



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 586 435 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
C07C 311/48 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07C 323/67 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÖLGE**

(10) Registreeringu number: E012768	(73) Patendiomanikud:
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 586 435 B1	The Johns Hopkins University 3400 North Charles Street, Baltimore, MD 21218, US
(30) Prioriteediandmed: 17.03.2006 US 783556 P	Cardioxyl Pharmaceuticals, Inc. 1450 Raleigh Rd., Suite 212, Chapel Hill NC 27517, US
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 16.03.2007	(72) Leiutise autorid:
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 12195124.8	Toscano, John, P. 18 Tree Farm Court, Glen Arm, Maryland, 21057, US
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: 14.09.2016	Cohen, Andrew, D. 209 Prospect Ave., Mamaroneck, New York, 10543, US
(97) Euroopa patendi number: EP 2 586 435	Courtney, Stephen, Martin 114 Milton Park Abingdon, Oxfordshire, OX14 4SA, GB
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 21.10.2016	Frost, Lisa, Marie 114 Milton Park Abingdon, Oxfordshire, OX14 4SA, GB
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 16.01.2017	Kalish, Vincent, Jacob 344 Dubois Road, Annapolis, Maryland, 21401, US
	Brookfield, Frederick, Arthur 114 Milton Park Abingdon, Oxfordshire, OX14 4SA, GB
	(74) Patendivolinik:
	Kaie Puur Patendibüroo RestMark Metida OÜ Kompanii 1c, 51004 Tartu, EE

(54) *N*-hüdrosülsulfoonamiidi derivaadid uute füsioloogiliselt kasutatavate nitroksüülidoonoritena

N-HÜDROKSÜSULFOONAMIIDI DERIVAADID UUTE FÜSIOLOOGILISELT KASUTATAVATE NITROKSÜÜLIDOONORITENA

TEADE RIIKLIKU TOETUSEGA UURIMUS- VÕI ARENDUSTÖÖ KOHTA

5 Käesolev leiutis valmis osaliselt valitsuse toetusel Rahvusliku Teadusfondi grandist nr CHE-0518406. Valitsusel võib olla käesolevale leiutisele teatavaid õigusi.

TEHNIKA TASE

Südamepuudulikkuse lühikirjeldus

Kongestiivne südamepuudulikkus (CHF) on tavaliselt progresseeruv eluohtlik haigusseisund, mille puhul südamelihase kokkutõmbed ei ole piisavalt tugevad, nii et
 10 süda ei suuda vajalikul määral pumbata sellesse jõudvat verd, mis on tuntud ka südame dekompensatsiooni nime all. Sümptomite hulka kuuluvad hingeldamine, väsimus, nõrkus, jalgade turse ja väike koormustaluvus. Südamepuudulikkusega patsiendi läbivaatamisel ilmnevad sageli kiire pulss ja hingeldamine (mis viitab vedeliku kogunemisele kopsus), turse, kägiveeni liigtäituvus, suurenenud süda.
 15 Südamepuudulikkuse kõige levinum põhjus on arterilubjastus, mis põhjustab ummistusi pärgarterites, mille kaudu jõuab veri südamelihasesse. Taolised ummistused võivad viia südamelihase infarktini, mille tagajärjel saab südame talitus häiritud ja tulemuseks on südamepuudulikkus. Muud kongestiivse südamepuudulikkuse põhjused on südameklapihaigused, kõrge vererõhk, südame
 20 viirusnakkused, alkoholi tarbimine ja diabeet. Mõnikord pole kongestiivse südamepuudulikkuse põhjused selged ja neid nimetatakse idiopaatilisteks. Kongestiivne südamepuudulikkus võib lõppeda patsiendi surmaga.

Kongestiivse südamepuudulikkuse liike on mitu. Kaht tüüpi kongestiivset südamepuudulikkust eristatakse selle järgi, milline südame tsükli faas on kõige rohkem
 25 mõjutatud. Süstoolse südamepuudulikkuse puhul väheneb südame kokkutõmbevõime. Süda ei jõua pumbata vereringesse piisavat verehulka ja selle tulemuseks on vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon. Süstoolse südamepuudulikkuse puhul on tavaliseks sümptomiks kopsuturse. Diastoolne südamepuudulikkus tähendab südame võimetust kokkutõmmete vahel lõdvestuda ja
 30 vatsakestesse ei jõua piisavalt verd. Südame väljutusmahu säilitamiseks on suuremat südame täitumisrõhku, kuid vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni järgi mõõtes on kokkutõmbed normaalsed. Diastoolse südamepuudulikkuse tavaline sümptom on

kõhu ja jalgade turse (ödeem). Tihti on südamepuudulikkusega inimesel mõningal määral nii süstoolne kui ka diastoolne südamepuudulikkus.

Kongestiivset südamepuudulikkust klassifitseeritakse ka selle raskuse järgi. New Yorgi Südameühing (*The New York Heart Association*) eristab kongestiivse südamepuudulikkuse nelja klassi: I klassi puhul pole ilmseid sümptomeid, koormustaluvus on hea; II klassi puhul ilmnevad juba mõningad sümptomid tavapärase füüsilise koormuse ajal või pärast seda, koormustaluvus on veidi piiratud; III klass tähendab, et sümptomid ilmnevad juba vähem kui tavalise tegevuse juures, koormustaluvus on mõõdukalt kuni märkimisväärselt piiratud; IV klassi puhul on sümptomid märkimisväärsed juba puhkeseisundis, koormustaluvus on tugevalt piiratud või pole seda üldse. Tavaliselt progresseerub südamepuudulikkusega inimeste seisund klassist klassi.

Ehkki üldiselt arvatakse, et kongestiivne südamepuudulikkus on krooniline ja progresseeruv haigusseisund, võib see ka äkki tekkida. Selline kongestiivne südamepuudulikkuse vorm on äge ja nõuab kiiret meditsiinilist sekkumist. Äge kongestiivne südamepuudulikkus võib olla tingitud ägedast südamelihase vigastusest, mis mõjutab südamelihase tööd, nt südamelihase infarkt, või südamelihase/-kambrite terviklikkust, nt mitraalreurgitatsioon või vatsakeste vaheseina rebend, mille tagajärjeks on vasaku vatsakese järsk kasv ja diastoolne rõhk, mis põhjustab kopsuturset ja hingeldustõbe.

Tavapärased kongestiivse südamepuudulikkuse ravimid hõlmavad vasodilataatoreid (ravimid, mis laiendavad veresooni), positiivseid inotroope (ravimid, mis suurendavad südame kokkutõmbeid) ja diureetikume (ravimid, mis viivad vedelikku organismist välja). Peale selle on tavalised toimeained beetablokaatorid (beeta-adrenergilise retseptori antagonistid), mille abil parandatakse kergekujulist või keskmise raskusastmega südamepuudulikkust; Lowes *et al.*, Clin. Cardiol., 23, III1, 1–6 (2000).

