV foi avaliada. O concentrado selecionado do composto de fórmula (2), preparado a 30 mg/ml em um veículo de CAPTISOL® 30% em pH 4,0, foi avaliado em concentrações baixas, médias e altas (0,1, 1 e 5 mg/ml, respectivamente) após diluição em várias soluções de dosagem. Para diluição do composto de fórmula (2) até 0,1 e 1 mg/ml, três soluções de dosagem foram avaliadas; 1) D5W, 2) D5W com 5 mM de fosfato de K (pH = 6), e 3) D5W com 20 mM de fosfato de K (pH = 6). Para manter a iso-osmolalidade para diluições do composto de fórmula (2) até 5 mg/ml, a concentração de dextrose nas soluções de dosagem foi reduzida para 2,5% (p/v). Dessa forma, as soluções de dosagem avaliadas foram; (1) D2,5W, (2) D2,5W com 5 mM de fosfato de K (pH = 6), e (3) D2,5W com 20 mM de fosfato de K (pH = 6).

[177] As soluções de dosagem potenciais foram avaliadas quanto à aparência visual, pH, osmolalidade e concentração e pureza por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo ácido fórmico 0,1% (v/v)) após aproximadamente 0, 16, 24, e 48 horas de armazenamento a 25°C. Todas as amostras eram soluções transparentes, incolores, com uma única exceção de 5 mg/ml do composto de fórmula (2) em D2,5W com 5 mM de fosfato, que tinha uma aparência transparente, de cor amarelo clara, após 48 horas a 25°C. Todas as soluções eram iso-osmóticas (290 +/- 50 mOsm/kg) - com a única exceção de 1 mg/ml do

composto de fórmula (2) em D5W com 20 mM de fosfato, que tinha uma osmolalidade de aproximadamente 350 mOsm/kg. Além disso, com exceção de 5 mg/ml do composto de fórmula (2) em D2,5W com 5 mM de fosfato, todas as outras soluções de dosagem sustentaram o composto de fórmula (2) nas concentrações-alvo de 0,1, 1 e 5 mg/ml ao longo de 48 horas. Além disso, o degradante conhecido, o composto de fórmula (101), formado por liberação do grupo HNO ativo, foi observado após 16 horas a 25°C em pequenas quantidades por HPLC nas soluções de dosagem que contêm tampão fosfato. A quantidade observada do composto de fórmula (101) foi na ordem do limite de detecção do método.

[178] A estabilidade de 5 mg/ml do composto de fórmula (2) soluções de dosagem foi ainda avaliada em função do pH e tampão. Uma solução concentrada do composto de fórmula (2), preparada a 30 mg/ml em um veículo de CAPTISOL® 30% em pH 4,0, foi diluída até 5 mg/ml em quatro soluções de dosagem potenciais. As quatro soluções de dosagem foram avaliadas: 1) D2,5W, 5 mM de fosfato de K (pH = 6,0), 2) D2,5W com 5 mM de citrato de K (pH = 6,0), 3) D2,5W, 5 mM de citrato de K (pH = 5,0), e 4) D2,5W, 5 mM de acetato de K (pH = 5,0). Todas as soluções de dosagem do composto de fórmula (2) eram iso-osmóticas (290 +/- 50 mOsm/kg). Após aproximadamente 24 e 48 horas de armazenamento a 25°C, as soluções de dosagem foram avaliadas quanto à aparência visual, pH e concentração e pureza por HPLC. As soluções de dosagem não fosfato eram transparentes, incolores e sustentaram o composto de fórmula (2) na concentração-alvo de 5 mg/ml ao longo de 48 horas; embora consistente com a avaliação da solução de dosagem, a solução de dosagem de 5

mg/ml de composto de fórmula (2) em D2,5W com 5 mM de fosfato (pH 6,0) era transparente, de aparência amarelo clara, com apenas 60% de recuperação do composto de fórmula (2) após 48 horas. Além disso, o degradante conhecido, o composto de fórmula (101), foi observado em pequenas quantidades por HPLC em todas as amostras, exceto 5 mg/ml do composto de fórmula (2) em D2,5W, 5 mM de citrato (pH 5,0).

[179] Após 7 dias de armazenamento a 25°C, as soluções de dosagem não fosfato ainda eram transparentes e incolores na aparência. O menor aumento na acidez ao longo dos 7 dias foi medido para os 5 mg/ml do composto de fórmula (2) em solução de dosagem de D2,5W, 5 mM de citrato pH 6,0, enquanto a solução de dosagem de D2,5W, 5 mM de citrato pH 5,0 teve a menor alteração no pH ao longo das 24-48 h iniciais. Além disso, após 14 dias de armazenamento a 25°C, as amostras com solução de dosagem contendo 5 mM de citrato pH 6,0 ainda eram soluções transparentes, incolores, enquanto as soluções de dosagem que contêm 5 mM de citrato ou 5 mM de acetato em pH 5,0 eram soluções amarelas, transparentes. Os resultados estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Recuperação do Composto de Fórmula (2) de soluções de dosagem de 5 mg/ml.

Solução de dosagem	Amostra	Ponto do tempo		
		0 h	24 h	48 h
(1) D2,5W, 5 mM de fosfato, pH 6,0	1	101%	100%	60,7%
	2	100%	100%	62,8%
(2) D2,5W, 5 mM de citrato, pH 6,0	1	101%	98,6%	96,7%
	2	101%	98,8%	96,5%
(3) D2,5W, 5 mM de	1	101%	100%	99,1%

citrato, pH 5,0	2	100%	102%	99,3%
(4) D2,5W, 5 mM de acetato, pH 5,0	1	95,6%	95,4%	95,4%
	2	96,0%	96,8%	94,8%

5.8 Exemplo 12: Avaliação de proporções de CAPTISOL®/doadores de nitroxil

[180] O composto de fórmula (1) foi escolhido como um doador de nitroxil modelo. Uma avaliação da estabilidade foi realizada com soluções de concentrado contendo proporções molares de CAPTISOL® (MW 2163 g/mol) para o composto de fórmula (1) (MW 177,18 g/mol) selecionado com base em estudos de toxicologia projetados. Os concentrados avaliados estão resumidos na Tabela 20. Amostras de concentrado foram preparadas por combinação das quantidades apropriadas de sólido e veículo e, após dissolução completa, o pH de cada amostra foi ajustado até 4,0 por adição de NaOH 1 N. As amostras foram preparadas em uma escala de 1,8 ml. Alíquotas de cada solução foram armazenadas a 25°C.

Tabela 20. Resumo de amostras de concentrado avaliadas.

Nº da amostra	% de CAPTISOL® (p/v)	Composto de Fórmula (1), mg/ml	pH-alvo	Proporção molar, CAPTISOL®/Composto de Fórmula (1)
C1	10%	40	4,0	0,20
C12	20%	40	4,0	0,41
C13	30%	40	4,0	0,61

[181] Cada solução de concentrado foi adicionalmente diluída em diluentes IV até as maiores e menores concentrações que espera sejam administradas durante estudos de toxicologia (8 mg/ml e 0,02 mg/ml do composto de

fórmula (1), respectivamente). As soluções de dosagem avaliadas estão resumidas na Tabela 21. Os veículos foram selecionados para produzir formulações administráveis aproximadamente isso-osmóticas com o sangue humano (cerca de 290 mOsm/kg de água). As diluições foram realizadas volumetricamente, em uma escala de 5 ml para as amostras de concentração maior e em uma escala de 25 ml para as amostras de concentração menor. Alíquotas de cada solução foram armazenadas a 25°C.

Tabela 21. Resumo de soluções de dosagem avaliadas.

Nº da amostra	Nº do concentrado	Veículo	Composto de Fórmula (1), mg/ml	Fator de diluição	% final de CAPTISOL (cerca de p/v)
D7	C11	D5W	8	5	2%
D8	C12	D5W	8	5	4%
D9	C13	D2,5W	8	5	6%
D10	C11	D5W	0,02	2000	0,005%
D11	C12	D5W	0,02	2000	0,010%
D12	C13	D5W	0,02	2000	0,015%

[182] Após preparação (t₀) e após 1 dia (24 horas) e 2 dias (48 horas) de armazenamento, as amostras foram removidas do armazenamento e suas aparências visuais anotadas. Todas as amostras de concentrado permaneceram transparentes e amarelo pálido ao longo das 48 horas. As soluções de dosagem D7-D9 estavam transparentes e muito pálidas em cada ponto do tempo e as soluções de dosagem D10-D12 permaneciam transparentes e incolores. Em cada ponto do tempo, as amostras foram analisadas por HPLC (Coluna XBridge Phenil (Waters); detector de absorbância UV

a 272 nm; fase móvel - um gradiente em etapas de acetonitrila aquosa contendo ácido fórmico 0,1% (v/v)). Os resultados da análise por HPLC dos concentrados estão resumidos na Tabela 22. Os resultados da análise por HPLC das soluções de dosagem estão resumidos na Tabela 23. Uma recuperação completa (dentro da precisão do método) foi obtida ao longo de 48 horas em todos os concentrados e soluções de dosagem. O produto de degradação principal do composto de fórmula (1) (ou seja, o composto de fórmula (100)) foi observado em concentrações baixas nas soluções de dosagem preparadas até 0,02 mg/ml. A concentração de degradante não aumentou ao longo do tempo e não afetou a recuperação do composto de fórmula (1).

Tabela 22. Resultados de análise por HPLC de amostras de concentrado.

Nº da amostra	% de CAPTISOL® (p/v)	Composto de fórmula (1), mg/ml			Recuperação a partir de t0, %	
		t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
C11	10	39,4	39,9	38,2	101%	97%
C12	20	40,9	39,9	40,6	97%	99%
C13	30	40,6	40,2	40,1	99%	99%

Tabela 23. Resultados de análise por HPLC de soluções de dosagem.

Nº da amostra	Nº do concentr.	Concentração de composto de Fórmula mg/ml	Composto de Fórmula (1), mg/ml			Recuperação a partir de t0, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D7	C11	8,00	7,96	8,07	7,99	101%	100%
D8	C12	8,00	8,06	8,06	7,85	100%	97%

D9	C13	8,00	8,20	8,17	8,06	100%	98%
D10	C11	0,02	0,018	0,019	0,019	106%	105%
D11	C12	0,02	0,020	0,020	0,020	100%	100%
D12	C13	0,02	0,019	0,021	0,020	108%	105%

5.9 Síntese de Compostos

[183] Os compostos aqui revelados podem ser feitos de acordo com os métodos revelados abaixo ou por procedimentos conhecidos na técnica. Materiais de partida para as reações podem estar disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos ou modificações óbvias destes. Por exemplo, alguns dos materiais de partida estão disponíveis por fornecedores comerciais como, por exemplo, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Outros podem ser preparados por procedimentos ou modificações óbvias destes revelados em textos de referência padronizados como, por exemplo, "March's Advanced Organic Chemistry" (John Wiley e Sons) e "Larock's Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers).

Exemplo 13: Preparação de N-hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida (1)

[184] A uma solução de hidroxilamina (0,92 ml de uma solução aquosa 50%; 13,8 mmol) em THF (6 ml) e água (2 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 5-metilfuran-2-sulfonila (1 g, 5,5 mmol) como uma solução em THF (6 ml) gota a gota de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 5 minutos, e depois TLC (hexano:acetato de etila 1:1 (H:EA)) mostrou consumo

substancialmente completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída duas vezes com 50 ml de diclorometano (DCM) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado com a coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc, seguido por trituração com heptano para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (0,59 g, 61% de rendimento). LC-MS t_R = 0,91 min; ^1H -RNM (DMSO, 500 MHz) δ ppm 9,82 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,64 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,4 Hz), 2,36 (3H, s).

Exemplo 14: Preparação de *N*-hidróxi-3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (2)

Cloreto de 3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonila

[185] O cloreto de 3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonila intermediário foi sintetizado de acordo com os métodos revelados em Park e cols., *J. Med. Chem.* 51 (21): 6.902-6.915 (2008). Especificamente, metil sulfonil benzeno (110 g, 0,7 mol) foi aquecido por 18 horas a 90°C em ácido clorossulfônico (450 ml, 6,7 mol), e depois foi permitido que a mistura de reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 21°C antes de ser lentamente derramada em gelo picado. A lama resultante foi extraída duas vezes em EtOAc (2 litros para cada extração). As porções orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (50 ml), antes de serem secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila intermediário como um sólido esbranquiçado (125 g, 75% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,61 (1H, t, J =

1,7 Hz), 8,35-8,31 (2H, m), 7,90 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,15 (3H, s).

***N*-hidróxi-3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida**

[186] A uma solução de hidroxilamina aquosa (16 ml de uma solução aquosa 50%, 245 mmol) em THF (150 ml) e água (25 ml) resfriada até -5°C foi adicionado lentamente cloreto de 3-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonila (25 g, 98 mmol), enquanto se mantinha uma temperatura de reação de menos do que 10°C . A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com DCM (250 ml), a porção orgânica foi separada e lavada duas vezes com 50 ml de água. Os extratos aquosos foram combinados e lavados novamente duas vezes com DCM (250 ml para cada lavagem). Todas as porções orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido bege. A trituração foi realizada usando heptanos/EtOAc (1:1; v/v) para fornecer o composto do título como um sólido bege (14 g, 56% de rendimento). LC-MS $t_R = 0,90$ min; Espectroscopia de massa de alta resolução (HRMS): teórica ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$) = 249,9844, medida = 249,9833; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,85 (2H, q, $J = 3,3$ Hz), 8,31 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,28 (1H, dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz), 8,14-8,19 (1H, m), 7,93 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,32 (3H, s).

Exemplo 15: Preparação de *N*-hidróxi-5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (3)

[187] A uma solução de hidroxilamina (0,45 ml de uma solução aquosa 50%; 13,7 mmol) em THF (6 ml) e água (1 ml)

resfriada até 0°C foi adicionado cloreto 5-metil-1,2-oxazol-4-sulfonila (1,0 g, 5,5 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 10 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. a reação foi diluída com DCM (50 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,45 g, 46% de rendimento). LC-MS t_R = 0,66 min; HRMS: teórica ($C_4H_6N_2O_4S$) = 176,997, medida = 176,9972; 1H -RNM (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,83 (1H, s), 9,68 (1H, br. s), 8,77 (1H, s), 2,64 (3H, s).

Exemplo 16: Preparação de N-hidróxi-1-benzofuran-7-sulfonamida (4)

[188] A uma solução de hidroxilamina (0,76 ml de uma solução aquosa 50%; 11,5 mmol) em THF (12 ml) e água (2 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 1-benzofuran-7-sulfonila (1 g, 4,6 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 10 minutos, e depois TLC (heptano/EtOAc) mostrou consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (25 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A trituração com heptano forneceu o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,63 g, 64% de rendimento). LC-MS t_R = 1,32; 1H -RNM (500 MHz, $DMSO$) δ 9,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,66 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,72 (1H, d,

$J = 7,7 \text{ Hz}$), 7,45 (1H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 7,14 (1H, d, $J = 2,2 \text{ Hz}$).

Exemplo 17: Preparação de 4-(hidroxissulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (5)

***N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida**

[189] Uma solução de propan-2-amina (9,7 ml, 112,6 mmol) em DCM (150 ml) foi resfriada a 0°C com agitação sob nitrogênio. Cloreto de tiofeno-2-carbonila (11,0 ml, 102,3 mmol) foi adicionado gota a gota e depois etil diisopropilamina (19,5 ml, 112,6 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer até uma temperatura de cerca de 21°C e a agitação foi continuada por 18 horas, quando então a mistura de reação foi adicionalmente diluída com DCM (100 ml) e lavada com solução de 1 M de HCl (2 x 50 ml), água (1 x 50 ml), solução de NaHCO₃ saturado (1 x 25 ml) e salmoura (2 x 25 ml) antes da camada orgânica ser seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer *N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida como um sólido branco (18,1 g, 99,2% de rendimento). LC-MS $t_R = 1,43 \text{ min}$; ¹H-RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,54-7,46 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 7,04 (1H, t, $J = 4,3 \text{ Hz}$), 6,00 (1H, br s), 4,31-4,16 (1H, m, $J = 6,6 \text{ Hz}$), 1,24 (6H, d, $J = 6,7 \text{ Hz}$).

Cloreto 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-3-sulfonila

[190] Uma solução de *N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (17,3 g, 102,3 mmol) em ácido clorossulfônico (68,1 ml, 1023,2 mmol) foi aquecida a 100°C por 2 horas, e depois foi permitido que a solução resfriasse até uma temperatura de cerca de 21°C e foi cuidadosamente derramada sobre gelo (500 ml). A solução aquosa foi extraída em DCM

(2 x 250 ml) e as porções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como uma mistura com cloreto de 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-2-sulfonila que foi separada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc para fornecer o produto como um sólido branco (9,9 g, 36,1% de rendimento). LC-MS t_R = 1,85 min; ^1H -RNM (250 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 8,33 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,27 (1H, qd, J = 6,6, 14,4 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz).

4-(Hidroxissulfamoil)-N-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida

[191] A uma solução de hidroxilamina (6,1 ml de uma solução aquosa 50%; 95,3 mmol) em THF (30 ml) e água (10 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-3-sulfonila (9,9 g, 36,9 mmol) como uma solução em THF (30 ml) gota a gota de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 10 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (100 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (50 ml). A camada aquosa foi extraída novamente com DCM (2 x 50 ml) e EtOAc (50 ml). Todas as porções orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A trituração com heptanos/EtOAc forneceu o composto do título como um sólido branco (6,4 g, 65,4% de rendimento). LC-MS t_R = 1,22 min; HRMS: teórica ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$) = 263,0160, medida = 263,0164; ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,59 (1H, d, J = 3,2 Hz),

8,61 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,92-4,16 (1H, m), 1,15 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

Exemplo 18: Preparação de cloreto de *N*-hidróxi-1-benzofuran-3-sulfonamida (6)

1-benzofuran-3-sulfonila

[192] Cloreto de 1-benzofuran-3-sulfonila foi sintetizado de acordo com os métodos revelados em Park e cols., *Bioorg. Med. Chem. Letters* 18(14): 3.844-3.847 (2008). Benzofurano (4,2 g, 35,6 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de sulfurila (4,9 ml, 60,4 mmol) em DMF (13 ml) a 0°C e a reação foi aquecida a 85°C por 3 horas. Após o término substancial da reação, como determinado por TLC (heptanos/EtOAc), a reação foi resfriada até uma temperatura de cerca de 21°C e derramada sobre gelo. O produto foi extraído em EtOAc (2 x 50 ml) e seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc para fornecer o cloreto de sulfonila como um óleo amarelo (0,27 g, 3,5% de rendimento). LC-MS $t_R = 2,06$ min; ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 (1H, s), 7,68-7,81 (1H, m), 7,54 (1H, dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz), 7,17-7,38 (2H, m).

***N*-hidróxi-1-benzofuran-3-sulfonamida**

[193] A uma solução de hidroxilamina (0,1 ml de uma solução aquosa 50%; 3,0 mmol) em THF (1,25 ml) e água (0,25 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 1-benzofuran-3-sulfonila (0,26 g, 1,2 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 10 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo

completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (10 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (5 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc, seguido por trituração com heptanos/DCM para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (0,03 g, 12% de rendimento). LC-MS t_R = 1,45; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,75 (2H, s), 8,68 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,57 (2H, m).

Exemplo 19: Preparação de *N*-hidróxi-5-metil-2-(trifluormetil)furan-3-sulfonamida (7)

[194] A uma solução de hidroxilamina (0,66 ml de uma solução aquosa 50%; 10,1 mmol) em THF (6 ml) e água (1 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 5-metil-2-(trifluormetil)furan-3-sulfonila (1 g, 4,0 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 5 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (25 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi triturado com heptano para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,7 g, 71% de rendimento). LC-MS t_R = 1,64 min; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,81 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,37 (1H, s), 2,60 (3H, s).

Exemplo 20: Preparação de *N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonamida (8)

Cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonila e cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila

[195] Uma solução de 2-metanossulfoniltiofeno (1,0 g, 6,2 mmol) em ácido clorossulfônico (2,9 ml, 43,2 mmol) foi aquecida a 90°C por 1 hora, e depois foi permitido que a solução resfriasse até uma temperatura de cerca de 21°C e foi cuidadosamente derramada sobre gelo (20 ml). A solução aquosa foi extraída em DCM (2 x 25 ml). As porções orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila como uma mistura com cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila. A mistura foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc que separou apenas parcialmente os dois isômeros e o cloreto de sulfonila foi levado à etapa seguinte (0,5 g, 31% de rendimento como uma mistura 85:15 com o outro isômero). LC-MS t_R = 1,67 min; ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,36 (3H, s).

N-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonamida

[196] A uma solução de hidroxilamina (0,3 ml de uma solução aquosa 50%; 4,8 mmol) em THF (6 ml) e água (1 ml) resfriada até 0°C foi adicionada uma mistura de cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonila e cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila (85:15 por LC-MS) (0,5 g, 1,9 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 5 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (10 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (5 ml). A porção

orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado por HPLC preparativa neutra de fase reversa para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,07 g, 14% de rendimento). LC-MS t_R = 0,94; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,85 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 1,4 Hz), 3,46 (3H, s).

Exemplo 21: 1-Acetil-5-bromo-*N*-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (9) 1-(5-bromo-2,3-diidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona

[197] A uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-indol (1,5 g, 7,5 mmol) em ácido acético (12 ml) foi adicionado cloreto de acetila (3,57 g, 45,4 mmol). A reação foi aquecida a 90°C até que o consumo do material de partida fosse substancialmente completo (aproximadamente 1 h) e os solventes removidos sob pressão reduzida. A porção orgânica foi diluída em acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido marrom (1,76 g, 99,99% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,96 (1H, d, 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, 0,8 Hz), 7,30 (1H, dd, 8,5, 2,0 Hz), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,14 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

Cloreto de 1-acetil-5-bromo-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila

[198] 1-(5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (1,2 g, 5,0 mmol) e ácido clorossulfônico (3,5 g, 30 mmol) foram aquecidos em um tubo lacrado até 80°C por 18 horas. A

reação foi extinta por derramamento sobre gelo e o sólido resultante foi filtrado e seco sob pressão reduzida, e depois cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptano/acetato de etila 40% para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,95 g, 56% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,60 (1H, s), 7,37 (1H, s), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,11 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

1-Acetil-5-bromo-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida

[199] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,6 ml, 3,7 mmol, 50% aquosa), em THF (2,5 ml) e água (0,5 ml) a -10°C foi adicionado cloreto de 1-acetil-5-bromo-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila (0,5 g, 1,48 mmol) em porções mantendo uma temperatura interna de -5°C. A agitação foi continuada em temperatura baixa até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS. Éter dietílico foi adicionado e a reação foi lavada com uma solução de ácido cítrico 10%. Os orgânicos foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 1-acetil-5-bromo-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida como um sólido esbranquiçado (0,32 g, 66% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,44-9,76 (2H, m), 8,72 (1H, s), 7,68 (1H, s), 4,16 (2H, t, 8,6 Hz), 3,22 (2H, t, 8,8 Hz), 2,17 (3H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 332,9545; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 332,9553.

Exemplo 22: 2-Cloro-N-hidróxi-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida (10)

2-Cloro-5-(hidroximetil)anilina

[200] A uma solução de 1-cloro-4-(hidroximetil)-2-

nitrobenzeno (4,5 g, 24 mmol) em EtOH (23 ml) e água (4,5 ml) foram adicionados ferro (3,45 g, 84 mmol) e HCl (9 gotas). A reação foi aquecida a 85°C por 4 horas. A mistura de reação resfriada foi filtrada através de CELITE, lavada com EtOAc e concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na etapa seguinte (3,5 g, 95% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,09 (1H, d, 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, 8,1, 1,9 Hz), 5,10 (1H, t, 5,7 Hz), 4,34 (2H, d, 5,8 Hz).

Cloreto de 2-cloro-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonila

[201] A uma solução de 2-cloro-5-(hidroximetil)anilina (0,5 g, 3,1 mmol) em ácido acético (3,2 ml) e HCl (0,8 ml) resfriada até 0°C foi adicionado nitrito de sódio (0,24 g, 3,5 mmol) em porções, mantendo uma temperatura interna <5°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. Simultaneamente, CuCl₂·H₂O (0,5 g, 3,1 mmol) foi suspenso em AcOH:água (3,2 ml:1,6 ml) a 0°C e agitado a 0°C até que todo CuCl₂ estivesse em solução. Gás SO₂ foi condensado em um frasco a -78°C por meio do auxílio de um dedo gelado e o composto diazo e solução de CuCl₂ adicionados e a reação aquecida até 0°C. Foi permitido que a reação se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C ao longo de 2 horas. A reação foi extinta por adição a gelo e extraída em DCM (2 x 10 ml). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. O cloreto de sulfonila foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com DCM para fornecer o cloreto de sulfonila como um óleo amarelo (0,2 g, 26% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,14 (1H, d, 1,2 Hz), 7,41-7,83 (2H,

m), 4,79 (2H, s).

2-Cloro-*N*-hidróxi-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida

[202] A uma solução de hidroxilamina (0,45 ml de uma solução aquosa 50%; 15,5 mmol) em tetrahidrofurano (5 ml) e água (1 ml) resfriada até -5°C foi adicionado cloreto de 2-cloro-5-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonila (1,25 g, 5,1 mmol) como uma solução em tetrahidrofurano (2,5 ml) gota a gota de modo a manter a temperatura abaixo de 0°C. A reação foi agitada até que TLC indicasse consumo substancialmente completo do material de partida (aproximadamente 30 minutos). A reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e a porção orgânica foi lavada com água (1 ml) antes de ser separada e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A trituração com *n*-pentano forneceu a *N*-hidróxi-5-metilfuran-2-sulfonamida como um sólido esbranquiçado (0,37 g, 30% de rendimento). ¹H-RNM (300 MHz, DMSO) δ 9,74 (2H, q, 3,0 Hz), 7,98 (1H, d, 1,4 Hz), 7,60 (2H, dt, 8,2, 5,0 Hz), 5,51 (1H, s), 4,57 (2H, s).

Exemplo 23: 1-acetil-5-cloro-*N*-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (11)

1-(5-Cloro-2,3-diidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona

[203] A uma solução de 5-cloro-2,3-diidro-1H-indol (6,0 g, 39 mmol) em ácido acético (60 ml) foi adicionado cloreto de acetila (18,4 g, 23 mmol). A reação foi aquecida a 80°C até que o consumo do material de partida fosse substancialmente completo (aproximadamente 1 h) e os solventes removidos sob pressão reduzida. A porção orgânica foi diluída em acetato de etila (200 ml) e lavada com solução de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml). Os orgânicos

combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 1-(5-cloro-2,3-diidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona como um sólido marrom (7,1 g, 93% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (1H, d, 8,6 Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (12H, dd, 8,6, 2,0 Hz), 4,10 (2H, t, 8,6 Hz), 3,13 (2H, t, 8,6 Hz), 2,14 (3H, s).

Cloreto de 1-acetil-5-cloro-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila

[204] 1-(5-Cloro-2,3-diidro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (7g, 36 mmol) e ácido clorossulfônico (16,68 g, 143 mmol) foram aquecidos até 70°C por 18 horas. A reação foi extinta por adição a gelo e o sólido resultante obtido foi extraído em acetato de etila (250 ml). A solução resultante foi lavada com água (2 x 100 ml) e a porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de acetil-5-cloro-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano 40-50% para fornecer cloreto de 1-acetil-5-cloro-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila como um sólido esbranquiçado (7,2 g, 68,4% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (1H, s), 7,19 (1H, s), 4,09 (2H, t, 8,6 Hz), 3,10 (2H, t, 8,5 Hz), 2,14 (3H, s).

1-acetil-5-cloro-N-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida

[205] A uma solução de hidroxilamina (1,8 ml de uma solução aquosa 50%; 61,1 mmol) em tetrahidrofurano (40 ml) e água (5 ml) resfriada até -5°C foi adicionado cloreto de 1-acetil-5-cloro-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila (4,0 g, 13,6 mmol) como uma solução em tetrahidrofurano (10 ml)

gota a gota de modo a manter a temperatura abaixo de 0°C. A reação foi agitada por 30 minutos, e TLC indicou consumo substancialmente completo do material de partida. A reação foi diluída com água (5 ml) e o sólido resultante coletado sob vácuo e lavado ainda com água (2 x 10 ml) antes de secagem sob vácuo para fornecer 1-acetil-5-cloro-*N*-hidróxi-2,3-diidro-1*H*-indol-6-sulfonamida como um sólido branco (3,0 g, 76% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 9,65 (1*H*, s), 9,55 (1*H*, s), 8,72 (1*H*, s), 7,68 (1*H*, s), 4,15 (2*H*, t, 8,6 Hz), 3,22 (2*H*, t, 8,5 Hz), 2,17 (3*H*, s); [M-H]⁻ previsto = 289,005; [M-H]⁻ observado = 289,0059.

Exemplo 24: 4,5-Dicloro-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (12)

[206] A uma solução de hidroxilamina (0,655 ml de uma solução aquosa 50%; 10,0 mmol) em tetrahidrofurano (6 ml) e água (1 ml) resfriada até -5°C foi adicionado cloreto de 4,5-diclorotiofeno-2-sulfonila (1,0 g, 4,0 mmol) como uma solução em tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota de modo a manter a temperatura abaixo de 0°C. A reação foi agitada até que TLC indicasse consumo substancialmente completo do material de partida (aproximadamente 10 minutos). A reação foi diluída com éter dietílico (20 ml) e a porção orgânica foi lavada com solução de ácido cítrico (2 x 1 ml) antes de ser separada e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A trituração com éter dietílico/heptano forneceu 4,5-dicloro-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida como um sólido branco (0,35 g, 38% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (1*H*, d 2,9 Hz), 10,00 (1*H*, d, 2,7 Hz), 7,73 (1*H*, s); [M-H]⁻ previsto = 245,8853; [M-H]⁻ observado = 245,8845.

Exemplo 25: N-hidróxi-6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonamida (13)

Ácido 2-(2-formil-5-metoxifenoxi)acético

[207] Uma solução aquosa de hidróxido de sódio (20 ml, 5,2 g, 131 mmol) foi adicionada a uma mistura de 2-hidróxi-4-metoxibenzaldeído (10 g, 65 mmol), ácido cloroacético (6,2 g, 65 mmol) e água (80 ml). A mistura foi agitada lentamente antes de aquecimento sob refluxo por 16 horas, quando então foi permitido que a mistura de reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C, e depois a mistura de reação foi acidificada com HCl concentrado até o pH 3. A solução ácida resultante foi extraída em acetato de etila (3 x 50 ml) antes de ser seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um óleo marrom, que foi usado diretamente na etapa seguinte (11,5 g, 83% de rendimento). LC-MS t = 0,75 min, [M+H]⁺ = 211,29.

6-Metóxi-1-benzofurano

[208] Acetato de sódio (21,0 g, 254 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-(2-formil-5-metoxifenoxi)acético (11,4 g, 54 mmol) em anidrido acético (75 ml) e ácido acético (75 ml) e a reação foi aquecida a 140°C por 18 horas. Foi permitido que a mistura de reação resfriasse em uma temperatura de cerca de 25°C antes da adição de água (100 ml), e a solução resultante aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 ml), secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto como um óleo marrom. O óleo foi cromatografado com

uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila 0,5% em hexano para fornecer um óleo amarelo pálido (1,6 g, 20%) que foi confirmado por ^1H -RNM. ^1H -RNM (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (1H, t, 3,3 Hz), 7,45 (1H, d, 8,5 Hz), 7,04 (1H, d, 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, 8,5, 2,3 Hz), 6,70 (1H, dd, 2,2, 0,9 Hz), 3,86 (3H, s).

Cloreto de 6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonila

[209] A uma solução de 6-metóxi-1-benzofurano (1,6 g, 10,8 mmol) em THF (20 ml) a -78°C foi adicionado n-BuLi (2,5 M solução em hexanos, 4,8 ml, 11,8 mmol) gota a gota e a agitação foi continuada nessa temperatura por 1 hora. Gás de dióxido de enxofre foi borbulhado na mistura de reação mantendo a temperatura de -50°C por 1 hora e a agitação foi continuada nessa temperatura por mais 1 hora. A essa solução foi adicionada N-clorossuccinamida (2,2 g, 16 mmol) e a mistura de reação foi aquecida de -20°C até uma temperatura de cerca de 25°C ao longo de 18 horas. A mistura de reação foi extinta com água (25 ml) e os orgânicos extraídos em acetato de etila (2 x 20 ml), secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O cloreto de sulfonila foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila 2% em hexano para fornecer um sólido verde (0,8 g, 30% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (1H, d, 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, 0,9 Hz), 7,09 (1H, d, 2,1 Hz), 7,05 (1H, dd, 8,8, 2,2 Hz), 3,91 (s, 3H).

N-hidróxi-6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonamida

[210] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,6 ml de uma solução a 50%, 33,0 mmol) em THF (18 ml) foi adicionada solução de cloreto de 6-metóxi-1-benzofuran-2-sulfonila

(2,3 g, 9,3 mmol) em THF (6 ml) gota a gota a 0°C. A reação foi agitada por 30 minutos, e TLC indicava consumo substancialmente completo do material de partida. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico (50 ml) e lavada com água (2 x 15 ml), seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto, que foi tritiado usando DCM pentano 5% gerando o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,9 g, 40% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 10,13 (1H, d, 2,2 Hz), 9,80 (1H, d, 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, 0,9 Hz), 7,32 (1H, d, 2,0 Hz), 7,03 (1H, dd, 8,7, 2,2 Hz), 3,85 (3H, s).

Exemplo 26: 2-Flúor-*N*-hidróxi-4-metilbenzeno-1-sulfonamida (14)

[211] A uma solução de hidroxilamina (1,5 ml de uma solução aquosa 50%; 23,9 mmol) em tetrahydrofurano (12 ml) e água (2 ml) resfriada até -10°C foi adicionado cloreto de 2-flúor-4-metilbenzeno-1-sulfonila (2,0 g, 9,6 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 0°C. A reação foi agitada por 5 minutos, e depois LC-MS indicava consumo completo de material de partida. A reação foi diluída com éter dietílico (30 ml) e a porção orgânica foi lavada com solução de ácido cítrico 10% (10 ml) antes de ser separada e seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A trituração com heptanos/éter dietílico forneceu a *N*-hidróxi-sulfonamida como um sólido esbranquiçado (1,06 g, 58% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (2H, s), 7,69 (1H, t, 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, 11,5 Hz), 7,23 (1H, d, 8,0 Hz), 2,40 (3H, s); [M-H]⁻ previsto = 204,0131; [M-H]⁻ observado = 204,0175.

Exemplo 27: N-hidróxi-2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonamida (15)

[212] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,7 ml de uma solução a 50%, 10,65 mmol) em tetrahidrofurano (6 ml) e água (1 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonila (1,0 g, 4,3 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com acetato de etila (20 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a N-hidroxissulfonamida como um sólido laranja, lavagem adicional com solução de bicarbonato de sódio (10 ml) foi necessária para remover impurezas de ácido sulfínico. A trituração foi realizada usando heptanos/DCM (9:1, v/v) para fornecer o composto do título como um sólido laranja (0,53 g, 54% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,94 (1H, d, 3,2 Hz), 9,84 (1H, d, 3,2 Hz), 8,62-8,53 (1H, m), 8,42-8,32 (1H, m), 8,04 (1H, dd, 9,2, 1,7 Hz).