Positiivse inotroopse toimega ained hõlmavad beeta-adrenergilisi agoniste, nt dopamiin, dobutamiin, dopeksamiin ja isoproterenool. Beetablokaatorite kasutamisega võivad aga kaasneda tüsistused, nt arütmogenees ja südame suurenenud hapnikuvajadus. Nimetatud ravimite mõjul paranevad südamelihase kokkutõmbed esialgu lühiajaliselt, kuid sellele järgneb kiire suremuse tõus sagedaste äkksurmade

tõttu. Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT, Lippincott, Williams & Wilkins (1999).

Beetablokaatorid toimivad beeta-adrenergiliste retseptorite funktsiooni antagonistidena. Esialgu olid nad südamepuudulikkuse korral vastunäidustatud, kuid
5 kliiniliste katsete käigus on selgunud, et nad vähendavad märkimisväärselt suremust ja haigusnähtusid. Bouzamondo *et al.*, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15: 95–109 (2001). Nüüdseks on neist saanud südamepuudulikkuse korral levinud ravivahend. Kuid ka patsientide seisund, mis on beetablokaatorravi järel paranenud, võib hiljem siiski halveneda ja patsiendid võivad vajada akuutset ravi positiivse inotroopse ainega.
10 Kahjuks blokeerivad beetablokaatorid, nagu viitab ka nende nimi, esmaabikeskustes kasutatavate positiivsete inotroopsete beeta-agonistide toimemehhanismi. Bristow *et al.*, *J. Card. Fail.*, 7, 8–12 (2001).

Pikka aega on kasutatud südamepuudulikkuse ravis vasodilataatoreid, näiteks nitroglütseriini. Nitroglütseriini ravitoime alused olid aga teadmata kuni eelmise sajandi
15 lõpuni, mil avastati, et nitroglütseriinil on kasulikud omadused tänu lämmastikoksiidi molekulile (NO). Mõningatele südamepuudulikkuse all kannatavatele patsientidele manustatakse lämmastikoksiidi doonor koos positiivse inotroopse ainega – mõlemad laiendavad veresooni ja suurendavad südamelihaste kokkutõmbeid. Selline kombineeritud manustamisviis võib siiski nõrgendada positiivse inotroopse aine
20 ravimõju. Näiteks sedastasid Hart *et al.*, *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 281, 146–54 (2001), et lämmastikoksiidi doonori nitroprussiidnaatriumi manustamine koos positiivse inotroopse, beeta-adrenergilise agonisti dobutamiiniga nõrgendas viimase positiivset inotroopset mõju. Ka Hare *et al.*, *Circulation*, 92, 2198–203 (1995) on kirjeldanud lämmastikoksiidi pärssivat toimet dobutamiinile.

25 USA patenditaotluses nr 6 936 639 on kirjeldatud, et ühenditel, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli (HNO), on nii inotroopne kui ka lusitroopne toime ja neil on palju eeliseid olemasolevate südamepuudulikkuse raviviiside ees. Samaaegselt inotroopse ja lusitroopse ja pingest vabastava toime tõttu leiti nitroksüüldoonorid olevat kasulikud südame-veresoonkonna haiguste ravis, mida
30 iseloomustab suur resistiivne koormus ja vähene kokkutõmbumisvõime. Eriti kasulikud leiti nitroksüüli vabastavad ühendid olevat südamepuudulikkuse ravis, sh nende südamepuudulikkusega patsientide puhul, kes saavad beetablokaatorravi.

Isheemia lühikirjeldus

Isheemia on haigusseisund, mille korral kudede verevarustus on takistatud või ebapiisav, mistõttu ei saa mõjutatud kude piisavalt hapnikku. Südamelihase isheemia on haigusseisund, mille korral üks või mitu pärgarterit on ummistunud või ahenenud, mille tagajärjel võib tekkida aterosklerootilise naastu põhjustatud ummistus või rebend. Ummistus või ahენemine põhjustab kudedes hapnikuvaegust, mis võib põhjustada kudede kahjustusi. Kui siis reperfusiooni käigus koe hapnikuvärsustuse taastumisel verevarustus taastub või kudede hapnikuvajadus väheneb, võib tekkida lisakahjustus oksidatiivse stressi tõttu.

10 Isheemia-reperfusioonikahjustus tekib hapnikuvaeguse tõttu kahjustunud kudede reoksügenisatsiooni tagajärjel. Isheemia-reperfusioonikahjustuste mõju võib lõppeda patsiendi surmaga, eriti siis, kui kahjustub elutähtis organ, nagu süda või aju.

Seega oleks ravimina kasulikud ühendid ja koostised, mis ennetavad isheemia-reperfusioonikahjustusi või kaitsevad nende eest. Pikka aega on veresoonte toonuse kontrolli all hoidmiseks ja südamelihase isheemia-reperfusioonikahjustuste vältimiseks kasutatud ühendeid nagu nitroglütseriin. On leitud, et nitroglütseriini kasulikud omadused tulenevad lämmastikoksiidi molekulist. See avastus tekitas huvi lämmastikoksiidi kasutusvõimaluste vastu meditsiinis ja hakati uurima sellega seotud osakesi nagu nitroksüül. USA patenditaotluse nr 10/463 084 (USA väljaanne nr 2004/0038947) kohaselt võib nitroksüüli vabastava ühendi manustamine füsioloogilistel tingimustel enne isheemiat vähendada isheemia-reperfusioonikahjustusi kudedes, nt südamelihases. Nimetatud kasuliku mõju avastamine oli üllatav, arvestades seda, et varem arvati, et nitroksüül suurendab isheemia-reperfusioonikahjustusi (vt Ma *et al.*, „Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury“, Proc. Nat'l Acad. Sci., 96 (25), 14617–14622 (1999), kus ilmneb, et Angeli soola (nitroksüülidoonor füsioloogilistes tingimustes) manustamine narkoosi all olevatele küülikutele isheemia ajal ja 5 minutit enne reperfusiooni suurendas isheemia-reperfusioonikahjustusi, ning Takahira *et al.*, „Dexamethasone Attenuates Neutrophil Infiltration in the Rat Kidney in Ischemia/Reperfusion Injury: The Possible Role of Nitroxyl“, Free Radical Biology & Medicine, 31 (6), 809–815 (2001) sedastatakse, et Angeli soola manustamine roti neerukudedesse isheemia ajal ja 5 minutit enne reperfusiooni põhjustas kudedes neutrofiilse infiltratsiooni, mis arvatakse olevat isheemia-reperfusioonikahjustuste

vahendaja). Isheemia-reperfusioonikahjustusi saab iseäranis ennetada või vähendada eelkõige manustades enne isheemiat Angeli soola ja isopropüülamiini/NO-d.