Exemplo 28: N-hidróxi-4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida (16)

3-(Metilsulfanil)tiofeno

[213] A uma solução de 3-bromotiofeno (3,3 g, 0,02 mol) em heptano (30 ml) a -40°C foi adicionada uma solução de *n*-butillítio (8,5 ml de uma solução de 2,5 M em hexanos) gota a gota. Tetrahidrofurano (3 ml) foi adicionado ao frasco e o 3-litiotiofeno se precipitou como um sólido branco e a

mistura de reação foi aquecida até uma temperatura de cerca de 25°C. Dissulfeto de metila (1,97 ml, 0,02 mol) foi adicionado gota a gota à solução resultante e a mistura de reação foi agitada por 1 hora em uma temperatura de cerca de 25°C. Água (10 ml) foi adicionada ao frasco, a camada orgânica separada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3-(metilsulfanil)tiofeno como um óleo incolor (2,6 g, 98% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,34 (1H, dd, J = 5,0, 3,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 3,0, 1,3 Hz), 2,49 (3H, s).

3-Metanossulfoniltiofeno

[214] A uma solução de 3-(metilsulfanil)tiofeno (2,6 g, 19.96 mmol) em ácido acético (20 ml) foi adicionado peróxido de hidrogênio (4,53 ml de uma solução aquosa a 30%, 39,93 mmol). A reação foi aquecida no refluxo por 3 horas e foi permitido que resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C por 18 horas antes do ácido acético ser removido sob pressão reduzida. Os orgânicos resultantes foram dissolvidos em acetato de etila (30 ml) e o todo foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo que se solidificou com o repouso e foi usado diretamente na etapa seguinte (2,2 g, 67,9% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,11 (1H, dd, J = 3,1, 1,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 5,1, 3,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 3,11 (3H, s).

Cloreto de 4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila

[215] Ácido clorossulfônico (8,11 ml, 0,12 mol) foi

adicionado a 3-metanossulfoniltiofeno (2,2 g, 13,56 mmol) e a suspensão foi aquecida até 90°C por 1 hora. Foi permitido que a solução resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e ela foi derramada sobre gelo (100 ml). O cloreto de sulfonila foi extraído em diclorometano (3 x 50 ml), seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido castanho claro (3,16 g, 89% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,50 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 3,19 (3H, s).

***N*-hidróxi-4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida**

[216] A uma solução de hidroxilamina aquosa (2,03 ml de uma solução aquosa 50%, 30,68 mmol) em tetrahidrofurano (12 ml) e água (3 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 4-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila (3,2 g, 12,27 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 15 min), e depois a reação foi diluída com éter dietílico (25 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando éter dietílico para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (1,34 g, 42,4% de rendimento). LC-MS *t_R* = 0,91 min, [M-H]⁻ = 256; ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,02 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 9,96 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 3,33 (3H, s).

Exemplo 29: 5-bromo-*N*-hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida (17)

[217] A uma solução de hidroxilamina aquosa (2,89 ml de uma solução a 50%, 43,78 mmol) em tetrahidrofurano (30 ml) e água (5 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 5-bromo-2-metoxibenzeno-1-sulfonila (5 g, 17,51 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando heptanos/DCM (1:1, v/v) para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (2,94 g, 60% de rendimento). LC-MS t_R = 1,66 min, $[M-H]^-$ = 281; 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 9,39-9,17 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Exemplo 30: 4-Cloro-*N*-hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida (18)

[218] A uma solução de hidroxilamina aquosa (3,45 ml de uma solução a 50%, 52,28 mmol) em tetrahidrofurano (30 ml) e água (5 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 4-cloro-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonila (5 g, 20,91 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída

com diclorometano (50 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando heptanos/DCM (1:1, v/v) para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,26 g, 66% de rendimento). LC-MS t_R = 1,86 min, $[M-H]^-$ = 234; 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 31: *N,N*-Dietil-5-(hidroxissulfamoil)tiofeno-2-carboxamida (19)

***N,N*-Dietiltiofeno-2-carboxamida**

[219] A uma solução de dietilamina (4,9 g, 68,2 mmol) em DCM (100 ml) foi sequencialmente adicionado trietilamina (6,9 g, 68,2 mmol) e cloreto de tiofeno-2-carbonila (10 g, 68,2 mmol) e a solução resultante foi agitada por 8 horas em uma temperatura de cerca de 25°C. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 ml) e lavada com água (2 x 50 ml) e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto como um líquido marrom (11,0 g, 87% de rendimento). 1H -RNM (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (1H, dd, 5,0, 1,1 Hz), 7,32 (1H, dd, 3,7, 1,1 Hz), 7,04 (1H, dd, 5,0, 3,6 Hz), 3,54 (4H, q, 7,1 Hz), 1,26 (6H, t, 7,1 Hz).

Cloreto de 5-(dietilcarbamoil)tiofeno-2-sulfonila

[220] A uma solução gelada de *N,N*-dietiltiofeno-2-carboxamida (15,0 g, 81,8 mmol) foi adicionado ácido clorossulfônico (38,2 g, 327 mmol) gota a gota, e a solução resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos antes de ser aquecida a 80°C por 12 horas. A mistura de reação foi

extinta por adição a gelo e a solução ácida resultante foi extraída em DCM (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o cloreto de sulfonila como uma mistura de isômeros. O composto desejado foi obtido por cromatografia com uma coluna de sílica gel eluindo com EtOAc:hexano 18% (1,9 g, 8% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (1H, d, 4,1 Hz), 7,28 (1H, t, 3,6 Hz), 3,53 (4H, q, 7,1 Hz), 1,28 (6H, t, 7,1 Hz).

***N,N*-Diethyl-5-(hidroxissulfamoil)tiofeno-2-carboxamida**

[221] Uma solução de cloreto de 5-(dietilcarbamoil)tiofeno-2-sulfonila (1,8 g, 6,3 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada a uma solução de hidroxilamina aquosa (0,5 g, 15,8 mmol) em água (5 ml) e THF (20 ml), mantendo a temperatura de -10°C até -5°C . A reação resultante foi agitada nessa temperatura por 40 minutos, quando então foi observado que a reação estava substancialmente completa por TLC. A reação foi derramada em acetato de etila (50 ml) e lavada com água (20 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título como um sólido esbranquiçado (1,9 g). A *N*-hidroxissulfonamida desejada foi isolada por trituração com DCM/*n*-pentano (2:8; v/v) para fornecer um sólido branco (1,0 g, 56% de rendimento). ^1H -RNM (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90 (1H, d, 3,2 Hz), 9,85 (1H, d, 3,2 Hz), 7,59 (1H, d, 4,1 Hz), 7,45 (1H, d, 4,1 Hz), 3,45 (4H, q, 6,8 Hz), 1,16 (6H, t, 6,4 Hz); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 277,0317; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 277,0316.

Exemplo 32: 5-Flúor-*N*-hidróxi-2-metilbenzeno-1-

sulfonamida (20)

[222] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,5 ml de uma solução a 50%, 23,9 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) e água (2 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionada uma solução de cloreto de 5-flúor-2-metilbenzeno-1-sulfonila (2,0 g, 9,6 mmol) em tetrahidrofurano (2 ml) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 10 min), e depois a reação foi diluída com éter dietílico (30 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com solução de 1 M de ácido cítrico (10 ml), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado (0,64 g, 32,1% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,77 (1H, m), 9,72 (1H, m), 7,59 (1H, dd, 8,7, 2,0 Hz), 7,49 (1H, m), 7,46 (1H, m), 2,58 (1H, d, 0,8 Hz); [M-H]⁻ previsto = 204,0131; [M-H]⁻ observado = 204,0129.

Exemplo 33: *N*-hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida (21)

4-[(tiofen-2-il)carbonil]morfolino

[223] A uma solução de morfolino (3,3 ml, 37 mmol) e diisopropiletilamina (6,5 ml, 37 mmol) em diclorometano (50 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de tiofeno-2-carbonila (5 g, 34 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 18 horas em uma temperatura de cerca de 25°C antes de extinção pela adição de solução de HCl 1 N (20 ml). A porção orgânica foi lavada com água (10 ml) e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob

pressão reduzida para fornecer o composto do título (7,01 g, 65% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,76 (1H, dd, 5,0, 1,1 Hz), 7,42 (1H, dd, 3,7, 1,2 Hz), 7,12 (1H, dd, 4,9, 3,7 Hz), 3,53-3,71 (8H, m).

Cloreto de 5-[(morfolin-4-il)carbonil]tiofeno-2-sulfonila

[224] Ácido clorossulfônico (45,57 ml, 684,4 mmol) foi adicionado a 4-[(tiofen-2-il)carbonil]morfolino (13,5 g, 68,44 mmol) e a suspensão foi aquecida até 100°C por 2 horas. Foi permitido que a solução resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e ela foi derramada sobre gelo (500 ml). O cloreto de sulfonila foi extraído em diclorometano (3 x 100 ml) seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como uma mistura de isômeros (16,5 g) que foram separados por coluna de sílica gel eluindo com gradiente de acetato de etila/heptanos 0-50% (4,15 g, 20,5% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,19 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,07 (1H, d, J = 3,8 Hz), 3,62 (8H, s). O outro isômero (cloreto de 5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonila) foi isolado para uso na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (1,4 g, 6,5% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 8,35 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,3 Hz), 3,78 (8H, s).

***N*-Hidróxi-5-[(morfolin-4-il)carbonil]tiofeno-2-sulfonamida**

[225] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,12 ml de uma solução a 50%, 16,91 mmol) em tetrahidrofurano (2 ml) e água (2 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionada

uma solução de cloreto de 5-[(morfolin-4-il)carbonil]tiofeno-2-sulfonila (2 g, 6,76 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 10 min), e depois a reação foi diluída com éter dietílico (30 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando heptano para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,24 g, 12,4% de rendimento). LC-MS t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 293; 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (1H, s), 9,85 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 3,63 (8H, s).

Exemplo 34: 5-(Hidroxissulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (22)

***N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida**

[226] A uma solução de isopropilamina (3,2 ml, 37 mmol) e diisopropiletilamina (5,3 ml, 37 mmol) em diclorometano (50 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de tiofeno-2-carbonila (5 g, 34 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 18 horas em uma temperatura de cerca de 25°C antes de extinção pela adição de solução de HCl 1 N. A porção orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (5,78 g, 99% de rendimento).

Cloreto de 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-2-

sulfonila

[227] Ácido clorossulfônico (23 ml, 337 mmol) foi adicionado a *N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida (5,7 g, 33,7 mmol) e a suspensão foi aquecida até 100°C por 90 minutos. Foi permitido que a solução resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e ela foi derramada sobre gelo (300 ml). O cloreto de sulfonila foi extraído em diclorometano (3 x 100 ml) seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como uma mistura de isômeros que foram separados por coluna de sílica gel eluindo com gradiente de acetato de etila/heptanos 0-30% (1,6 g, 17,7% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (1H, d, 6,7 Hz), 7,30 (1H, d, 3,8 Hz), 6,83 (1H, d, 3,8 Hz), 3,71-3,82 (1H, m), 0,90 (6H, d, 6,7 Hz). O outro isômero (cloreto 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-3-sulfonila) foi isolado dessa síntese e usado para produzir a *N*-hidroxissulfonamida correspondente (2,3 g, 25,5% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (1H, d, 7,8 Hz), 7,91 (1H, d, 1,2 Hz), 7,64 (1H, d, 1,2 Hz), 4,01 (1H, sept., 6,8 Hz), 1,13 (6H, d, 6,6 Hz).

5-(Hidroxissulfamoil)-*N*-(propan-2-il)tiofeno-2-carboxamida

[228] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,99 ml de uma solução a 50%, 15 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) e água (1,6 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 5-[(propan-2-il)carbamoil]tiofeno-2-sulfonila (1,6 g, 5,98 mmol) em porções mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de

sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 10 min), e depois a reação foi diluída com éter dietílico (30 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco (0,7 g, 44% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO-*i*/d) δ ppm 9,86 (1H, br. s), 9,80 (1H, s), 8,57 (1H, d, 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, 4,0 Hz), 7,63 (1H, d, 4,1 Hz), 3,95-4,21 (1H, m), 1,16 (6H, d, 6,6 Hz); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 263,0160; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 263,0161.

Exemplo 35: *N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida (23)

Cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila

[229] Ácido clorossulfônico (14,4 ml, 215 mmol) foi adicionado a 2-metanossulfoniltiofeno (5,0 g, 30,8 mmol) e a reação foi aquecida a 90°C por 1 hora. A solução colorida resultante foi derramada sobre gelo e a porção orgânica extraída em DCM (2 x 30 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila desejado como uma mistura com o isômero-2,4 indesejado e a mistura foi usada diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (4,6 g, 26% de rendimento). LC-MS t_R = 1,92 min; $[\text{M}-\text{Cl}+\text{OH}+\text{H}]^+$ = 240,80; ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (1H, d, 3,8 Hz), 7,18 (1H, d, 3,8 Hz), 3,31 (3H, s).

***N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida**

[230] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,6 ml de uma solução aquosa 50%, 24 mmol) em THF (10 ml) e água (2 ml) a -10°C foi adicionado cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila (1,3 g, 4,8 mmol) em

porções mantendo uma temperatura interna de -5°C . A agitação foi continuada em temperatura baixa até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS. DCM (20 ml) foi adicionado e a reação foi lavada com água (5 ml). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida desejada como uma mistura com o isômero-2,4 indesejado como um sólido esbranquiçado. A separação dos dois isômeros foi obtida por HPLC preparativa de fase reversa ácida gerando o isômero-2,5 desejado (0,5 g, 41% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (2H, s), 7,91 (1H, d, 4,0 Hz), 7,75 (1H, d, 4,0 Hz), 3,48 (s, 3H).

Exemplo 36: *N*-hidróxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida (24)

[231] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,7 ml de uma solução a 50%, 10,65 mmol) em tetrahidrofurano (6 ml) e água (1 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonila (1,0 g, 4,3 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C . A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido amarelo que foi triturado com heptano e seco sob pressão reduzida (0,59 g, 59,9% de rendimento). LC-MS t_R = 1,26 min, $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 230; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 8,8,

0,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,8, 7,1$ Hz, 1H); $[M-H]^-$ previsto = 229,9694; $[M-H]^-$ observado = 229,9687.

Exemplo 37: N-hidróxi-2-metoxibenzeno-1-sulfonamida (25)

[232] A uma solução de hidroxilamina HCl (1,31 g, 18,9 mmol) em água (1,6 ml) resfriada até 0°C foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (2,62 g, 18,9 mmol) em água (2,4 ml) gota a gota mantendo uma temperatura interna de reação entre 5°C e 15°C. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos, quando então tetrahidrofurano (8 ml) e metanol (2,0 ml) foram adicionados. Cloreto de 2-metoxibenzeno-1-sulfonila (1,96 g, 9,48 mmol) foi adicionado em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C e a mistura de reação foi agitada a 5°C até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC. A suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 50 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a N-hidroxissulfonamida como um sólido branco (0,4 g, 21% de rendimento). 1H -RNM (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,53 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,89 (3H, s); $[M-H]^-$ previsto = 202,0174; $[M-H]^-$ observado = 202,0155.

Exemplo 38: N-hidroxipiridina-3-sulfonamida (26)

[233] A uma solução de hidroxilamina aquosa (11,07 ml de uma solução a 50%, 167,5 mmol) em tetrahidrofurano (40

ml) resfriada até -15°C foi lentamente adicionada uma suspensão de cloreto de piridina-3-sulfonila (11,9 g, 67 mmol) em THF (30 ml) e a temperatura permaneceu abaixo de 2°C-3°C por toda a adição e a agitação foi continuada por mais 10 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. Diclorometano (50 ml) e água (25 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada, as duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi ainda extraída com diclorometano (1x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas para gerar um sólido que era insolúvel em diclorometano e foi triturado com diclorometano/heptano (1:1 v/v) para gerar o composto do título como um sólido branco (3,47 g, 29,7% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,85 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 9,80 (1H, s), 8,95 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,87 (1H, dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz), 8,20 (1H, dt, *J* = 8,0, 1,9 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* = 8,0, 4,9 Hz), [M+H]⁺ previsto = 175,0177; [M+H]⁺ observado = 175,0172.

Exemplo 39: N-hidróxi-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida (27)

[234] A uma solução de hidroxilamina aquosa (22,79 ml de uma solução a 50%, 0,35 mol) em tetrahydrofurano (160 ml) e água (27 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonila (27 g, 138,02 mmol) em porções mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 10 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (250 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 30 ml),

seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco. A trituração foi realizada usando heptanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (16,16 g, 60,9% de rendimento). LC-MS t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 193; 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Exemplo 40: *N*-hidróxi-5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonamida (28)

Cloreto de 5-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-3-sulfonila

[235] A 4-(tiofeno-2-carbonil)morfolino (15 g, 76,04 mmol) foi adicionado ácido clorossulfônico (35,44 g, 304,18 mmol) gota a gota a -5 até 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A temperatura foi mantida em 0°C por 30 min antes de agitação em uma temperatura de cerca de 25°C por 1 hora. Nenhuma reação foi observada e a temperatura foi aumentada até 80°C por mais 12 horas. A lama resultante foi derramada sobre gelo água (500 ml) e extraída em diclorometano (30 ml) antes de ser seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto como uma mistura de isômeros. O cloreto de sulfonila foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com EtOAc:hexano (EtOAc 30%) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (3,0 g, 13,34% de rendimento). LC-MS t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 293; 1H -RNM (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 8H), 2,09 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

Exemplo 41: 1-*N*-hidróxi-2-*N*-(propan-2-il)benzeno-1,2-

dissulfonamida (29)**2-Flúor-*N*-(propan-2-il)benzeno-1-sulfonamida**

[236] Uma solução de cloreto de 2-fluorbenzenossulfonila (3,6 ml, 27,4 mmol) em DCM (50 ml) foi resfriada a 0°C e propan-2-amina (3,5 ml, 41,2 mmol) foi adicionada, seguida por piridina (3,3 ml, 41,2 mmol). A reação foi deixada para aquecer até uma temperatura de cerca de 25°C e a agitação foi continuada por 1 hora. A reação foi extinta pela adição de solução de 1 M de hidróxido de sódio (10 ml) e a porção orgânica resultante foi lavada com água (10 ml), 1 M de HCl aquoso (10 ml) e salmoura (10 ml) antes de ser seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo que se solidificou com o repouso (4,95 g, 83% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,91 (1H, td, 7,6, 1,8 Hz), 7,64-7,48 (1H, m), 7,26 (2H, m), 4,65 (1H, d, 6,5 Hz), 3,63-3,40 (1H, m, 6,7 Hz), 1,10 (6H, d, 6,5 Hz).

2-(Benzilsulfanil)-*N*-(propan-2-il)benzeno-1-sulfonamida

[237] A uma solução de fenilmetanotiol (648 µl, 5,52 mmol) em DMSO (8 ml) foi adicionado NaOH (0,28 g, 6,9 mmol) e a reação foi deixada em agitação por 20 minutos (até que o pélete NaOH se dissolvesse). 2-Flúor-*N*-(propan-2-il)benzeno-1-sulfonamida (645 µl, 4,6 mmol) foi adicionada, e a mistura de reação foi aquecida a 75°C por 18 horas. Foi permitido que a reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e água (1 ml) foi adicionada. A reação foi subsequentemente acidificada com HCl concentrado antes da extração da porção orgânica em acetato de etila (2 x 10 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com água (5 ml)

e salmoura (5 ml) antes de serem secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para gerar um óleo que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etila/heptanos 7-50% para fornecer o composto desejado como um óleo amarelo que se solidificou com o repouso e foi subsequentemente triturado com heptanos para fornecer um sólido esbranquiçado (1,1 g 71% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,14-8,00 (1H, m), 7,45-7,23 (8H, m), 5,35 (1H, d, 7,2 Hz), 4,24 (2H, s), 3,37 (1H, sept., 6,6 Hz), 0,98 (6H, d, 6,5 Hz).

Cloreto de 2-[(propan-2-il)sulfamoil] benzeno-1-sulfonila

[238] Uma solução de 2-(benzilsulfanil)-*N*-(propan-2-il)benzeno-1-sulfonamida (1,5 g, 4,67 mmol) em acetonitrila (46 ml), ácido acético (1,8 ml) e água (1,2 ml) foi resfriada a 0°C (externa) e 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,84 g, 9,33 mmol) foi adicionada em uma porção e a reação foi agitada por 1 hora a 0°C. A reação foi diluída com DCM (50 ml) e a porção orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e salmoura (20 ml) antes de ser seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo incolor que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de heptano/EtOAc 5-40% para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,8 g, 52% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,36 (2H, dt, 7,9, 1,5 Hz), 7,95-7,77 (2H, m), 5,50 (1H, d, 7,3 Hz), 3,66-3,42 (1H, m), 1,06 (6H, d, 6,6 Hz).

1-*N*-hidróxi-2-*N*-(propan-2-il)benzeno-1,2-dissulfonamida

[239] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,8 ml de uma solução a 50%, 11,7 mmol) foram adicionados THF (6 ml) e água (1,5 ml) e a solução foi resfriada até -10°C. A essa solução gelada foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de 2-[(propan-2-il)sulfamoil]benzeno-1-sulfonila (1,4 g, 4,7 mmol) em THF (3 ml) enquanto a temperatura permanecia abaixo de 2-3°C por toda a adição. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 10 minutos quando então LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (10 ml) e foi lavada com água (2 ml). A camada aquosa foi ainda extraída em DCM (10 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para gerar um óleo. Esse óleo foi dissolvido em uma quantidade mínima de DCM e depois heptano foi adicionado, quando então um sólido branco se precipitou. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com heptano e seco sob pressão reduzida para fornecer 1-*N*-hidróxi-2-*N*-(propan-2-il)benzeno-1,2-dissulfonamida como um sólido branco (0,6 g, 42% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (1H, d, 3,4 Hz), 9,09 (1H, d, 3,5 Hz), 8,25-8,08 (2H, m), 8,01-7,78 (2H, m), 7,02 (1H, d, 7,5 Hz), 3,41 (1H, dd, 13,5, 6,8 Hz), 0,98 (6H, d, 6,5 Hz).

Exemplo 42: 5-Cloro-*N*-hidróxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (30)

[240] A uma solução de hidroxilamina aquosa (1,4 ml de uma solução a 50%, 0,02 mol) em tetrahydrofurano (12 ml) e água (2 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila (2 g,

8,7 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido foi isolado por trituração de heptanos/éter dietílico (1:1 v/v) para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco (1,16 g, 58% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,56 (1H, d, 2,1 Hz), 9,39 (1H, d, 2,3 Hz), 3,77 (3H, s), 2,30 (3H, s), [M-H]⁻ previsto = 223,9897; [M-H]⁻ observado = 223,9893.

Exemplo 43: *N*-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (31)

[241] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,91 ml de uma solução a 50%, 13,84 mmol) em tetrahidrofurano (3 ml) e água (1 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonila (1 g, 5,54 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (10 ml), seguido por (200 ml em função da baixa solubilidade) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco (641 mg, 65% de rendimento). LC-MS *t*_R = 0,38 min, [M+H]⁺ = 179; ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,26 (s, 1H),

8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Exemplo 44: *N*-hidroxipiridina-2-sulfonamida (32)

[242] Uma solução de carbonato de potássio (6,2 g, 45,0 mmol) em água (4,8 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (3,11 g, 45,0 mmol) em água (7,2 ml) a 0°C mantendo uma temperatura interna de reação entre 5°C e 15°C. Tetrahidrofurano (24 ml) e metanol (6 ml) foram adicionados, seguidos por cloreto de piridina-2-sulfonila (4,0 g, 21,5 mmol) em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C e a mistura de reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC. A suspensão resultante foi concentrada para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi diluída com éter dietílico (50 ml) e a reação foi lavada com água (10 ml). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A recristalização do composto desejado foi obtida por éter dietílico fornecendo o produto esperado como um sólido branco (1,2 g, 31% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,98 (1H, d, 2,9 Hz), 9,60 (1H, d, 2,9 Hz), 8,78 (1H, ddd, 4,6, 1,7, 1,0 Hz), 8,10 (1H, dd, 7,6, 1,7 Hz), 8,01 (1H, dt, 7,8, 1,0 Hz), 7,71 (1H, ddd, 7,6, 4,6, 1,2 Hz); [M-H]⁻ previsto = 173,0021; [M-H]⁻ observado = 173,0001.

Exemplo 45: 3-Bromo-*N*-hidroxipiridina-2-sulfonamida (33)

3-Bromo-2-mercaptopiridina

[243] A uma solução de 2-cloro-3-bromopiridina (0,5 g, 2,5 mmol) em etanol (5 ml) e água (1 ml) em um tubo de pressão foi adicionado hidrogenossulfeto de sódio (0,73 g,

13 mmol). A reação foi aquecida a 140°C por 18 horas, quando então não havia nenhum material de partida. O produto foi recolhido em acetato de etila (10 ml) e foi lavado com uma solução de carbonato de potássio 10% (5 ml). O extrato aquoso resultante foi acidificado até o pH 5 com ácido clorídrico 6 N e extraído com acetato de etila (2 x 25 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida (0,41 g, 84% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05 (1H, dd, 7,5, 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, 5,1 Hz), 6,66 (1H, dd, 7,6, 6,1 Hz).

Cloreto de 3-bromopiridina-2-sulfonila

[244] A uma solução de 2-mercapto-3-bromo-piridina (5,3 g, 27,5 mmol) em ácido clorídrico concentrado (20 ml) resfriada até 0°C foi adicionado gás cloro em uma taxa constante até que fosse obtida saturação substancialmente completa. Após o término da reação, o cloreto de sulfonila foi adicionado à água gelada e a fase aquosa resultante extraída com diclorometano (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O cloreto de sulfonila foi usado diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente.

3- Bromo-*N*-hidroxipiridina-2-sulfonamida

[245] Uma solução de carbonato de potássio (3,21 g, 23,3 mmol) em água (3,6 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (1,61 g, 23,3 mmol) em água (2,4 ml) a 0°C mantendo uma temperatura interna de reação entre 5°C e 15°C. Tetrahidrofurano (12 ml) e metanol (3 ml) foram adicionados, seguidos por

cloreto de 3-bromopiridina-2-sulfonila (3,0 g, 11,65 mmol) em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C e a mistura de reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC. A suspensão resultante foi concentrada para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi diluída com éter dietílico (50 ml) e a reação foi lavada com água (10 ml). A porção aquosa foi extraída novamente com éter dietílico (2 x 15 ml) e os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A *N*-hidroxissulfonamida foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de heptanos/acetato de etila para fornecer o produto esperado como um sólido branco (0,4 g, 5% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,34 (1H, d, 2,9 Hz), 9,62 (1H, d, 2,9 Hz), 8,71 (1H, dd, 4,5, 1,3 Hz), 8,37 (1H, dd, 8,2, 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, 8,1, 4,4 Hz); [M-H]⁻ previsto = 250,9126; [M-H]⁻ observado = 250,9135.

Exemplo 46: 4-*N*-Hidroxitiofeno-2,4-dissulfonamida (34)

[246] 4-*N*-hidroxitiofeno-2,4-dissulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 5-sulfamoyltiofeno-3-sulfonila (1 g, 3,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,25 g, 26% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 2H), 9,99 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,60 (1H, d, *J* 1,5 Hz), 7,83 (1H, d, 1,5 Hz).

Exemplo 47: *N*-hidróxi-4-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonamida (35)

[247] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,3 ml de

uma solução a 50%, 4,2 mmol) foram adicionados THF (3 ml) e água (0,5 ml) e a solução foi resfriada até -10°C. A essa solução gelada foi adicionado cloreto de 4-(morfolino-4-carbonil)tiofeno-2-sulfonila (0,5 g, 1,7 mmol) em porções enquanto a temperatura permanecia abaixo de 2-3°C por toda a adição. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 10 minutos quando então LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (10 ml) e foi lavada com água (2 ml). A camada aquosa foi ainda extraída em DCM (10 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O composto foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,2 g, 40% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,88 (1H, d, 2,9 Hz), 9,80 (1H, d, 2,9 Hz), 8,22 (1H, s), 7,67 (1H, s), 3,44-3,71 (8H, m); [M-H]⁻ previsto = 291,0109; [M-H]⁻ observado = 291,0110.

Exemplo 48: N-hidróxi-5-[5-(trifluormetil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida (36)

[248] N-hidróxi-5-[5-(trifluormetil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 5-[5-(trifluormetil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonila (1 g, 3,2 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada por éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,7 g, 71% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,98 (1H, s), 9,95 (1H, br. s), 8,17 (1H, s), 7,93 (1H, d, 4,0 Hz), 7,78 (1H, d, 3,8 Hz); [M-H]⁻ previsto = 312,9565; [M-H]⁻ observado = 312,9564.

Exemplo 49: 6-Cloro-N-hidróxi-7H,7aH-imidazo[2,1-

b][1,3]tiazol-5-sulfonamida (37)

[249] 6-Cloro-*N*-hidróxi-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 6-cloro-7H,7aH-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonila (0,1 g, 0,4 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada por éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,03 g, 30% de rendimento), ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,02 (1H, br. s), 9,84 (1H, s), 7,88 (1H, d, 4,6 Hz), 7,61 (1H, d, 4,4 Hz).

Exemplo 50: *N*-hidróxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida (38)

[250] *N*-hidróxi-5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonila (5,0 g, 20 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (2,6 g, 53% de rendimento). ¹R-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,96 (1H, s), 9,92 (1H, br. s), 8,74 (1H, s), 7,79 (1H, d, 3,8 Hz), 7,73 (1H, d, 4,0 Hz), 7,13 (1H, s); [M-H]⁻ previsto = 244,9691; [M-H]⁻ observado = 244,9702.

Exemplo 51: 4-Flúor-*N*-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida (39)

[251] 4-Flúor-*N*-hidróxi-2-metilbenzeno-1-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 4-flúor-2-metilbenzeno-1-sulfonila (1,0 g, 4,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,65 g,

65% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (1H, s), 9,59 (1H, s), 7,89 (1H, dd, 8,7, 6,0 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,26 (1H, t, 8,5 Hz), 2,60 (3H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 204,0131; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 204,0138.

Exemplo 52: *N*-hidróxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida (40)

[252] *N*-hidróxi-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenossulfonila de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,02 g, 1%). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,91 (1H, s), 9,82 (1H, br. s), 8,51 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,66 (1H, d, 3,7 Hz), 7,56 (1H, d, 3,5 Hz).

Exemplo 53: *N*-hidróxi-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida (41)

[253] *N*-hidróxi-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2,5-dimetil-3-tiofenossulfonila (2,0 g, 9,5 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (0,5 g, 25%). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,53 (1H, d, 3,1 Hz), 9,39 (1H, d, 3,1 Hz), 6,89 (1H, s), 2,57 (3H, s), 2,38 (3H, s); $[\text{M}+\text{H}]^+$ previsto = 208,0102; $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado = 208,0374.

Exemplo 54: Metil 5-(hidroxissulfamoil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato (42)

[254] Metil 5-(hidroxissulfamoil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato foi preparado a partir de metil 5-(clorossulfonil)-4-metil-2-tiofenocarboxilato (2,0 g, 7,9

mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturado com éter dietílico/heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,96 g, 49%). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,91 (1H, s), 9,89 (1H, br. s), 7,74 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,44 (3H, s); [M-H]⁻ previsto = 249,9844; [M-H]⁻ observado = 249,9832.

Exemplo 55: 5-(Benzenossulfonil)-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (43)

[255] 5-(Benzenossulfonil)-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 5-(benzenossulfonil)tiofeno-2-sulfonila (2,5 g, 7,7 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de heptanos/acetato de etila, seguido por trituração com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (1,0 g, 40% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,12 (1H, d, 2,9 Hz), 10,05 (1H, d, 2,9 Hz), 8,06 (2H, d, 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, 4,0 Hz), 7,77 (1H, d, 7,3 Hz), 7,64-7,73 (3H, m); [M-H]⁻ previsto = 317,9565; [M-H]⁻ observado = 317,9550.

Exemplo 56: *N*-hidróxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonamida (44)

[256] *N*-hidróxi-5-(1,2-oxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 5-(1,2-oxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonila (0,25 g, 1,0 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,18 g, 71% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,95 (1H, d, 2,4 Hz), 9,91 (1H, d, 2,7

Hz), 8,75 (1H, s), 7,79 (1H, d, 4,0 Hz), 7,73 (1H, d, 3,8 Hz), 7,14 (1H, s); [M-H]⁻ previsto = 244,9691; [M-H]⁻ observado = 244,9693.

Exemplo 57: 5-bromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (45)

[257] 5-bromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 5-bromotiofeno-sulfonila (2,0 g, 7,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada por éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (1,2 g, 60%). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,88 (1H, s), 9,80 (1H, br. s), 7,49 (1H, d, 4,0 Hz), 7,40 (1H, d, 3,9 Hz); [M-H]⁻ previsto = 255,8738; [M-H]⁻ observado = 255,8727.

Exemplo 58: 3,5-Dibromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (46)

Cloreto de 3,5-dibromotiofeno-2-sulfonila

[258] A uma solução de 2,4-dibromotiofeno (2,0 g, 8,2 mmol) em DCM (10 ml) resfriada até 0°C foi adicionado ácido clorossulfônico (2,9 g, 24 mmol) gota a gota. A agitação foi continuada por mais 3 horas, quando então a reação foi adicionada a gelo e a porção orgânica extraída em DCM (3 x 50 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila desejado, que foi usado diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (1,8 g, 63% de rendimento); ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,15 (1H, s).

3,5-Dibromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida

[259] 3,5-Dibromo-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 3,5-dibromotiofeno-2-sulfonila (1,8 g, 5,2 mmol) de acordo com os métodos aqui

descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila (1:1 v/v), seguido por trituração por éter dietílico/heptano para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,7 g, 40% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,02 (1H, d, 2,9 Hz), 9,93 (1H, d, 2,9 Hz), 7,59 (1H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 333,7843; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 333,7949.

Exemplo 59: 5-Cloro-*N*-hidróxi-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida (47)

[260] 5-Cloro-*N*-hidróxi-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonila (2,0 g, 7,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila (1:7 v/v) para fornecer o composto desejado como um sólido laranja (0,95 g, 48% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,19 (1H, d, 3,6 Hz), 8,05 (1H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 256,9094; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 256,9087.

Exemplo 60: 3-Cloro-*N*-hidroxítiofeno-2-sulfonamida (48)
Cloreto de 3-cloro-tiofeno-2-sulfonila

[261] A uma solução de 3-clorotiofeno (20 g, 0,17 mol) em DCM (40 ml) resfriada até 0°C foi adicionado ácido clorossulfônico (34 ml, 0,51 mol) e a agitação foi continuada por 2 horas; a seguir, a mistura de reação foi derramada sobre gelo e a solução resultante foi extraída em DCM (3 x 50 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado, que foi usado diretamente na etapa seguinte (3,5

g, 20%). ^1H -RNM (500 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 7,75 (1H, d, 5,3 Hz), 7,15 (1H, d, 5,3 Hz).

3-Cloro-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida

[262] 3-Cloro-*N*-hidroxitiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 3-clorotiofeno-2-sulfonila (3,0 g, 13,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e recristalização por acetato de etila/heptanos 5% para fornecer o composto desejado como um sólido branco (1,39 g, 46% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,95 (1H, s), 9,90 (1H, br. s), 8,16 (1H, d, 5,4 Hz), 7,35 (1H, d, 5,2 Hz); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 211,9243; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 211,9241.