Nitroksüülidoonorite ülevaade

Tänini on suurem osa uurimistöödest HNO bioloogilise toime kohta kasutanud doonorina dioksotriintraatnaatriumi (nn Angeli sool või AS). Siiski on Angeli soola keemiline stabiilsus selle raviainena kasutamiseks ebasobiv. N-hüdroksübenseensulfoonamiidil (nn Piloty hape ehk PA) on näidatud olevat kõrge pH-taseme (> 9) juures nitroksüülidoonori omadused (Bonner, F.T.; Ko, Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514–2519). PA on füsioloogilistes tingimustes siiski oksüdatiivse raja tõttu lämmastikoksiidi doonor (Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. Biochem J. 1995, 312, 333–339). Nii ei ole AS-i ja PA füsioloogiline toime sama, sest AS on füsioloogilistes tingimustes nitroksüülidoonor, samas kui PA on füsioloogilistes tingimustes lämmastikoksiidi doonor.

Ehkki USA patent nr 6 936 639 ja USA väljaanne nr 2004/0038947 kirjeldavad PA-d kui ühendit, mis vabastab nitroksüüli ja märgivad, et muud sulfohüdroksaamhapped ja nende derivaadid on seetõttu kasulikud nitroksüülidoonoritena, ei vabasta PA füsioloogilistes tingimustes märkimisväärset kogust nitroksüüli (vt Zamora, *supra*).

Mitmed asendatud N-hüdroksübenseensulfoonamiidid on leitud olevat karboanhüdraasi inhibiitorid, mainimata aga seejuures HNO tootmist (vt (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267–284 ja (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T., J. Med. Chem. 2000, 43, 3677–3687).

Oluline meditsiiniline vajadus

Vaatamata haiguste ja haigusseisundite, nagu südamepuudulikkus ja isheemia-reperfusioonikahjustus, raviks uute raviviiside leidmiseks tehtud jõupingutustele eksisteerib huvi ja vajadus alternatiivsete ja lisaühendite järele, mis ravivad või ennetavad nimetatud ja sarnaste haiguste ning haigusseisundite teket või raskusastet. Eelkõige püsib märkimisväärne meditsiiniline vajadus alternatiivse või lisaravi järele, et ravida nitroksüülravile tundlikke haigusi ja haigusseisundeid. Uued ühendid, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli, ja füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli vabastavate ühendite kasutusviisid võivad seega ravida, ennetada ja/või lükata edasi teket või arengut selliste haiguste puhul, mis on tundlikud nitroksüülravi

suhtes, sh südamehaigused ja isheemia-reperfusioonikahjustused. Raviaine parendab eelistatavalt elukvaliteeti ja/või haiguse või haigusseisundi all kannatava patsiendi eluiga.

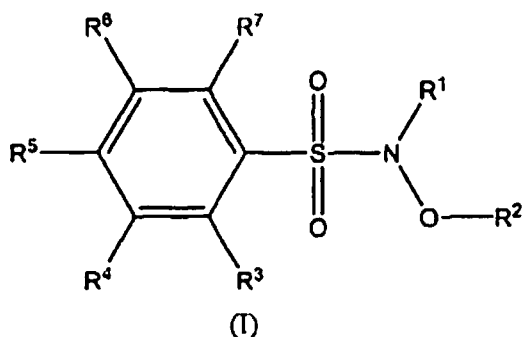
LEIUTISE OLEMUS

- 5 Kirjeldatud on meetodeid, ühendeid ja koostisi nitroksüülravi suhtes tundlike haiguste või haigusseisundite ravimiseks või ennetamiseks. Kirjeldatud on aromaatsed *N*-hüdrosülsulfoonamiidi derivaate, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli. PA modifitseerimisega sobivate asendajatega, nt elektrofiilsete rühmadega või rühmadega, mis steriilselt takistavad sulfonüülrühmi, paraneb tunduvalt HNO
- 10 suutlikkus toota füsioloogilistes tingimustes taolisi derivaate. Võrreldes AS-iga on PA-d võimalik märkimisväärselt muuta laialdaselt asendusrühmadega, mis võimaldab optimeerida füsiokeemilisi ja farmakoloogilisi omadusi. Käesolevas kirjeldataksegi kõnealust optimeerimist.

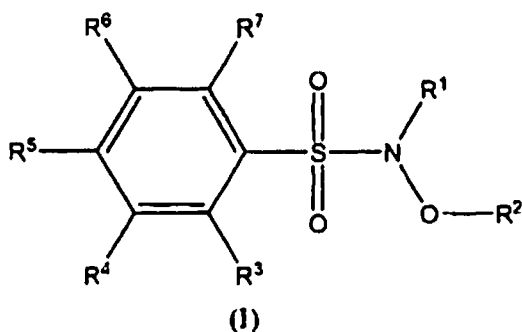
- Käesolevaga avaldatu käsitleb meetodit terapeutiliselt tõhusa koguse PA derivaadi,
- 15 milles derivaat vabastab füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli, manustamiseks seda vajavale patsiendile. Avaldatu käsitleb meetodit, mille abil ravida või ennetada nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut, kusjuures meetod hõlmab vajaliku koguse *N*-hüdrosülsulfoonamiidi, mis vabastab füsioloogilistes tingimustes tõhusa koguse nitroksüüli, manustamisest seda vajavale
- 20 individile. Avaldatu käsitleb ka meetodit südamepuudulikkuse või isheemia-reperfusioonikahjustuse raviks, manustades seda vajavale individile *N*-hüdrosülsulfoonamiidi, mis vabastab füsioloogilistes tingimustes tõhusa koguse nitroksüüli.

- Samuti on kirjeldatud ühendeid sisaldavaid komplekte, mis võivad vajaduse korral
- 25 sisaldada teist raviainet, nagu positiivset inotropset ühendit, nt beeta-adrenergilist agonisti.