Exemplo 61: *N*-hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida (49)

[263] *N*-hidróxi-2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2,5-dimetilbenzeno-1-sulfonila (1,0 g, 4,9 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,6 g, 60% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,48-9,54 (2H, m), 7,66 (1H, d, 1,2 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,34 (3H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 200,0381; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 200,0382.

Exemplo 62: 5-Cloro-*N*-hidróxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida (50)

[264] 5-Cloro-*N*-hidróxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 5-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonila (1 g, 3,9 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de

sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila (1:1 v/v) para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,04 g, 5% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,19 (1H, d, 2,9 Hz), 9,95 (1H, d, 2,9 Hz), 8,45 (1H, d, 9,4 Hz), 7,82 (1H, d, 9,4 Hz).

Exemplo 63: 4-(Benzenossulfonil)-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida (51)

[265] 4-(Benzenossulfonil)-N-hidroxitiofeno-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 4-(benzenossulfonil)tiofeno-2-sulfonila (1,0 g, 3,1 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com 30% acetato de etila/heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,51 g, 51% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,05 (1H, br. s), 9,44 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,09 (1H, m), 8,00 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,71 (3H, m); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 317,9565; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 317,9602.

Exemplo 64: N-hidróxi-3,4-dimetoxibenzeno-1-sulfonamida (52)

[266] N-hidróxi-3,4-dimetoxibenzeno-1-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 3,4-dimetoxibenzeno-1-sulfonila (2 g, 8,46 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico/heptanos (0,3 g, 15% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,48 (1H, d, 3,5 Hz), 9,40 (1H, d, 3,5 Hz), 7,42 (1H, dd, 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, d, 2,0 Hz), 7,16 (1H, d, 8,5 Hz), 3,85 (1H, s), 3,81 (1H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 232,028; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 232,0285.

Exemplo 65: N-hidróxi-2,3,5,6-tetrametilbenzeno-1-sulfonamida (53)

[267] N-hidróxi-2,3,5,6-tetrametilbenzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2,3,5,6-tetrametilbenzeno-1-sulfonila (2 g, 8,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,7 g, 34% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,52 (1H, br. s), 9,36 (1H, s), 7,30 (1H, s), 2,50 (6H, s), 2,27 (6H, s); $[\text{M-H}]^-$ previsto = 228,0694; $[\text{M-H}]^-$ observado = 228,074.

Exemplo 66: N-hidróxi-3,5-bis(trifluormetil)benzeno-1-sulfonamida (54)

[268] N-hidróxi-3,5-bis(trifluormetil)benzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 3,5-bis(trifluormetil)benzeno-1-sulfonila de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico/heptano para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,48 g, 24% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,99 (2H, s), 8,58 (1H, s), 8,37 (2H, s); $[\text{M-H}]^-$ previsto = 307,9816; $[\text{M-H}]^-$ observado = 307,9823.

Exemplo 67: Metil 4-cloro-3-(hidroxissulfamoil)benzoato (55)

Metil 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoato

[269] Ao cloreto de 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoíla (2 g, 7,3 mmol) foi adicionado MeOH (20 ml) com agitação. Após 10 minutos, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na síntese da N-hidroxissulfonamida correspondente (1,9 g, 96% de

rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, clorofórmio- d) δ 8,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,30 (1H, dd, 8,3, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, 8,3 Hz), 3,99 (3H, s).

Metil 4-cloro-3-(hidroxissulfamoil)benzoato

[270] Metil 4-cloro-3-(hidroxissulfamoil)benzoato foi sintetizado a partir de metil 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoato (0,7 g, 2,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,3 g, 45% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,05 (1H, br. s), 9,90 (1H, s), 8,50 (1H, d, 2,1 Hz), 8,18 (1H, dd, 8,4, 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, 8,2 Hz), 3,90 (3H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 263,9733; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 263,973.

Exemplo 68: 2-Flúor-*N*-hidróxi-5-metilbenzeno-1-sulfonamida (56)

[271] 2-Flúor-*N*-hidróxi-5-metilbenzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2-flúor-5-metilbenzeno-1-sulfonila (1 g, 4,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,19 g, 20% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,71 (2H, s), 7,61 (1H, dd, 6,6, 1,7 Hz), 7,54 (1H, dt, 8,2, 2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, 10,0, 8,6 Hz), 2,36 (3H, s); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 204,0131; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 204,0121.

Exemplo 69: 4-Cloro-*N*-(3-cloropropil)-3-(hidroxissulfamoil)-benzamida (57)

Cloreto de 2-cloro-5-[(3-cloropropil)carbamoil]benzeno-1-sulfonila

[272] A uma solução de cloreto de 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoíla (1,5 g, 5,51 mmol) em clorobenzeno

(20 ml) foi adicionado cloridrato de azetidina (0,54 g, 5,79 mmol) e a reação foi aquecida a 130°C por 18 horas, quando então LC-MS não exibia material de partida restante. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e triturada usando éter dietílico para fornecer o produto desejado como um sólido esbranquiçado, que foi usado diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (1 g, 55% de rendimento).

4-Cloro-*N*-(3-cloropropil)-3-(hidroxissulfamoil)-benzamida

[273] 4-Cloro-*N*-(3-cloropropil)-3-(hidroxissulfamoil)-benzamida foi preparada a partir de cloreto de 2-cloro-5-[(3-cloropropil)carbamoil]benzeno-1-sulfonila (1 g, 3,4 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,13 g, 14% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,88 (1H, d, 2,7 Hz), 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 8,86 (1H, t, 5,4 Hz), 8,45 (1H, d, 2,0 Hz), 8,11 (1H, dd, 8,4, 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, 8,4 Hz), 3,70 (2H, t, 6,5 Hz), 3,40 (2H, q, 6,5 Hz), 1,91-2,06 (2H, m).

Exemplo 70: 2-Cloro-*N*-hidróxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidina-1-carbonil]benzeno-1-sulfonamida (58)

Cloreto de 2-cloro-5-(4-oxopiperidina-1-carbonil)benzeno-1-sulfonila

[274] A uma solução de cloreto de 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoíla (1,0 g, 3,7 mmol) em clorobenzeno (15 ml) foi adicionado cloridrato de 4-piperidinona (0,59 g, 3,9 mmol) e a reação foi aquecida a 130°C por 18 horas,

quando então LC-MS não exibia material de partida restante. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e recolhida em DCM (50 ml), lavada com água (2 x 10 ml) antes de ser seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto que foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,27 g, 22% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,96 (1H, d, 1,6 Hz), 7,51-7,40 (2H, m), 3,74-3,56 (4H, m), 2,55-2,27 (4H, m).

2-Cloro-*N*-hidróxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidina-1-carbonil]benzeno-1-sulfonamida

[275] 2-Cloro-*N*-hidróxi-5-[4-(hidroxiimino)piperidina-1-carbonil]benzeno-1-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 2-cloro-5-(4-oxopiperidina-1-carbonil)benzeno-1-sulfonila (0,27 g, 0,82 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos/éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,05 g, 16% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,98 (1H, m), 9,86 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,71 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, m).

Exemplo 71: 4-Cloro-3-(hidroxissulfamoil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbenzamida (59)

Cloreto de 2-cloro-5-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]benzeno-1-sulfonila

[276] A uma solução de cloreto de 4-cloro-3-(clorossulfonil)benzoíla (2,0 g, 3,7 mmol) em clorobenzeno (25 ml) foi adicionado cloridrato de 2-

(metoxietil)metilamina (0,48 g, 3,9 mmol) e a reação foi aquecida a 130°C por 18 horas, quando então LC-MS não exibiu material de partida restante. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (2 g, 75% de rendimento).

4-Cloro-3-(hidroxissulfamoil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbenzamida

[277] 4-Cloro-3-(hidroxissulfamoil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbenzamida foi sintetizada a partir de cloreto de 2-cloro-5-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]benzeno-1-sulfonila (2 g, 6,1 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico, seguido por coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/heptanos (1:1 v/v) para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,17 g, 9% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,98 (1H, m), 9,86 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,71 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,95 (3H, m).

Exemplo 72: Ácido 2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)benzóico (60)

[278] Ácido 2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)benzóico foi preparado a partir de ácido 5-(clorossulfonil)-2-hidroxibenzóico (1 g, 4,2 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi isolado como um sólido branco (0,4 g, 41% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (1H, br. s), 10,66 (1H, s), 9,39 (1H, d, 2,1 Hz), 9,04 (1H, dd, 8,8, 2,2 Hz), 8,31 (1H, d, 5,0 Hz); [M-H]⁻ previsto = 231,9916; [M-H]⁻ observado = 231,9907.

Exemplo 73: N-hidróxi-4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida (61)

[279] N-hidróxi-4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonila (0,9 g, 3,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos/acetato de etila para fornecer o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,35 g, 38% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,40 (1H, br. s), 9,32 (1H, s), 7,00-7,12 (2H, m), 6,83 (1H, d, 8,9 Hz), 4,20-4,36 (2H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 2,87 (3H, s); [M+H]⁺ previsto = 245,0595; [M+H]⁺ observado = 245,0589.

Exemplo 74: 2-Cloro-N,4-diidroxibenzeno-1-sulfonamida (62)

Cloreto de 2-cloro-4-hidroxibenzeno-1-sulfonila

[280] A uma solução de 2-cloro-4-hidroxianilina (5,0 g, 35 mmol) em ácido acético (30 ml) e HCl (7 ml) resfriada até 0°C foi adicionado nitrito de sódio (2,65 g, 38,5 mmol) em porções, mantendo uma temperatura interna <5°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. Simultaneamente, CuCl₂·H₂O (5,98 g, 34,8 mmol) foi suspenso em AcOH:água (20 ml:10 ml) a 0°C e agitado a 0°C até que todo CuCl₂ estivesse em solução. Gás SO₂ foi condensado em um frasco a -78°C por meio do auxílio de um dedo gelado e o composto diazo e solução de CuCl₂ adicionados, e a reação foi aquecida até 0°C. Foi permitido que a reação se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C ao longo de 18 horas e foi extinta por adição a gelo e extraída em éter dietílico (3 x 100 ml). Os orgânicos foram secos sobre

sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte.

2-Cloro-*N*,4-diidroxibenzeno-1-sulfonamida

[281] 2-Cloro-*N*,4-diidroxibenzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2-cloro-4-hidroxibenzeno-1-sulfonila de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com MeOH:DCM 1% para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,3 g, 15% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,93 (1H, s), 9,58 (1H, d, 3,0 Hz), 9,42 (1H, d, 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, 8,7 Hz), 6,97 (1H, d, 2,4 Hz), 6,89 (1H, dd, 8,7, 2,4 Hz) [M-H]⁻ previsto = 221,9628; [M-H]⁻ observado = 221,9621.

Exemplo 75: 3,5-Dicloro-*N*,4-diidroxibenzeno-1-sulfonamida (63)

[282] 3,5-Dicloro-*N*,4-diidroxibenzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 3,5-dicloro-4-hidroxibenzeno-1-sulfonila (1 g, 3,8 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,05 g, 5% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (1H, br. s), 9,43 (1H, s), 7,64 (2H, s).

Exemplo 76: 4-Cloro-2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida (64)

Cloreto de 2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxibenzeno-1-sulfonila

[283] A uma solução de ácido 5-(clorossulfonil)-2-

hidroxibenzóico (1 g, 4,2 mmol) em tolueno (20 ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,62 ml, 8,4 mmol) e a reação foi aquecida no refluxo por 1 hora ou até que nenhum material de partida adicional fosse evidente por TLC. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na síntese da amida (1 g, 82% de rendimento). A uma solução de cloreto de 4-cloro-5-(clorossulfonil)-2-hidroxibenzoíla (1 g, 3,5 mmol) em clorobenzeno (25 ml) foi adicionado cloridrato de dimetilamina (0,31 g, 3,9 mmol) e a reação foi aquecida a 130°C por 18 horas, quando então LC-MS não exibia material de partida restante. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (2,9 g, rendimento quantitativo); LC-MS t_R = 1,75 min, $[M+H]^+$ = 264.

4-Cloro-2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida

[284] 4-Cloro-2-hidróxi-5-(hidroxissulfamoil)-*N,N*-dimetilbenzamida foi preparada a partir de cloreto de 2-Cloro-5-(dimetilcarbamoil)-4-hidroxibenzeno-1-sulfonila (2,9 g, 9,7 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com MeOH em DCM 10%, seguido por trituração por DCM para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,38 g, 13% de rendimento). 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,42 (1H, br. s), 9,67 (1H, d, 2,7 Hz), 9,60 (1H, d, 2,9 Hz), 7,68 (1H, s), 7,06 (1H, s), 2,96 (3H, br. s), 2,81 (3H, br. s); $[M-H]^-$ previsto - 292,9999; $[M-H]^-$ observado = 293,0003.

Exemplo 77: 5-Cloro-N-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (65)

5-Cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol

[285] A uma solução de 5-cloro-2,3-diidro-1H-indol (3,0 g, 19,5 mmol) em DMF (60 ml) foram adicionados dimetilcarbonato (5,27 g, 58,6 mmol) e carbonato de potássio (1,35 g, 9,75 mmol). A reação foi aquecida no refluxo por 18 horas, e depois nenhum material de partida era evidente por LC-MS. Foi permitido que a mistura de reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e o produto foi isolado por extração em éter dietílico (250 ml). A porção orgânica foi lavada com água (2 x 100 ml) e os orgânicos secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (2,4 g, 71% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,67 (1H, br. s), 7,27 (1H, s), 7,20 (1H, d, 8,7 Hz), 3,97 (2H, t, 8,7 Hz), 3,74 (3H, br. s), 3,09 (2H, t, 8,7 Hz).

Cloreto de 5-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila

[286] 5-Cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol (0,6 g, 3,6 mmol) e ácido clorossulfônico (1,7 g, 14,3 mmol) foram aquecidos em um tubo lacrado até 70°C por 18 horas. A reação foi extinta por derramamento sobre gelo e o sólido resultante foi seco sob pressão reduzida, e depois cromatografado com coluna de sílica gel eluindo com heptano/acetato de etila 20% para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,37 g, 38% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (1H, br. s), 7,19 (1H, s), 3,97 (2H, t, 8,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,07 (2H, t, 8,6

Hz).

5-Cloro-*N*-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida

[287] 5-Cloro-*N*-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 5-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila (0,35 g, 1,3 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,19 g, 55% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,54-9,72 (2H, m), 8,33 (1H, br. s), 7,51 (1H, s), 4,03 (2H, t, 8,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,18 (2H, t, 8,5 Hz).

Exemplo 78: 2-Cloro-*N*,5-diidroxi-benzeno-1-sulfonamida (66)

[288] 2-Cloro-*N*,5-diidroxi-benzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2-cloro-5-hidróxi benzeno-1-sulfonila (2,32 g, 10 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma HPLC preparativa de fase reversa neutra para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,05 g, 3% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,74 (2H, s), 7,31-7,53 (2H, m), 7,04 (1H, d, 8,7, 2,9 Hz).

Exemplo 79: 5-bromo-*N*-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida (67)

5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol

[289] 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol foi sintetizado usando o método descrito para a síntese de 5-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol (1,1 g, 54% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (1H, br. s), 7,40 (1H, d, 0,9 Hz), 7,28-7,37 (1H, m), 3,96 (2H, t,

8,7 Hz), 3,74 (3H, s), 3,10 (2H, t, 8,7 Hz).

Cloreto de 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila

[290] Cloreto de 5-bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila foi sintetizado usando o método descrito para a síntese de cloreto de 5-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila (0,29 g, 34% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,30 (1H, br. s), 7,37 (1H, s), 3,96 (2H, t, 8,7 Hz), 3,74 (3H, br. s), 3,07 (2H, t, 8,7 Hz).

5-bromo-N-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida

[291] 5-bromo-N-hidróxi-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de bromo-1-metil-2,3-diidro-1H-indol-6-sulfonila (0,29 g, 0,94 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas (0,24 g, 82% de rendimento). ^1H -RNM (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,54-9,74 (2H, m), 8,38 (1H, br. s), 7,68 (1H, s), 4,02 (2H, t, 8,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,18 (2H, t, 8,6 Hz).

Exemplo 80: 2-Cloro-N-hidróxi-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonamida (68)

1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenzeno

[292] 1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenzeno foi sintetizado de acordo com o método detalhado em Buenzli e cols., *J. Amer. Chem. Soc.* 120: 12.274-12.288 (1998). A uma solução de KOH (5,98 g, 106 mmol) em DMSO (50 ml) foi adicionado álcool 4-cloro-3-nitrobenzílico (5,0 g, 26,6 mmol) e iodeto de metila (4 ml, 64 mmol). A agitação foi continuada por 1 hora, quando então água (60 ml) foi adicionada e a reação foi extraída em DCM (3 x 50 ml),

lavada com água e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida (4,7 g, 88% de rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 7,86 (1H, d, 1,4 Hz), 7,40-7,61 (2H, m), 4,49 (2H, s), 3,44 (3H, s).

Cloreto de 2-cloro-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonila

[293] A uma solução de 1-cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenzeno (2,7 g, 13,4 mmol) em EtOH (14 ml) e água (2 ml) foram adicionados ferro (1,94 g, 34,8 mmol) e HCl (5 gotas). A reação foi aquecida a 80°C por 1 hora. A mistura de reação resfriada foi filtrada através de CELITE, lavada com EtOAc (50 ml) e concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente na etapa seguinte. A uma solução de 2-cloro-5-(metoximetil)anilina (4,19 g, 24,5 mmol) em ácido acético (25 ml) e HCl (6 ml) resfriada até 0°C foi adicionado nitrito de sódio (1,85 g, 26,9 mmol) em porções, mantendo uma temperatura interna <5°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. Simultaneamente, $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,16 g, 24,5 mmol) foi suspenso em AcOH:água (25 ml:10 ml) a 0°C e agitado a 0°C até que todo CuCl_2 estivesse em solução. Gás SO_2 foi condensado em um frasco a -78°C por meio do auxílio de um dedo gelado e o composto diazo e solução de CuCl_2 adicionados e a reação aquecida até 0°C. Foi permitido que a reação se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C ao longo de 2 horas. A reação foi extinta por adição a gelo e extraída em DCM (3 x 50 ml). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (5,1 g, 81% de rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,82 (1H, d, 2,0 Hz), 7,30-

7,48 (2H, m), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s).

2-Cloro-*N*-hidróxi-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonamida

[294] 1-Cloro-4-(metoximetil)-2-nitrobenzeno foi preparado a partir de cloreto de 2-cloro-5-(metoximetil)benzeno-1-sulfonila (1 g, 3,9 mmol) de acordo com métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas (0,55 g, 56% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,69-9,89 (2H, m), 7,93 (1H, d, 1,7 Hz), 7,68 (1H, d, 8,1 Hz), 7,60 (1H, dd, 8,2, 2,0 Hz), 4,49 (2H, s), 3,33 (3H, s); [M-H]⁻ previsto = 249,9941; [M-H]⁻ observado = 249,9945.

Exemplo 81: Metil 5-(hidroxissulfamoil)furan-2-carboxilato (69)

[295] Metil 5-(hidroxissulfamoil)furan-2-carboxilato foi preparado a partir de metil 5-(clorossulfonil)furan-2-carboxilato (1,0 g, 4,5 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila (4:1 v/v), seguido por trituração por heptano para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (0,46 g, 47% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,28 (1H, d, 2,8 Hz), 9,89 (1H, d, 2,8 Hz), 7,48 (1H, d, 3,8 Hz), 7,36 (1H, d, 3,6 Hz), 3,87 (3H, s).

Exemplo 82: *N*-Hidróxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida (70)

[296] *N*-hidróxi-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2,5-dimetilfuran-3-sulfonila (0,5 g, 2,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi

triturada com DCM/heptano para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,34 g, 69% de rendimento). ^1H -RNM (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 6,65 (1H, d, 3,7 Hz), 6,20 (1H, s), 6,13 (1H, s), 2,54 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Exemplo 83: *N*-hidróxi-8-oxatriciclo[7.4.0.0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-4-sulfonamida (71)

[297] *N*-hidróxi-8-oxatriciclo[7.4.0.0]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-4-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 8-oxatriciclo[7,4.0.02,7]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno-4-sulfonila (1,0 g, 3,75 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,46 g, 48% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,66 (1H, d, 3,3 Hz), 9,62 (1H, d, 3,3 Hz), 8,67 (1H, d, 1,7 Hz), 8,35 (1H, d, 7,7 Hz), 7,93-8,02 (2H, m), 7,80 (1H, d, 8,4 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,49 (1H, t, 7,5 Hz).

Exemplo 84: 2-(Etanossulfonil)-*N*-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (72)

1-Cloro-2-(etilsulfanil)benzeno

[298] A uma solução de metóxido de sódio (5,6 g, 103,7 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado 2-clorobenzeno-1-tiol (10,0 g, 69,1 mmol) em MeOH (50 ml). A reação foi resfriada até 0°C e uma solução de iodoetano (5,8 ml, 72,6 mmol) em MeOH (50 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por 18 horas em uma temperatura de cerca de 25°C, quando então LC-MS não mostrava material de partida presente. O solvente foi removido e a reação extinta pela adição de água (100 ml). Os orgânicos foram extraídos em DCM (3 x 200 ml), combinados, secos sobre sulfato de sódio,

filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um óleo transparente (11,5 g, 96% de rendimento). ^1H -RNM (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,36 (1H, dd, 7,9, 1,2 Hz), 7,28-7,19 (2H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 2,97 (2H, q, 7,4 Hz), 1,37 (3H, t, 7,4 Hz).

1-Cloro-2-(etanossulfonil)benzeno

[299] Uma solução de 1-cloro-2-(etilsulfanil)benzeno (11,5 g, 66,6 mmol) em DCM (230 ml) foi adicionada ao longo de 1 hora a uma solução a 0-5°C de ácido sulfúrico 10% (345 ml) com adição simultânea de permanganato de potássio sólido (35,8 g, 0,23 mol) em porções. Foi permitido que a mistura de reação resultante se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C e a agitação foi continuada por 1 hora, e depois LC-MS mostrou que a reação estava completa. Bissulfito de sódio (65 g) foi adicionado à mistura de reação lentamente até que toda a cor desaparecesse da reação e uma solução incolor, transparente, fosse observada e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída novamente em DCM (3 x 100 ml) e a porção orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um óleo incolor, transparente, que foi usado diretamente na etapa seguinte (14,0 g, 99,99% de rendimento). ^1H -RNM (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,13 (1H, dd, 8,0, 1,1 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 7,48 (1H, ddd, 8,6, 6,6, 2,1 Hz), 3,44 (2H, q, 7,5 Hz), 1,27 (3H, t, 7,5 Hz).

1-(Benzilsulfanil)-2-(etanossulfonil)benzeno

[300] A uma solução de 1-cloro-2-(etanossulfonil)benzeno (14,0 g, 68,4 mmol) em DMSO (70 ml) foi adicionado (benzilsulfanil)metanimidamida HCl (14,56 g,

71,8 mmol) e a mistura de reação foi resfriada até 10°C. NaOH (6,84 g, 171,0 mmol) foi adicionado à mistura de reação e a reação foi aquecida a 75°C por 18 horas e foi permitido que resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C, quando a agitação foi continuada por mais 72 horas. A reação foi extinta pela adição de água (50 ml) e a solução resultante aquosa extraída em DCM (4 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com gradiente de DCM/acetato/heptanos 50-100% para fornecer o composto desejado como um óleo amarelo (3,25 g, 16% de rendimento). ¹H-RNM (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,06-8,00 (1H, m), 7,54- 7,45 (2H, m), 7,35 (1H, ddd, 8,5, 6,8, 1,9 Hz), 7,32-7,21 (5H, m), 4,23 (2H, s), 3,37 (2H, d, 7,4 Hz), 1,11 (3H, t, 7,4 Hz).

Cloreto de 2-(etanossulfonil)benzeno-1-sulfonila

[301] Gás cloro foi borbulhado através de uma solução de 1-(benzilsulfanil)-2-(etanossulfonil)benzeno (3,25 g, 11,1 mmol) em ácido acético (110 ml) e água (10 ml) mantendo uma temperatura interna de < 10°C por 1 hora. Após o término da adição do gás cloro, o cloreto de sulfonila foi extraído em DCM (100 ml) e foi lavado com água (100 ml) e solução de NaOH 2,5% p/v (50 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (2,7 g, 89% de rendimento). ¹H-RNM (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,44 (1H, dd, 7,8, 1,3 Hz), 8,40 (1H, dd, 7,7, 1,4

Hz), 7,97 (2H, dtd, 22,4, 7,6, 1,3 Hz), 3,61 (2H, q, 7,5 Hz), 1,36 (3H, t, 7,5 Hz).

2-(Etanossulfonil)-N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida

[302] 2-(Etanossulfonil)-N-hidroxibenzeno-1-sulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 2-(etanossulfonil)benzeno-1-sulfonila (1,0 g, 3,7 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,8 g, 83% de rendimento). ¹H-RNM (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10,12 (1H, d, 3,5 Hz), 8,96 (1H, d, 3,5 Hz), 8,26-8,19 (2H, m), 8,08-7.99 (2H, m), 3,65 (2H, q, 7,4 Hz), 1,17 (3H, t, 7,4 Hz).

Exemplo 85: N-hidróxi-2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonamida (73)

1-Cloro-2-(propan-2-ilsulfanil)benzeno

[303] A uma solução de metóxido de sódio (5,6 g, 103,7 mmol) em MeOH (100 ml) foi adicionado 2-clorobenzeno-1-tiol (10,0 g, 69,1 mmol) em MeOH (50 ml). A reação foi resfriada até 0°C e uma solução de 2-iodopropano (7,26 ml, 72,6 mmol) em MeOH (50 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por 18 horas em uma temperatura de cerca de 25°C, quando então LC-MS mostrava que ainda estava presente material de partida. Uma porção adicional de 2-iodopropano (3 ml, 30 mmol) e metóxido de sódio (3 g, 29 mmol) foi adicionada, e agitação continuou por mais 18 horas até que fosse observado consumo completo do material de partida por LC-MS. O solvente foi removido e a reação extinta pela adição de água (100 ml). Os orgânicos foram extraídos em DCM (3 x 200 ml), combinados, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer

o composto desejado como um óleo transparente (12,8 g, 99% de rendimento). ^1H -RNM (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,39 (2H, d, 7,9 Hz), 7,21 (1H, td, 7,6, 1,4 Hz), 7,14 (1H, td, 7,7, 1,6 Hz), 3,50 (1H, hept, 6,7 Hz), 1,34 (6H, d, 6,7 Hz).

1-Cloro-2-(propano-2-sulfonil)benzeno

[304] Uma solução de 1-cloro-2-(propan-2-ilsulfanil)benzeno (12,8 g, 68,3 mmol) em DCM (230 ml) foi adicionada ao longo de 1 hora a uma solução a 0-5°C de ácido sulfúrico 10% (380 ml) com adição simultânea de permanganato de potássio sólido (36,7 g, 0,23 mol) em porções. Foi permitido que a mistura de reação resultante se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C e a agitação foi continuada por 1 hora, quando então LC-MS mostrou que a reação estava completa. Bissulfito de sódio (60 g) foi adicionado à mistura de reação lentamente até que toda a cor desaparecesse da reação e uma solução incolor, transparente, fosse observada e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída novamente em DCM (3 x 100 ml) e a porção orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um óleo incolor, transparente (13,7 g, 92% de rendimento). ^1H -RNM (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm 8,17-8,06 (1H, m), 7,62-7,52 (2H, m), 7,46 (1H, ddd, 8,7, 5,5, 3,2 Hz), 3,80 (1H, hept, 6,9 Hz), 1,32 (6H, dd, 6,9, 0,9 Hz).

1-(Benzilsulfanil)-2-(propano-2-sulfonil)benzeno

[305] A uma solução de 1-cloro-2-(propano-2-sulfonil)benzeno (13,7 g, 62,6 mmol) em DMSO (70 ml) foi adicionada (benzilsulfanil)metanimidamida HCl (13,3 g, 65,8 mmol) e a mistura de reação foi resfriada até 10°C. NaOH

(6,3 g, 156,6 mmol) foi adicionado à mistura de reação e a reação foi aquecida a 75°C por 18 horas. A reação foi extinta pela adição de água (50 ml) e a solução resultante aquosa extraída em DCM (4 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com gradiente de DCM acetato/heptanos 50-100% para fornecer o composto desejado como um óleo amarelo (4,7 g, 20% de rendimento). ¹H-RNM (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,03-7,98 (1H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,36-7,21 (6H, m), 4,23 (2H, s), 3,82 (1H, dt, 13,7, 6,9 Hz), 1,19 (6H, d, 6,9 Hz).

Cloreto de 2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonila

[306] Gás cloro foi borbulhado através de uma solução de 1-(benzilsulfanil)-2-(propano-2-sulfonil)benzeno (4,1 g, 13,4 mmol) em ácido acético (140 ml) e água (12 ml) mantendo uma temperatura interna de < 10°C por 1 hora. Após o término da adição do gás cloro, o cloreto de sulfonila foi extraído em DCM (100 ml) e foi lavado com água (100 ml) e solução de NaOH 2,5% p/v (50 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (2,9 g, 77% de rendimento). ¹H-RNM (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,42 (1H, dd, 7,8, 1,4 Hz), 8,34 (1H, dd, 7,6, 1,6 Hz), 7,93 (2H, dtd, 20,1, 7,5, 1,4 Hz), 4,05 (1H, hept, 6,8 Hz), 1,35 (6H, d, 6,9 Hz).

N-hidróxi-2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonamida

[307] N-hidróxi-2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-

sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2-(propano-2-sulfonil)benzeno-1-sulfonila (1,0 g, 3,5 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com heptanos para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,84 g, 85% de rendimento). ¹H-RNM (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,5 Hz), 8,93 (1H, d, 3,5 Hz), 8,26-8,22 (1H, m), 8,22-8,17 (1H, m), 8,06-7,99 (2H, m), 4,09 (1H, hept, 6,9 Hz), 1,22 (6H, d, 6,8 Hz).

Exemplo 86: 4-Acetil-*N*-hidróxi-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida (74)

[308] 4-Acetil-*N*-hidróxi-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 4-acetil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonila (0,72 g, 2,6 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,70 g, 59% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (1H, br. s), 9,43 (1H, br. s), 7,47 (1H, d, 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, 8,5 Hz), 4,36 (2H, t, 4,3 Hz), 3,89 (2H, t, 4,4 Hz), 2,27 (3H, s).

Exemplo 87: Metil 5-(hidroxissulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (75)

[309] Metil 5-(hidroxissulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato foi preparado a partir de metil 5-(clorossulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (0,46 g, 1,9 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,09 g, 19% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 9,47 (1H, d, 3,3 Hz), 9,21 (1H, d, 3,5 Hz), 7,70 (1H, d, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, 1,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,78 (3H, s).

Exemplo 88: N-[5-(Hidroxissulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (76)

[310] N-[5-(Hidroxissulfamoil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida foi preparada a partir de cloreto de 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonila (0,28 g, 1,3 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de N-hidroxissulfonamidas e foi triturada com éter dietílico para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,12 g, 42% de rendimento). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,80 (1H, d, 3,2 Hz), 9,65 (1H, d, 3,3 Hz), 7,94 (1H, s), 2,20 (3H, s).

Exemplo 89: N-hidróxi-2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonamida (77)

4-(2,5-Dimetilfuran-3-carbonil)morfolino

[311] A uma solução de diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,5 mmol) e morfolino (1,79 g, 20,5 mmol) em DCM (30 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 2,5-dimetilfuran-3-carbonila (3,1 g, 19,6 mmol) e a solução resultante foi aquecida até uma temperatura de cerca de 25°C por 6 horas. A reação foi extinta pela adição de HCl 1 N (20 ml) e a porção orgânica foi extraída em DCM (50 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um óleo marrom (4,41 g, rendimento quantitativo). ^1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,09 (1H, s), 3,40-3,63 (8H, m), 2,25 (3H, s), 2,21 (3H, s).

Cloreto de 2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-

sulfonil

[312] 4-(2,5-Dimetilfuran-3-carbonil)morfolino (2,0 g, 9,6 mmol) foi adicionado ao ácido clorossulfônico (6,4 ml, 95 mmol) e a reação aquecida até 90°C por 1 hora, quando então LC-MS mostrou consumo completo do material de partida. A solução marrom foi derramada sobre gelo e a porção orgânica extraída em DCM (2 x 50 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um sólido marrom, que foi usado diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (2,29 g, 78% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,03-3,85 (8H, m), 2,31 (3H, s), 2,07 (3H, s).

***N*-hidróxi-2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonamida**

[313] *N*-hidróxi-2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2,5-dimetil-4-(morfolino-4-carbonil)furan-3-sulfonila (2,3 g, 7,4 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com DCM para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (1,3 g, 56% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,71 (1H, d, 3,5 Hz), 8,64 (1H, d, 3,6 Hz), 3,62-3,78 (2H, m), 3,42 -3,62 (4H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,22 (3H, s).

Exemplo 90: Etil 5-(hidroxissulfamoil)furan-3-carboxilato (78)

[314] Etil 5-(hidroxissulfamoil)furan-3-carboxilato foi preparado a partir de etil 5-(clorossulfonil)furan-3-carboxilato (0,3 g, 1,4 mmol) de acordo com os métodos aqui

descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturado com heptano para fornecer o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,2 g, 60% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,14 (1H, br. s), 9,88 (1H, s), 8,76 (1H, d, 0,8 Hz), 7,38 (1H, d, 0,8 Hz), 4,28 (2H, q, 7,1 Hz), 1,21-1,35 (3H, t, 7,1 Hz).

Exemplo 91: 5-Clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato (79)

[(*terc*-Butóxi)carbonil]amino oxano-4-carboxilato

[315] A uma solução de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (5,0 g, 38,42 mmol) em DCM (200 ml) foi adicionado EDCI (5,96 g, 38,42 mmol). A reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C por 10 minutos e BOC hidroxilamina (5,12 g, 38,42 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 ml) e lavada com água (2 x 20 ml) e salmoura (1 x 20 ml), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para gerar [(*terc*-butóxi)carbonil]amino oxano-4-carboxilato como um óleo laranja claro (6,93 g, 74% de rendimento). ¹H-RNM (250 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,00 (1H, br. s), 3,98 (2H, td, 3,7, 11,7 Hz), 3,60-3,32 (2H, m), 2,86-2,64 (1H, m), 1,79 (4H, s), 1,48 (9H, s).

***N*-[(*terc*-Butóxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato**

[316] A uma solução de [(*terc*-butóxi)carbonil]amino oxano-4-carboxilato (2 g, 8,15 mmol) em DCM (100 ml) foram adicionados cloreto de 5-clorotiofeno-2-sulfonila (1,09 ml, 8,15 mmol) e trietilamina (1,7 ml, 12,23 mmol), seguidos pela adição de DMAP (149 mg, 1,22 mmol). A mistura de

reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C por 1 hora e depois água foi adicionada (10 ml). A mistura foi agitada, as 2 camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 0,1 M de HCl aquoso (1 x 10 ml), água (1 x 10 ml) e salmoura (1 x 10 ml), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para gerar um óleo. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptano/EtOAc 30%- 40% para gerar *N*-[(*terc*-butóxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato (0,92 g, 27% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,65 (1H, d, 4,3 Hz), 7,00 (1H, d, 4,1 Hz), 4,01 (2H, td, 3,6, 11,7 Hz), 3,55-3,46 (2H, m), 2,84 (1H, tt, 5,1, 9,8 Hz), 2,00-1,87 (4H, m), 1,49 (9H, s).