Käesolev leiutis esitab ravimkoostise, mis sisaldab (i) ühendit valemiga (I)

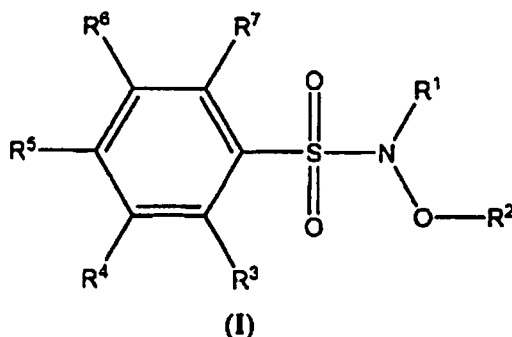


või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola koos (ii) farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga, milles R¹ on H, R² on H, aralküül- või heterotsükluülrühm ning R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül-, perhalogenoalkoksü- ja N-hüdrosülsulfoonamidüülrühm, ning milles vähemalt üks rühmadest R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ on muu kui H. Ühes variandis on ühend valemiga (I), milles R¹ on H, R² on H, R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül-, N-hüdrosülsulfoonamidüül- ja perhalogenoalküülrühm, tingimusel, et vähemalt üks rühmadest R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ on muu kui H. Käesolev leiutus esitab ka ühendi valemiga (I), nagu eespool määratletud, või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamiseks *in vivo* nitroksüülisisalduse moduleerimise, nitroksüülravi suhtes tundliku haiguse või haigusseisundi ravimise, südame-veresoonkonna haiguse või haigusseisundi ravimise või südamepuudulikkuse ravimise meetodis. Käesolev leiutus esitab ka ühendi valemiga (I), nagu eespool määratletud, või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamise ravimi valmistamisel kasutamiseks *in vivo* nitroksüülisisalduse moduleerimise, nitroksüülravi suhtes tundliku haiguse või haigusseisundi ravimise, südame-veresoonkonna haiguse või haigusseisundi ravimise või südamepuudulikkuse ravimise meetodis. Käesolev leiutus esitab ka ühendi valemiga (I)



või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola, milles R^1 on H, R^2 on H, aralküül- või heterotsükloorühm ning R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül- ja perhalogenoalkoksürühm, ning milles vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

- 5 Kirjeldatakse ka meetodeid, sh meetodit, mille abil ravida, ennetada või edasi lükata nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi teket või arengut, mis hõlmab seda vajavale indiviidile *N*-hüdrosüsulfoonamiidi, mis vabastab füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli, või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola manustamist. Ühes variandis hõlmab meetod indiviidile ühendi valemiga



10

manustamist,

milles R^1 on H, R^2 on H, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül-, *N*-hüdrosüsulfoonamidüül- ja perhalogenoalkoksürühm, tingimusel, et vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

- 15 Ühes teostuses sobib leiutisekohane ravimkoostis intravenosseks süstimiseks. Kirjeldatakse ka komplekte, mis sisaldavad leiutisekohaselt kasutatavat ühendit ja kasutusjuhendit.

JOONISTE LOETELU

- 20 Joonis fig. 1 kujutab nitroksüüldoonoritena katsetatud ühendite dilämmastikoksiidi gaasifaasi analüüsi võrrelduna Angeli soola (AS) nitroksüüldoonori dilämmastikoksiidi gaasifaasi analüüsiga. Dilämmastikoksiid (N_2O) on saadud nitroksüüli (HNO) dimeriseerimise tulemusel ja näitab seega katse käigus, kas ühend on nitroksüüldoonor.

LEIUTISE ÜSIKASJALIK KIRJELDUS

- 25 Määratlused

Kui ei ole selgelt viidatud teisiti, on siinkohal kasutatud terminitel järgmised tähendused.

„Üks“ või „mõni“ jms viitab ühele või mitmele.

5 „Aralküülrühm“ on jääk, milles arüülrühm on kinnitunud põhistruktuuri külge alküüljäägi kaudu. Näited hõlmavad bensüülrühma ($-\text{CH}_2\text{-Ph}$) ja fenetüülrühma ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) jms.

10 „Heterotsükliül-“ või „heterotsükloalküülrühm“ tähendab tsükloalküüljääki, mille üks kuni neli süsinikuaatomit on asendatud heteroatomiga, nagu hapnik, lämmastik või väävel. Heterotsükliite, mille radikaalid on heterotsükliülrühmad, näidete hulka kuuluvad tetrahüdropüraan, morfoliin, pürrolidiin, piperidiin, tiasolidiin, oksasool, oksasoliin, isoksasool, dioksaan, tetrahüdrofuraan jms. Heterotsükliüljäägi konkreetne näide on tetrahüdropüraan-2-üülrühm.

Tsükloalküülrühmad sisaldavad näiteks 1–20 tsükli süsinikuaatomit, eelistatavalt 1–12 tsükli süsinikuaatomit ja eelistavamalt 1–8 tsükli süsinikuaatomit.

15 „Alküülrühm“ tähendab hargnemata süsivesinikstruktuuri, mis sisaldab 1–20 süsinikuaatomit, eelistatavalt 1–12 süsinikuaatomit ja eelistavamalt 1–8 süsinikuaatomit. See hõlmab ka alküülrühmi, mis sisaldavad vähem süsinikuaatomeid, nagu nn „madalamad alküülrühmad“, mis sisaldavad 1–4 süsinikuaatomit.

20 „Alküülrühm“ tähendab ka hargnenud süsivesinikstruktuure, mis sisaldavad 3–20 süsinikuaatomit, eelistatavalt 3–12 süsinikuaatomit ja eelistavamalt 3–8 süsinikuaatomit. Kui ei ole öeldud teisiti, hõlmab „alküülrühm“ siin toodud alküülrühmade kõiki variante, arvestatuna süsinikuaatomite hulga järgi, ning termini kasutus on samaväärne sellega, nagu oleks iga selle kasutuse puhul otseselt ja eraldi välja toodud iga võimalik alküülrühm. Näiteks kui rühm, nagu R^3 , võib olla „alküülrühm“, peetakse silmas $\text{C}_1\text{--}\text{C}_{20}$ -alküül- või $\text{C}_1\text{--}\text{C}_{12}$ -alküül- või $\text{C}_1\text{--}\text{C}_8$ -alküül- või madalamat 25 alküülrühma või $\text{C}_2\text{--}\text{C}_{20}$ -alküül- või $\text{C}_3\text{--}\text{C}_{12}$ -alküül- või $\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$ -alküülrühma. Sama kehtib muude siin toodud rühmade kohta, mis võivad hõlmata teiste määratluste all toodud rühmi, mille puhul on määratletud kindel aatomite arv. Kui on nimetatud kindla arvu süsinikuaatomitega alküüljääk, hõlmab see kõiki geomeetrilisi isomeere, millel on sama palju süsinikuaatomeid; nii näiteks hõlmab „butüülrühm“ n-butüül-, sec-butüül-, isobutüül- ja tert-butüülrühma; „propüülrühm“ hõlmab n-propüül- ja isopropüülrühma. 30 Alküülrühmade näited hõlmavad metüül-, etüül-, n-propüül-, isopropüül-, tert-butüül-, n-heptüül-, oktüülrühma jms. Alküülrühm tähistab siin ka alküüljääki kui suurema

funktsionaalrühma osa ja sellise kasutuse korral moodustab see koos teiste aatomitega muu funktsionaalrühma.