5-Clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato

[317] A uma solução de *N*-[(*terc*-butóxi)carbonil]5-clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato (0,86 g, 2,0 mmol) em DCM (8 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (2,24 ml, 30,3 mmol) e a mistura de reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C por 1 hora. Os solventes foram evaporados para gerar um óleo amarelo que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/EtOAc 20%-50% para gerar 5-clorotiofeno-2-sulfonamido oxano-4-carboxilato como um sólido branco (0,53 g, 80% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,52 (1H, br. s), 7,68 (1H, d, 4,1 Hz), 7,39 (1H, d, 4,1 Hz), 3,80 (2H, td, 3,5, 11,3 Hz), 3,41-3,30 (2H, m), 2,78 (1H, tt, 4,1, 11,1 Hz), 1,73 (2H, dd, 2,1, 12,8 Hz), 1,62-1,49 (2H, m).

Exemplo 92: *N*-hidróxi-2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)

benzeno-1-sulfonamida (80)**4-[(2-Fluorbenzenossulfonil)metil]oxano**

[318] A uma solução de 4-(iodometil)oxano (1,0 g, 4,4 mmol) e 2-fluorbenzeno-1-tiol (0,57 g, 4,4 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,79 g, 5,7 mmol) e a mistura de reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C por 18 horas. A reação foi extinta pela adição de água (20 ml) e a porção orgânica extraída em DCM (50 ml). Os orgânicos foram lavados com água (10 ml) antes de serem secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila 100-70% para fornecer o composto desejado como um óleo incolor, transparente, (0,9 g, 92% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,37 (1H, td, 7,6, 1,7 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 6,99-7,17 (2H, m), 3,85-4,04 (2H, m), 3,35 (2H, td, 11,8, 2,0 Hz), 2,84 (2H, d, 6,9 Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,36 (2H, qd, 12,3, 4,4 Hz).

4-{[2-(Benzilsulfanil)benzenossulfonil]metil}oxano

[319] A uma solução de 4-[(2-fluorbenzenossulfonil)metil]oxano (1,0 g, 3,9 mmol) em DMSO (20 ml) foi adicionado cloridrato de benzil carbamimidotioato (0,84 g, 4,2 mmol) e a mistura foi resfriada durante a adição de NaOH (0,4 g, 9,8 mmol) de tal forma que a temperatura interna fosse mantida abaixo de 15°C-20°C. A mistura de reação foi aquecida a 75°C por 2 horas, quando então LC-MS mostrava consumo completo do material de partida. Foi permitido que a reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e ela foi extinta pela adição de solução de

HCl 1 N (5 ml). A emulsão formada foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e a camada orgânica resultante foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila 20-40% para fornecer o composto desejado como um óleo amarelo (1,2 g, 87% de rendimento), $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,78-7,95 (2H, m), 7,67 (1H, td, 7,7, 1,5 Hz), 7,14-7,49 (6H, m), 4,40 (2H, s), 3,71 (2H, dt, 9,7, 1,9 Hz), 3,30 (2H, d, 6,4 Hz), 3,17 (2H, td, 11,6, 2,1 Hz), 1,79-1,97 (1H, m), 1,48 (2H, dd, 13,0, 1,9 Hz), 1,06-1,30 (2H, m).

Cloreto de 2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)benzeno-1-sulfonila

[320] Gás cloro foi borbulhado através de uma solução de 4-[[2-(benzilsulfanil)benzenossulfonil] metil]oxano (1 g, 2,8 mmol) em ácido acético (35 ml) e água (3 ml) mantendo uma temperatura interna de $< 10^\circ\text{C}$ por 1 hora. Após o término da adição do gás cloro, o cloreto de sulfonila foi extraído em DCM (150 ml) e foi lavado com água (150 ml) e solução de NaOH 2,5% p/v (50 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida e cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/heptano 80% para fornecer o composto desejado as um óleo, que foi usado diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (0,9 g, 96% de rendimento). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 8,40 (2H, ddd, 7,6, 5,9, 1,4 Hz), 7,88-8,05 (2H, m), 3,87-4,03 (2H, m), 3,38-3,51 (3H, m), 2,99 (1H, br. s), 2,41-2,64 (1H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,43-1,63 (2H, m).

***N*-hidróxi-2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)benzeno-1-**

sulfonamida

[321] *N*-hidróxi-2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)benzeno-1-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 2-(oxan-4-ilmetanossulfonil)benzeno-1-sulfonila (0,72 g, 2,1 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi cromatografada com uma coluna de sílica gel eluindo com heptanos/acetato de etila (1:1 v/v) para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,37 g, 52% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,5 Hz), 8,98 (1H, d, 3,5 Hz), 8,23-8,28 (1H, m), 8,17-8,22 (1H, m), 7,99-8,04 (2H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 3,62 (2H, d, 6,5 Hz), 3,29 (2H, td, 11,6, 2,0 Hz), 2,11-2,23 (1H, m), 1,66 (2H, dd, 13,1, 1,9 Hz), 1,28-1,40 (2H, m).

Exemplo 93: *N*-hidróxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida (81)

Etil 2-(2-acetilfenoxi)acetato

[322] A uma solução de 1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (7,5 g, 0,06 mol) em dimetil formamida (75 ml) foi adicionado carbonato de potássio (22,8 g, 0,17 mol) em uma temperatura de cerca de 25°C. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos antes da adição de bromoacetato de etila (9,2 ml, 0,08 mol) e a agitação foi continuada por mais 5 horas em uma temperatura de cerca de 25°C. Após término da reação, observado por TLC, a reação foi diluída com acetato de etila (150 ml) e água (150 ml), a porção orgânica foi separada, e a porção aquosa foi ainda extraída com acetato de etila (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 150 ml), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão

reduzida para fornecer o produto O-alquilado como um óleo incolor. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano 5-8% para gerar etil 2-(2-acetilfenoxi)acetato como um sólido esbranquiçado (10,5 g, 86% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,78-7,74 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,28 (2H, q, 7,1 Hz), 2,72 (3H, s), 1,30 (3H, t, 7,1 Hz).

Ácido 2-(2-acetilfenoxi)acético

[323] A uma solução de etil 2-(2-acetilfenoxi)acetato (8 g, 0,04 mol) em etanol/água (80 ml:8 ml) foi adicionado hidrato de hidróxido de lítio (1:1:1) (4,5 g, 0,11 mol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em uma temperatura de cerca de 25°C por 18 horas e, após término da reação (observado por TLC), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O produto foi recolhido em água (350 ml) e extraído com éter dietílico (2 x 150 ml). O extrato aquoso foi então acidificado usando HCl 1 N (pH de cerca de 2-3) a 0°C e extraído em diclorometano (4 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (150 ml), secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto ácido como um sólido esbranquiçado. A trituração com pentano forneceu o produto composto como um sólido esbranquiçado (6,7 g, 95,8% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, DMSO) δ ppm 13,16 (1H, s), 7,60-7,55 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 4,85 (2H, s), 2,62 (3H, s).

3-Metil-1-benzofurano

[324] A uma solução de ácido 2-(2-acetilfenoxi)acético (8 g, 0,041 mol) em anidrido acético (48 ml) foi adicionado

acetato de sódio (20,3 g, 0,25 mol) em uma temperatura de cerca de 25°C. A mistura de reação foi agitada no refluxo (140°C) por 18 horas. Após o término da reação (verificado por TLC), a mistura de reação foi derramada sobre água gelada (400 ml) e extraída em acetato de etila (3 x 400 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (400 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer produto ciclizado como um óleo vermelho que foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com hexano para fornecer o composto ciclizado como um líquido incolor (2,6 g, 48% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55-7,51 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 2,26 (3H, d, 1,3 Hz).

Cloreto de 3-metil-1-benzofuran-2-sulfonila

[325] A uma solução de 3-metil-1-benzofurano (2,6 g, 17,7 mmol) em éter dietílico (50 ml) resfriada até -78°C foi adicionado n-BuLi (8,7 ml de uma solução de 2,5 M em hexanos, 21.64 mmol) gota a gota. A reação foi agitada por 1 hora antes de gás SO₂ ter sido borbulhado através da reação e a agitação continuou a -50°C por mais 1 hora. Foi permitido que a reação se aquecesse até -20°C e NCS (3,42 g, 25,58 mmol) foi adicionado em porções e a agitação foi continuada por 18 horas em uma temperatura de cerca de 25°C. Após o consumo substancialmente completo do material de partida ter sido observado por TLC, água (40 ml) foi adicionada e a porção orgânica foi extraída em acetato de etila (3 x 20 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi cromatografado com uma coluna de sílica gel eluindo com

acetato de etila 0,5% em hexano para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (2,5 g, 55% de rendimento). ^1H -RNM (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,72 (1H, dd, 7,9, 0,9 Hz), 7,64- 7.58 (2H, m), 7,43 (1H, dd, 8,1, 4,2 Hz), 2,65 (3H, s).

***N*-Hidróxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida**

[326] *N*-hidróxi-3-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida foi preparada a partir de cloreto de 3-metil-1-benzofuran-2-sulfonila (1,5 g, 6,5 mmol) de acordo com os métodos aqui descritos para a síntese de *N*-hidroxissulfonamidas e foi triturada com DCM/pentano 5% para fornecer o composto desejado como um sólido branco (0,74 g, 50% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, DMSO) δ ppm 10,11 (1H, d, 3,0 Hz), 9,79 (1H, d, 3,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, 7,9, 1,1, 0,7 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55 (1H, ddd, 8,4, 7,2, 1,3 Hz), 7,41 (1H, td, 7,6, 0,9 Hz), 2,50 (3H, s).

Exemplo 94: *N*-hidróxi-5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonamida (82)

Cloreto de 5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonila

[327] Complexo de trióxido de enxofre-piridina (2,66 g, 16,74 mmol) e 1,2 dicloroetano (20 ml) foram aquecidos com (furan-2-carbonil)piperidina (2 g, 11,16 mmol) em um tubo lacrado a 140°C por 22 horas, e depois foi permitido que a mistura de reação resfriasse até uma temperatura de cerca de 25°C e a mistura concentrada sob pressão reduzida para fornecer uma lama. O resíduo foi tratado com uma solução de carbonato de sódio (1,7 g, 16,74 mmol) em água (20 ml) e a mistura resultante foi evaporada até a secura. O sólido foi agitado com diclorometano (20 ml) antes do refluxo em etanol (10 ml) por 30 min e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida para fornecer 1,2 g do sal de sódio. O sal de sódio foi dissolvido em metanol (10 ml) e a solução resultante foi tratada com carvão e filtrada através de CELITE. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer ácido 5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfônico como o sal de sódio (950 mg). O sal de sódio foi misturado com diclorometano (10 ml) a 0°C e lentamente adicionado a oxicloreto de fósforo (2 ml). Pentacloreto de fosforo (2,32 g, 16,74 mmol) foi então adicionado em porções à mistura de reação a 0°C e foi permitido que a mistura de reação se aquecesse até uma temperatura de cerca de 25°C e agitada por mais 2 horas naquela temperatura. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 ml) e água (20 ml), e a porção orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer cloreto de 5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonila (0,6 g, 19% de rendimento).

N-hidróxi-5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonamida

[328] A uma solução de hidroxilamina aquosa (0,3 ml de uma solução aquosa 50%, 4,95 mmol) em tetrahidrofurano (7 ml) e água (3 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionada uma solução de cloreto de 5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonila (550 mg, 1,98 mmol) em THF (3 ml), mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 30 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para

fornecer a *N*-hidróxi-5-(piperidina-1-carbonil)furan-2-sulfonamida como um sólido amarelo. A trituração foi realizada usando DCM/pentano (1:1 v/v), seguido por diclorometano (2 x 1 ml) para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,3 g, 55% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO) δ ppm 10,13 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,58 (s, 4H), 1,74-1,45 (m, 6H).

Exemplo 95: *N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida (83)

Cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila

[329] 2-Metanossulfoniltiofeno (5 g, 30.82 mmol) foi adicionado ao ácido clorossulfônico (14,37 ml, 215,74 mmol) e a solução resultante foi aquecida até 90°C por 1 h, quando então a solução foi resfriada até uma temperatura de cerca de 25°C antes de ser derramada sobre gelo (250 ml). A suspensão resultante foi extraída em diclorometano (3 x 100 ml) e a porção orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado como um sólido castanho claro que existia como uma mistura com o isômero-1,4 correspondente e foi usado dessa forma diretamente na síntese da *N*-hidroxissulfonamida correspondente (4,6 g, 39% de rendimento como uma mistura 1:1 com o isômero-2,4). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).

***N*-hidróxi-5-metanossulfoniltiofeno-2-sulfonamida**

[330] A uma solução de hidroxilamina aquosa (158 ml de uma solução a 50%, 23,97 mmol) em tetrahydrofurano (15 ml) e água (2,5 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionada uma mistura 1:1 de cloreto de 5-

metanossulfoniltiofeno-2-sulfonila e cloreto de 5-metanossulfoniltiofeno-3-sulfonila (2,5 g, 9,58 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como uma mistura 1:1 com o isômero-2,4 correspondente como um subproduto. O composto foi então cromatografado por HPLC ácida que separou totalmente os 2 isômeros (0,58 g, 46% de rendimento). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) de composto do título: δ 10,09 (s, 2H), 7,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H). ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) de isômero-2,4: ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 4H).

Exemplo 96: Preparação de *N*-hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (84)

Cloreto de 5-metiltiofeno-2-sulfonila

[331] Cloreto de 5-metiltiofeno-2-sulfonila foi sintetizado de acordo com os métodos revelados em Sone e cols., *Bull. Chem. Soc. Japan* 58: 1.063-1.064 (1985). Cloreto de sulfurila recém destilado (74,9 ml, 0,93 mol) foi adicionado gota a gota com agitação a DMF gelado (71,5 ml, 0,93 mol) mantendo a temperatura abaixo de 25°C. O complexo sólido higroscópico que se formou após 10 minutos foi mantido na mesma temperatura por mais 30 minutos. 2-Metil tiofeno (70 g, 0,71 mol) foi adicionado ao complexo e

a mistura foi aquecida a 98°C por 1 hora. A mistura marrom viscosa foi resfriada, derramada em água gelada e extraída em éter dietílico (2 x 1L). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água (500 ml), solução de NaHCO₃ 5% (200 ml) e água (500 ml) antes de ser seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila como um líquido marrom escuro. O cloreto de sulfonila foi cromatografado por CC eluindo com EtOAc/heptano 0-30% (110 g, 78% de rendimento). ¹H-RNM (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 6,88-6,83 (1H, m), 2,60 (3H, d, *J* = 0,8 Hz).

***N*-hidróxi-5-metiltiofeno-2-sulfonamida**

[332] A uma solução de hidroxilamina aquosa (8,4 ml de uma solução aquosa 50%, 50,9 mmol) em THF (60 ml) e água (10 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 5-metiltiofeno-2-sulfonila (10 g, 50,9 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com DCM (100 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com água (2 x 25 ml). Os extratos aquosos foram combinados e lavados novamente com DCM (2 x 75 ml). Todas as porções orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido bege. A trituração com heptanos forneceu o composto do título como um sólido bege (6,1 g, 61,8% de rendimento). LC-MS *t_R* = 1,1 min; HRMS: teórica (C₅H₇NO₃S₂) = 191,9789, medida = 191,9781; ¹H-RNM (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,71 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 9,58

(1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 3,7, 1,0$ Hz), 2,53 (3H, s).

Exemplo 97: *N*-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (85)

[333] A uma solução de hidroxilamina aquosa (7,32 ml de uma solução a 50%, 110,73 mmol) em tetrahidrofurano (48 ml) e água (8 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonila (8 g, 44,29 mmol) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C . A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando heptanos/DCM (1:1, v/v) para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (4,3 g, 55% de rendimento). LC-MS $t_R = 0,41$ min, $[M+H]^+ = 179$. ^1H -RNM (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,62 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 9,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Exemplo 98: Preparação de 3-cloro-4-flúor-*N*-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (87)

[334] A uma solução de hidroxilamina (1,3 ml de uma solução aquosa 50%; 21,8 mmol) em THF (12 ml) e água (2 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 3-cloro-4-fluorbenzeno-1-sulfonila (2 g, 8,7 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C . A reação foi agitada

por 20 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com éter dietílico (2 x 50 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com solução de ácido cítrico 5% (10 ml) e água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi triturado com éter dietílico/heptano para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,14 g, 58% de rendimento). LC-MS t_R = 1,54 min; HRMS: teórica ($C_6H_5ClFNO_3S$) = 223,9584, medida = 223,963; 1H -RNM (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,79 (1H, d, 3,2 Hz), 9,73 (1H, d, 3,2 Hz), 7,98 (1H, dd, 6,87 Hz, 2,29 Hz), 7,85 (1H, m).

Exemplo 99: 1-*N*,3-*N*-diidroxibenzeno-1,3-dissulfonamida (88)

[335] A uma solução de hidroxilamina aquosa (2,4 ml de uma solução a 50%, 36,35 mmol) em tetrahidrofurano (12 ml) e água (2 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado dicloreto de benzeno-1,3-dissulfonila (2 g, 7,27 mmol), mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC (cerca de 5 min), e depois a reação foi diluída com acetato de etila (25 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml) e cloreto de amônio (25 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco. A trituração foi realizada usando heptano para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,567 g, 29% de rendimento). Concentração até 1/3 volume do filtrado forneceu uma

segunda batelada da *N*-hidroxissulfonamida (0,327 g, 17% de rendimento) LC-MS t_R = 0,87 min; ^1H -RNM (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 2H), 9,82 (s, 2H), 8,28 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Exemplo 100: 3-Bromo-*N*-hidroxibenzeno-1-sulfonamida (89)

[336] A uma solução de hidroxilamina HCl (1,62 g, 23,48 mmol) em água (2,4 ml) resfriada até 0°C foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (3,24 g, 23,48 mmol) em água (3,6 ml) gota a gota mantendo uma temperatura interna de reação entre 5°C e 15°C. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos, quando então tetrahidrofurano (12 ml) e metanol (3,0 ml) foram adicionados. Cloreto de 3-bromobenzeno-sulfonila (3,0 g, 11,74 mmol) foi adicionado em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C e a mistura de reação foi então agitada em uma temperatura de cerca de 25°C até que fosse observado consumo substancialmente completo do cloreto de sulfonila por TLC. A suspensão resultante foi concentrada sob pressão reduzida para remover quaisquer voláteis e a suspensão aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 50 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido branco (1,8 g, 61% de rendimento). ^1H -RNM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,95 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,9 Hz); $[\text{M}-\text{H}]^-$ previsto = 249,9174; $[\text{M}-\text{H}]^-$ observado = 249,9163.