„Elektrone tõmbav rühm“ tähendab rühma, mis vähendab rühma, millega see on seotud, elektrontihedust (võrreldes ilma asendajata rühma elektrontihedusega).

5 Sellised rühmad hõlmavad näiteks $-S(O)_2NHOH$ jms.

„Halogenorühm“ tähendab fluori, kloori, broomi või joodi.

„Alküülsulfonüülrühm“ tähendab $-SO_2$ -alküülrühmi, milles alküülrühm on, nagu siin määratletud.

10 „N-hüdroksüsulfoonamidüülrühm“ tähendab rühma $-S(O)_2NROH$, milles R on H või alküülrühm.

„Perhalogenoalküülrühm“ tähendab alküülrühma, milles iga süsivesiniku H on asendatud F-ga. Perhalogenorühmade näited hõlmavad selliseid rühmi nagu $-CF_3$ ja $-CF_2CF_3$.

15 „Perhalogenoalkoksürühm“ tähendab perhalogenoalküülrühma, mis on seotud põhistruktuuriga hapniku kaudu, nagu rühm $-O-CF_3$.

20 „Arüülrühm“ tähendab monotsüklilist, bitsüklilist või tritsüklilist aromaatsset rühma. Arüülrühm on eelistatavalt 5- või 6-lüliline aromaadne või heteroaromaadne tsükkel, mille tsükkel sisaldab 0–3 heteroaatomit, mis on valitud O, N või S hulgast, bitsükliline 9- või 10-lüliline aromaadne või heteroaromaadne tsükliüsteem (st tsükliüsteemis on 9 või 10 tsükliatomi), mille tsükkel sisaldab 0–3 heteroaatomit, mis on valitud O, N või S hulgast, või tritsükliline 13- või 14-lüliline aromaadne või heteroaromaadne tsükliüsteem (st tsükliüsteemis on 13 või 14 tsükliatomi), mille tsükkel sisaldab 0–3 heteroaatomit, mis on valitud O, N või S hulgast. Näited rühmadest, mille radikaalid on arüülrühmad, hõlmavad benseen-, naftaleen-, indaan-, tetraliin-, imidasool-, 25 püridiin-, indool-, tiofeen-, bensopüranoon-, tiasool-, furaan-, bensimidiasool-, bensoksasool-, bensotiasool-, kinoliin-, isokinoliin-, kinoksaliin-, pürimidiin-, pürasiin-, tetrasool- ja pürasoolrühmi.

30 „Farmatseutiliselt vastuvõetav sool“ on siin kirjeldatud ühendi farmatseutiliselt vastuvõetav sool, kusjuures soolad võivad olla saadud erinevatest orgaanilistest ja anorgaanilistest vastasioonidest, mis on tehnika tasemes hästi tuntud ning mille hulka kuuluvad näiteks naatrium, kaalium, kaltsium, magneesium, ammoonium,

tetraalküülammoonium jms; kui molekul sisaldab aluselist funktsionaalrühma, siis orgaaniliste või anorgaaniliste hapete soolad, nagu vesinikkloriid, vesinikbromiid, tartraat, mesülaat, atsetaat, maleaat, oksalaat jms. Näitlike soolade hulka kuuluvad, kuid mitte ainult, sulfaat-, tsitraat-, atsetaat-, kloriid-, bromiid-, jodiid-, nitraat-,
5 vesiniksulfaat-, fosfaat-, happefosfaat-, laktaat-, salitsülaad-, happetsitraat-, tartraat-, oleaat-, tannaat-, pantotenaat-, vesiniktartraat-, askorbaat-, suktsinaat-, maleaat-, besülaad-, fumaraat-, glükonaat-, glükuronaat-, sahharaat-, formiaat-, bensoaat-, glutamaat-, metaansulfonaat-, etaansulfonaat-, benseensulfonaat- ja p-tolueensulfonaatsoolad. Seega võib soola valmistada mis tahes siin avaldatud
10 valemiga ühendist, millel on happeline funktsionaalrühm, nt karboksüülhappe funktsionaalrühm, ja farmatseutiliselt vastuvõetavast anorgaanilisest või orgaanilisest alusest. Sobivate aluste hulka kuuluvad, kuid mitte ainult, leelismetallide, nt naatriumi, kaaliumi ja liitiumi hüdroksiidid, leelismuldmetallide, nt kaltsiumi ja magneesiumi hüdroksiidid, muude metallide, nt alumiiniumi ja tsingi hüdroksiidid, ammoniaak ja
15 orgaanilised amiinid, nt asendamata või hüdroksüasendatud mono-, di- või trialküülamiinid, ditsükloheksüülamiin, tributüülamiin, püridiin, *N*-metüül,*N*-etüülamiin, dietüülamiin, trietüülamiin, mono-, bis- või tris(2-hüdroksü-madalam alküül-amiinid), nt mono-, bis- või tris(2-hüdroksüetüül)amiin, 2-hüdroksü-*tert*-butüülamiin või tris(hüdroksümetüül)metüülamiin, *N,N*-di-madalam alküül-*N*-(hüdroksü-madalam
20 alküül)amiinid, nt *N,N*-dimetüül-*N*-(2-hüdroksüetüül)amiin või tri(2-hüdroksüetüül)amiin, *N*-metüül-*D*-glükamiin ning aminohapped, nagu arginiin, lüsiin jms. Sool võib olla ka valmistatud siin avaldatud ühendist valemiga (I), millel on aluseline funktsionaalrühm, nt amino-funktsionaalrühm, ja farmatseutiliselt vastuvõetavast anorgaanilisest või orgaanilisest hapest. Sobivate hapete hulka
25 kuuluvad vesiniksulfaat, sidrunhape, äädikhape, vesinikkloriidhape (HCl), vesinikbromiidhape (HBr), vesinikjodiidhape (HI), lämmastikhape, fosforhape, piimhape, salitsüülhape, viinhape, askorbiinhape, merevaikhape, malehape, besüülhape, fumaarhape, glükoonhape, glükuroonhape, sipelghape, bensoehape, glutamiinhape, metaansulfoonhape, etaansulfoonhape, benseensulfoonhape ja p-
30 tolueensulfoonhape.

Kui ei ole selgelt märgitud teisiti, tähendab termin „indiviid“ siin kasutatuna imetajat, sealhulgas, kuid mitte ainult, inimest.

Mõiste „tõhus kogus“ tähendab sellist ühendi või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kogust, mis peaks selle tõhususe ja toksilisuse parameetritega kombineerituna ning praktiseeriva spetsialisti kogemuste alusel olema vastavas ravimvormis tõhus. Vastava ala asjatundja mõistab, et tõhus kogus võib sisalduda ühes või mitmes

5 annuses.

Siin kasutatuna tähendavad terminid „ravi“ ja „ravimine“ lähenemisviisi, mille abil saavutada kasulik või soovitud tulemus, sh ravitulemused. Käesoleva leiutise tähenduses hõlmavad kasulikud või soovitud tulemused nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi tekke ja/või arengu tõkestamist ja/või pärssimist või taolise

10 haiguse või haigusseisundi tõsiduse vähendamist, haiguse või haigusseisundi all kannatajate elukvaliteedi parandamist, muude ravimite annuse, mille abil ravitakse haigust või haigusseisundit, vähendamist, muu ravimi mõju suurendamist, mida indiviid saab haiguse või haigusseisundi raviks, ja nende eluea pikendamist, kellel on taoline haigus või haigusseisund. Haigus või haigusseisund võib olla südame-veresoonkonna

15 haigus või haigusseisund, sealhulgas, kuid mitte ainult, pärgarteri sulgus, pärgarteri haigus (CAD), stenokardia, südameinfarkt, müokardiinfarkt, kõrge vererõhk, isheemiline kardiomüopaatia ja infarkt, diastoolne südamepuudulikkus, kopsupais, kopsuödeem, südamefibroos, südameklapirike, perikardi haigus, vereringe kongestiivsed seisundid, perifeerne ödeem, astsiit, Chagas' haigus, vatsakese

20 hüpertroofia, südameklapi haigus, südamepuudulikkus, sh, kuid mitte ainult, kongestiivne südamepuudulikkus, sh akuutne kongestiivne südamepuudulikkus ja akuutne dekompenseeritud südamepuudulikkus. Siin toodud meetodite abil saab leevendada selliseid eespool mainitud haigustega kaasnevaid sümptomeid nagu hingeldamine, väsimus, jalgade ja pahklude turse, stenokardia, isupuudus, kaalutõus

25 või -kaotus. Haiguse või haigusseisundiga võib kaasneda isheemia-reperfusioonikahjustus.

Siin kasutatuna tähendab termin „ennetamine“ haiguse või haigusseisundi tekke tõenäosuse vähendamist indiviidil, kellel pole nimetatud haigust ega haigusseisundit, kuid kellel on risk nende tekkeks.

30 Indiviidil, kellel on „risk“, võib olla tuvastatav haigus või haigusseisund või mitte ja tal võib olla või mitte olla ilmnunud tuvastatav haigus või haigusseisund enne siinkohal kirjeldatud ravimeetodite rakendamist. „Riskiga“ indiviidil on üks või mitu nn riskifaktorit, mis on haiguse või haigusseisundi arenguga korreleeruvad mõõdetavad

parameetrid ja selles valdkonnas tuntud. Ühe või mitme taolise riskifaktoriga indiviidi puhul on suurem võimalus, et tal tekib haigus või haigusseisund, võrreldes indiviidiga, kellel nimetatud riskifaktoreid ei ole.

„Nitroksüül“ tähendab HNO osakesi.

- 5 Käesolevas kontekstis on ühend „nitroksüülidoonor“, kui see vabastab nitroksüüli füsioloogilises tingimustes. Käesoleva leiutise kohasele nitroksüülidoonorile võidakse siin viidata ka kui „ühendile“. Eelistatavalt on nitroksüülidoonoril võime vabastada tõhus kogus nitroksüüli *in vivo* ja sel on ohutusprofiil, mis näitab, et individid talub nii suurt kogust ühendit, mis on ravitoime saavutamiseks vajalik. Vastava ala asjatundja
- 10 oskab määrata, milline on kindlate ühendite ja annuste ohutu indiviidile manustamise viis. Vastava ala asjatundja oskab ka määrata, kas ühend on nitroksüülidoonor, hinnates selle HNO vabastamise võimet füsioloogilistes tingimustes. Ühendi nitroksüüli vabastamise võimet on kerge kontrollida tavapäraste katsete abil. Ehkki nitroksüüli vabanemise otsene mõõtmine ei ole praktiline, on olemas mitmeid katseid,
- 15 mille abil saab teha kindlaks, kas ühend vabastab nitroksüüli. Näiteks saab uuritava ühendi panna lahusesse, nt vette tihedalt suletud anumasse. Kui on mõõdas dissotsiatsiooniks vajalik aeg, näiteks mõni minut kuni mõni tund, eemaldatakse pealisgaas ja seda analüüsitakse selle koostise kindlaksmääramiseks näiteks gaasikromatograafia või massispektroskoopia abil. Kui on moodustunud gaas N₂O
- 20 (mis on HNO dimerisatsiooni tulemus), on katse tulemus positiivne ja ühend on nitroksüülidoonor. Nitroksüüli eraldamisvõimet võib väljendada ühendi teoreetilise suurima koguse protsendina. Ühend, mis vabastab „olulises koguses“ nitroksüüli, on ühend, mis vabastab oma teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest 40% või rohkem või 50% või rohkem. Ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid
- 25 teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest 60% või rohkem. Veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest 70% või rohkem. Veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest 80% või rohkem. Veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest 90% või rohkem.
- 30 Ning veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest umbes 70% kuni umbes 90%. Veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest umbes 85% kuni umbes 95% ning veel ühe variandi puhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid

teoreetiliselt suurimast nitroksüüli kogusest umbes 90% kuni umbes 95%. Ühendid, mis vabastavad vähem kui 40% või vähem kui 50% oma teoreetilisest nitroksüüli kogusest, on siiski nitroksüüldoonorid ja neid võib kasutada käesoleva leiutise kohaselt. Ühendit, mis vabastab vähem kui 50% teoreetilisest nitroksüüli kogusest, võib kasutada kirjeldatud meetodite puhul ja selle annused peavad vajaduse korral olla suuremad kui olulises koguses nitroksüüli vabastavate ühendite annused. Nitroksüüli vabastamise tuvastamiseks võib ka katsealuse ühendi kokku viia metmüoglobiiniga (Mb^{3+}). Nitroksüül reageerib Mb^{3+} -ga ja moodustab Mb^{2+} -NO kompleksi, mida saab tuvastada ultraviolettkiirguse ja nähtava valguse piirkonna spektri või elektronide paramagnetilise resonantsi (EPR) järgi. Mb^{2+} -NO kompleksil on EPR-i signaal, mis paikneb vahemikus, kus g-väärtus on umbes 2. Lämmastikoksiid reageerib aga Mb^{3+} -ga ja moodustab Mb^{3+} -NO kompleksi, mille magnetmoment on null. Seega, kui katsealune ühend reageerib Mb^{3+} -ga ja moodustab kompleksi, mida saab tuvastada tuntud meetodite, nagu ultraviolettkiirguse ja nähtava valguse piirkonna spektri või EPR-i abil, on katse tulemus positiivne nitroksüüli vabastamise suhtes. Nitroksüüli vabastamise kontrolli võib teostada füsioloogiliselt olulise pH-taseme juures.