Exemplo 101: Preparação de *N*-hidróxi-3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonamida (92)

[337] A uma solução de hidroxilamina (6,4 ml de uma solução aquosa 50%; 95,9 mmol) em THF (60 ml) e água (10 ml) resfriada até 0°C foi adicionado cloreto de 3-(trifluormetoxi)benzeno-1-sulfonila (10 g, 38,4 mmol) em porções de modo a manter a temperatura abaixo de 10°C. A reação foi agitada por 20 minutos, e depois LC-MS mostrou consumo completo do cloreto de sulfonila. A reação foi diluída com DCM (2 x 50 ml) e a porção orgânica foi separada e lavada com cloreto de amônio solução (10 ml) e água (10 ml). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi triturado com heptano para fornecer o composto do título como um sólido branco (6,77 g, 66.6% de rendimento). LC-MS t_R = 1,67 min; HRMS: teórica ($C_7H_6F_3NO_4S$) - 255,9891, medida = 255,9903; 1H -RNM (250 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,82 (2H, s), 7,89 (1H, dt, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,84-7,70 (3H, m).

Exemplo 102: N-hidróxi-4-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonamida (93)

[338] A uma solução de hidroxilamina aquosa (6,48 ml de uma solução a 50%, 98,15 mmol) em tetrahidrofurano (60 ml) e água (10 ml) resfriada até -5°C foi lentamente adicionado cloreto de 4-metanossulfonilbenzeno-1-sulfonila (10 g, 39,26 mmol) como uma suspensão em tetrahidrofurano (20 ml) mantendo uma temperatura de reação de menos do que 10°C. A reação foi mantida nessa temperatura até que o consumo completo do cloreto de sulfonila fosse observado por LC-MS (cerca de 10 min), e depois a reação foi diluída com diclorometano (150 ml) e a porção orgânica foi separada, lavada com água (2 x 25 ml), seca sobre sulfato de sódio,

filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a *N*-hidroxissulfonamida como um sólido esbranquiçado. A trituração foi realizada usando heptanos/DCM (9:1 v/v) para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (5,46 g, 55,4% de rendimento). LC-MS t_R = 0,89 min, $[M-H]^-$ = 250; 1H -RNM (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,32 (3H, s).

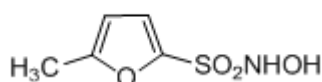
[339] Será evidente para aqueles habilitados na técnica que modalidades específicas da matéria revelada em questão podem ser dirigidas a uma ou mais das modalidades indicadas acima e abaixo.

[340] Embora a invenção tenha sido revelada em algum detalhe por meio de ilustração e exemplo para fins de clareza de compreensão, é evidente para aqueles habilitados na técnica que várias alterações podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos, sem se afastar do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Portanto, a descrição e os exemplos não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção.

[341] Todas as referências, publicações, patentes e pedidos de patentes aqui revelados são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

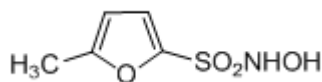
1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e um tampão aquoso, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(1)

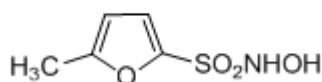
e em que a composição possui um pH de 5 a 6.

2. Mistura caracterizada pelo fato de que compreende um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e uma ciclodextrina, em que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de 0,02:1 a 2:1, e em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(1) .

3. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e uma ciclodextrina, em que o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida é um composto da fórmula (1):



(1) .

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tampão aquoso fornece um pH para a composição de 5,5 a 6,2.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tampão aquoso fornece um pH para a composição de 6.

6. Mistura, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um agente de tamponamento.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente de tamponamento é um tampão de fosfato.

8. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o agente de tamponamento é um tampão de acetato.

9. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um agente estabilizante.

10. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente estabilizante é uma ciclodextrina.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3 ou 10, caracterizada pelo fato de que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de 0,02:1 a 2:1.

12. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 3, 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a

ciclodextrina presente na composição é de 0,05:1 a 1,5:1.

13. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 3, 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de 0,5:1 a 1:1.

14. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que a proporção molar entre o doador de nitroxil do tipo *N*-hidroxissulfonamida e a ciclodextrina presente na composição é de 0,1:1 a 1:1.

15. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 7, 8, 10 a 14, caracterizada pelo fato de que a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina que possui seis ou sete grupos de éter sulfo-*n*-butílico por molécula de ciclodextrina.

16. Composição farmacêutica ou mistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 7, 8, 10 a 14, caracterizada pelo fato de que a ciclodextrina é um derivado de éter sulfo-*n*-butílico de β -ciclodextrina, que é β -ciclodextrina que pelo menos um grupo -OH que é derivatizado por substituição do átomo de hidrogênio desta com $-(CH_2)_4-S(O)_2-O^-Z^+$, em que cada Z é Na^+ .

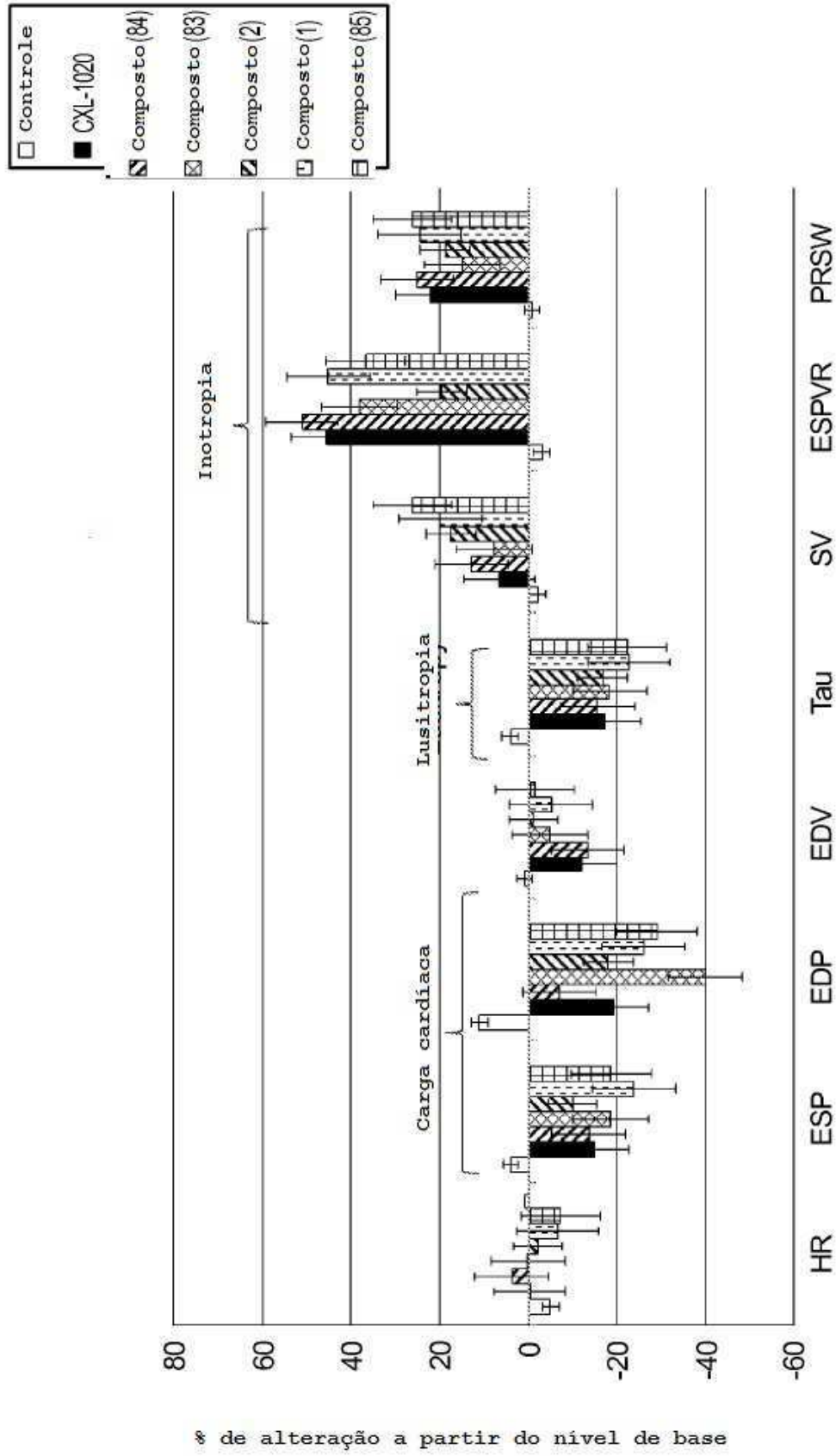
17. Mistura, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é formada por liofilização.

18. Uso da composição farmacêutica ou mistura, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento útil para o tratamento de insuficiência

cardíaca.

19. Uso da composição farmacêutica ou mistura, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento útil para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada.

20. Uso da composição farmacêutica ou mistura, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser adequado para administração intravenosa.

**FIG. 1**

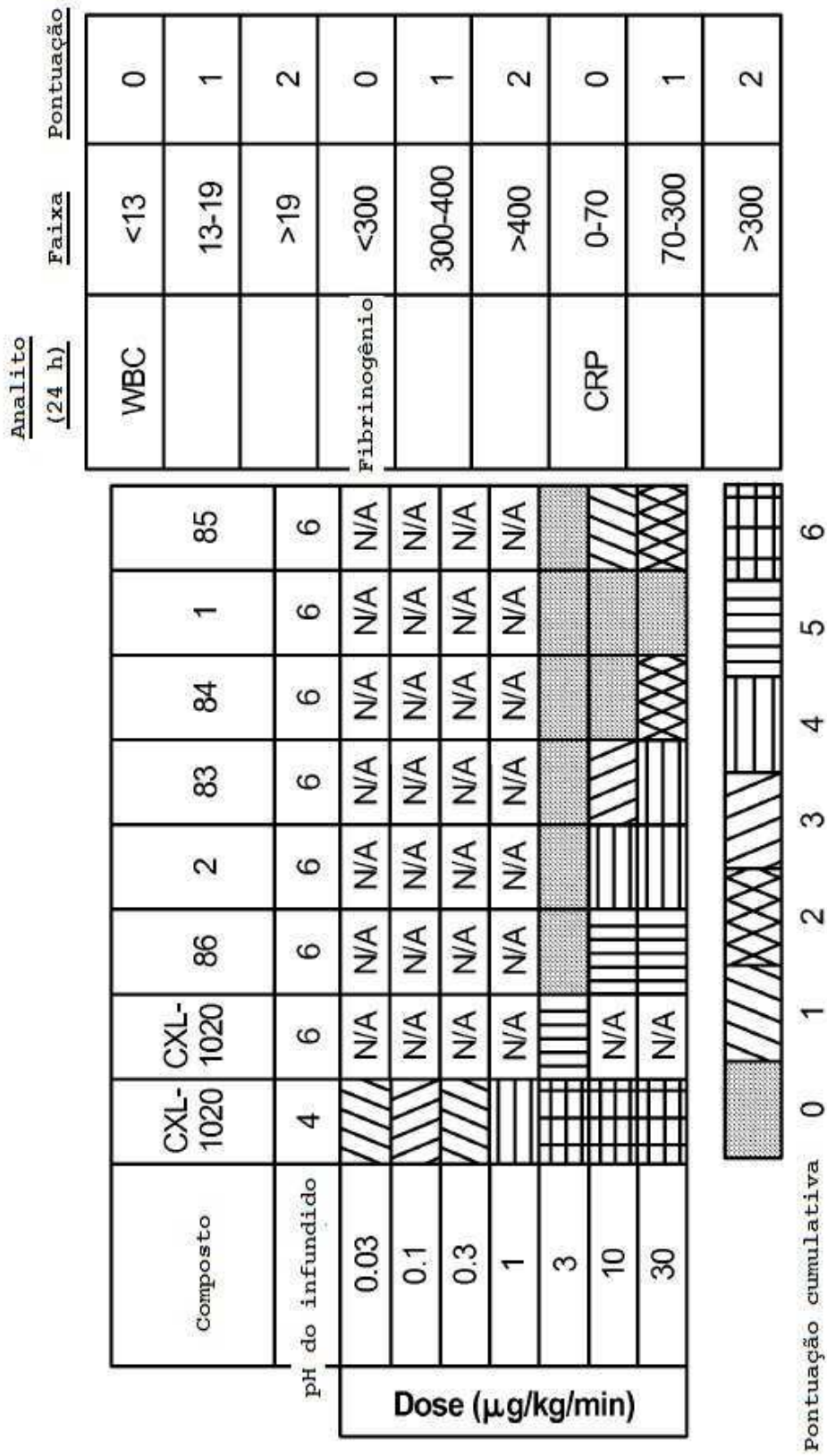
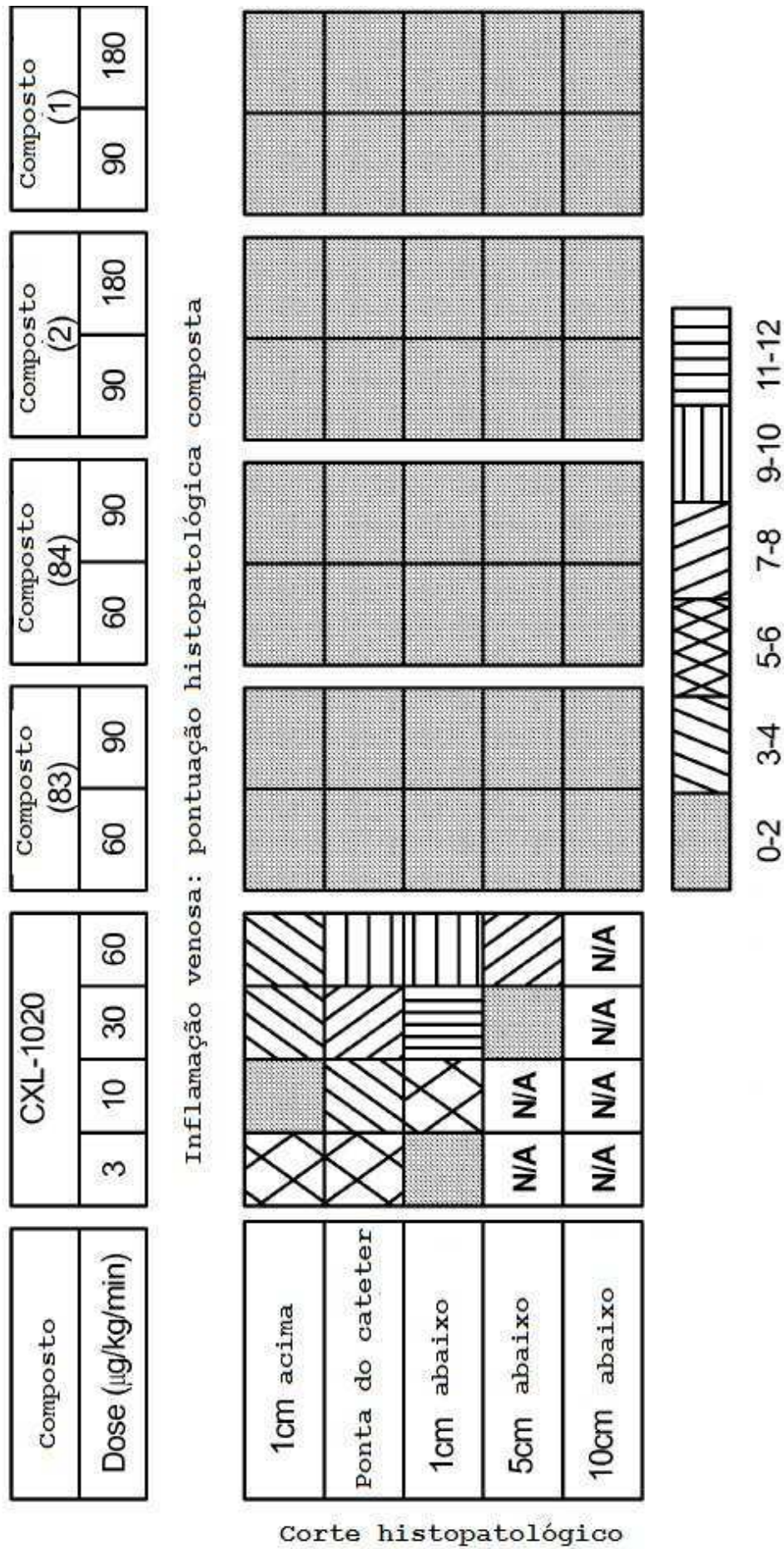


FIG. 2

**FIG. 3**

<u>Analito</u> <u>(24 h)</u>	<u>Faixa</u>	<u>Pontuação</u>
WBC	<13	0
	13-19	1
	>19	2
Fibrinogênio	<300	0
	300-400	1
	>400	2
CRP	0-70	0
	70-300	1
	>300	2

Composto	CXL-1020	CXL-1020	86	86	2	2
pH do infundido	4	6	4	6	4	6
3 µg/kg/min						

Pontuação cumulativa	0	1	2	3	4	5	6

FIG. 4