„Positiivne inotroop“ on käesolevas kontekstis aine, mis paneb südamelihase tugevamini kokku tõmbuma. Taoline agent sisaldab beeta-adrenergilise retseptori agonisti, fosfodiesteraasi inhibiitorit ja kaltsiumitundlikkuse suurendajaid. Beeta-adrenergiliste retseptorite agonistide hulka kuuluvad muu hulgas dopamiin, dobutamiin, terbutaliin ja isoproterenool. Need hõlmavad ka taoliste ühendite analooge ja derivaate. Näiteks USA patent nr 4 663 351 kirjeldab dobutamiini eelravimit, mida saab manustada suu kaudu. Vastava ala asjatundja oskab tuvastada, kas ühendil on positiivne inotroopne toime ja ka lisanduvaid beeta-agoniste. Üksikute teostusviiside puhul on beeta-retseptori agonist selektiivne beeta-1-retseptori suhtes. Siiski on muude teostusviiside puhul beeta-agonist selektiivne beeta-2-retseptori suhtes või ei ole selektiivne ühegi konkreetse retseptori suhtes.

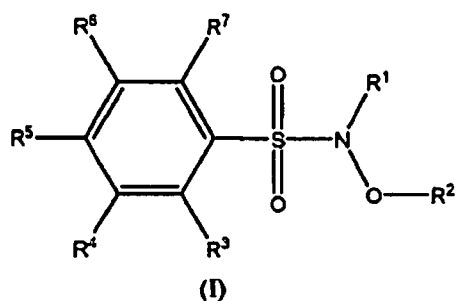
Haigus ja haigusseisund, mis on „tundlik nitroksüülravi suhtes“, on mis tahes haigus või haigusseisund, mida saab ravida ja/või ennetada, manustades ühendit, mis vabastab füsioloogilistes tingimustes ülaltoodud tähenduses tõhusa koguse nitroksüüli. Haigus või haigusseisund, mille sümptomeid saab pärssida või vähendada nitroksüüldoonorit manustades, on nitroksüülravile tundlik haigus või haigusseisund. Nitroksüülravile tundlike haiguste või haigusseisundite mittepiiravad näited on

pärgarteri sulgus, pärgarteri haigus (CAD), stenokardia, südameinfarkt, müokardiinfarkt, kõrge vererõhk, isheemiline kardiomiopaatia ja infarkt, diastoolne südamepuudulikkus, kopsupais, kopsuödeem, südamefibroos, südameklapirike, perikardi haigus, vereringe kongestiivsed seisundid, perifeerne ödeem, astsiit, Chagas' haigus, vatsakese hüpertroofia, südameklapi haigus, südamepuudulikkus, sealhulgas, kuid mitte ainult, kongestiivne südamepuudulikkus, sh akuutne kongestiivne südamepuudulikkus ja akuutne dekompenseeritud südamepuudulikkus. See hõlmab ka muid südame-veresoonkonna haiguseid või haigusseisundeid, nt haigused ja haigusseisundid, mis viitavad isheemia-reperfusioonikahjustusele.

10 N-hüdrosülsulfoonamiidi ühendid

Siin kirjeldatud ühendid valemiga (I) hõlmavad *N*-hüdrosülsulfoonamiide, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes nitroksüüli. Eelistatavalt vabastavad ühendid füsioloogilistes tingimustes rohkem nitroksüüli, mis tähendab, et ühend, mis vabastab füsioloogilistes tingimustes nii nitroksüüli kui ka lämmastikoksiidi, vabastab rohkem nitroksüüli kui lämmastikoksiidi. Eelistatavalt ei vabasta siin kirjeldatud ühendid füsioloogilistes tingimustes olulises koguses lämmastikoksiidi. Eelistatuimal juhul vabastavad siin kirjeldatud ühendid füsioloogilistes tingimustes olulises koguses nitroksüüli.

Valemis (I):



20

R^1 on H, R^2 on H, aralküül- või heterotsükluülrühm, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult H, alküülsulfonüül-, *N*-hüdrosülsulfoonamidüül- või perhalogenoalkoksürühm, tingimusel, et vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

Ühes teostuses R^1 on H, R^2 on H, aralküül- või heterotsükluülrühm, R^4 , R^5 ja R^6 on sõltumatult H, alküülsulfonüül-, *N*-hüdrosülsulfoonamidüül- või perhalogenoalkoksürühm ning vähemalt üks rühmadest R^3 ja R^7 on elektrone tõmbav rühm või rühm, mis takistab steeriliselt sulfonüülrühma. Ühes variandis on vähemalt

25

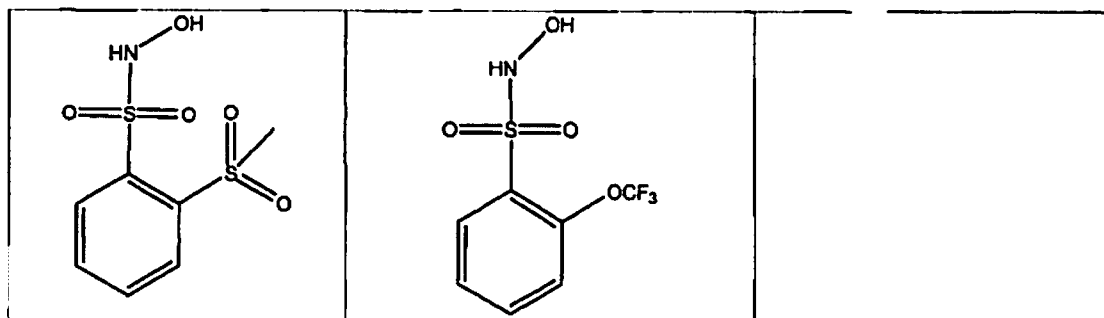
üks rühmadest R^3 ja R^7 elektrone tõmbav rühm. Järgmises variandis on nii R^3 kui ka R^7 elektrone tõmbavad rühmad. Järgmises variandis on vähemalt üks rühmadest R^3 ja R^7 rühm, mis takistab steeriliselt ühendi (I) sulfonüülrühma.

Järgmises teostuses R^1 on H, R^2 on H, bensüül- või tetrahüdropüraan-2-üülrühm, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, SO_2CH_3 , SO_2NHOH ja OCF_3 , tingimusel, et vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

Valemi (I) puhul kirjeldatud mis tahes variandid hõlmavad valemi (I) variante, milles R^1 on H ja R^2 on H, bensüül- või tetrahüdropüraan-2-üülrühm.

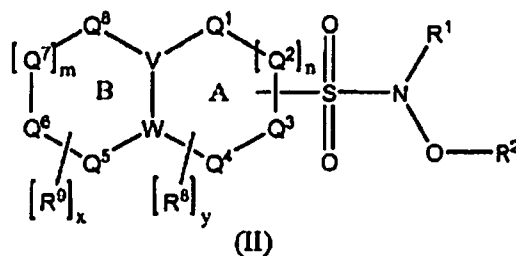
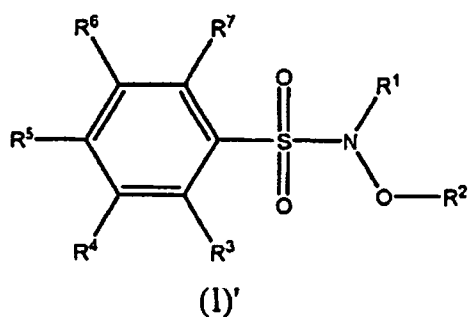
Ühendite valemiga (I) näited hõlmavad, kuid mitte ainult, tabelis 1 loetletud ühendeid.

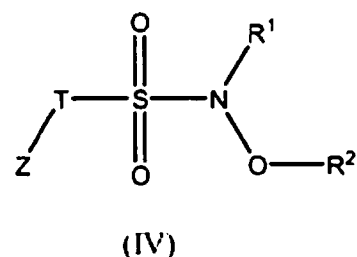
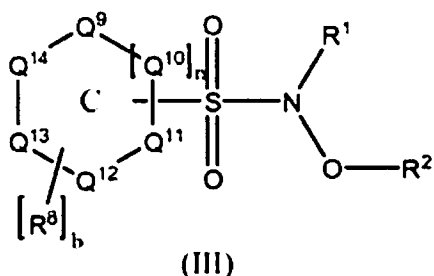
10 Tabel 1. Ühendite valemiga (I) näited



Meetodites kasutatavad ühendid

Kirjeldatud meetodites kasutatakse *N*-hüdrosüülsulfoonamiide, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes tõhusa koguse nitroksüüli. Kõikides meetodites võib kasutada *N*-hüdrosüülsulfoonamiidi ühendeid, mida on kirjeldatud eespool jaotises „*N*-hüdrosüülsulfoonamiidi ühendid“. Meetodite puhul võib kasutada ka teisi *N*-hüdrosüülsulfoonamiide, mis vabastavad füsioloogilistes tingimustes tõhusa koguse nitroksüüli, sh neid, mida kirjeldatakse allpool valemitega (I)', (II), (III) ja (IV):





milles R^1 on H; R^2 on H; m ja n on sõltumatult täisarvud 0–2; x ja b on sõltumatult täisarvud 0–4; y on täisarv 0–3; T on alküül- või asendatud alküülrühm; Z on elektrone tõmbav rühm; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H-, halogeno-, alküülsulfonüül-, *N*-hüdroksülsulfoonamidüül-, perhalogenoalküül-, nitro-, arüül-, tsüano-, alkoksü-, perhalogenoalkoksü-, alküül-, asendatud arüüloksü-, alküülsulfanüül-, alküülsulfinüül-, heterotsükloalküül-, asendatud heterotsükloalküül-, dialküülamino-, tsükloalkoksü-, tsükloalküülsulfanüül-, arüülsulfanüül- ja arüülsulfinüülrühm, eeldusel, et: (1) vähemalt üks R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 seast ei ole H;

5 iga R^8 ja R^9 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeno-, alküülsulfonüül-, *N*-hüdroksülsulfoonamidüül-, perhalogenoalküül-, nitro-, arüül-, tsüano-, alkoksü-, perhalogenoalkoksü-, alküül-, asendatud arüüloksü-, alküülsulfanüül-, alküülsulfinüül-, heterotsükloalküül-, asendatud heterotsükloalküül-, dialküülamino-, NH_2 -, OH -, $C(O)OH$ -, $C(O)O$ -alküül-, $NHC(O)alküül-C(O)OH$ -, $C(O)NH_2$ -, $NHC(O)alküül-C(O)alküül$ -, $NHC(O)alkenüül-C(O)OH$ -, $NHC(O)NH_2$ -, O -alküül- $C(O)O$ -alküül-, $NHC(O)alküül$ -, $C(=N-OH)NH_2$ -, tsükloalkoksü-, tsükloalküülsulfanüül-, arüülsulfanüül- ja arüülsulfinüülrühm; A on tsükloalküül-, heterotsükloalküül-, aromaadne või heteroaromaadne tsükkel, mis sisaldab tsükli rühmi Q^1 , Q^2 , Q^3 ja Q^4 , mis koos süsinikuaatomitega positsioonidel a ja a' moodustavad tsükli A ; B on tsükloalküül-, heterotsükloalküül-, aromaadne või heteroaromaadne tsükkel, mis sisaldab tsükli rühmi Q^5 , Q^6 , Q^7 ja Q^8 , mis koos süsinikuaatomitega positsioonidel a ja a' moodustavad tsükli B ; Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 ja Q^8 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O ja S; C on heteroaromaadne tsükkel, mis sisaldab tsükli rühmi Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} ja Q^{14} , mis on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad C, CH, N, NR^{10} , O ja S; ning R^{10} on H, alküül-, atsüül- või sulfonüülrühm; milles nimetatud „asendatud heterotsükloalküülrühm“ on heterotsükliülrühm, mis on asendatud 1–5 asendajaga, mis on valitud halogeno-, nitro-, tsüano-, okso-, arüül-, alkoksü-, alküül-, atsüül-, atsüülamino-, amino-, hüdroksüül-, karboksüül-, karboksüalküül-, tiol-,

10

15

20

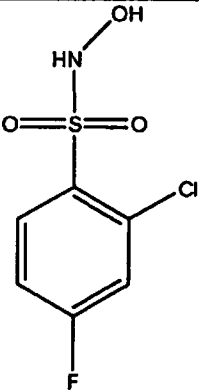
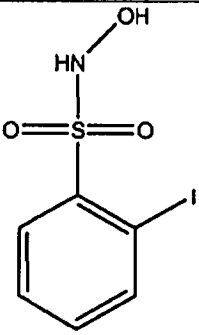
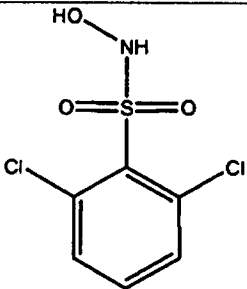
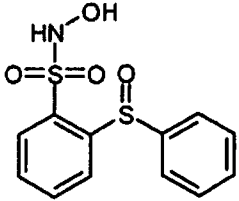
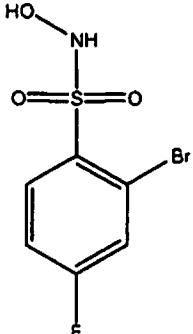
25

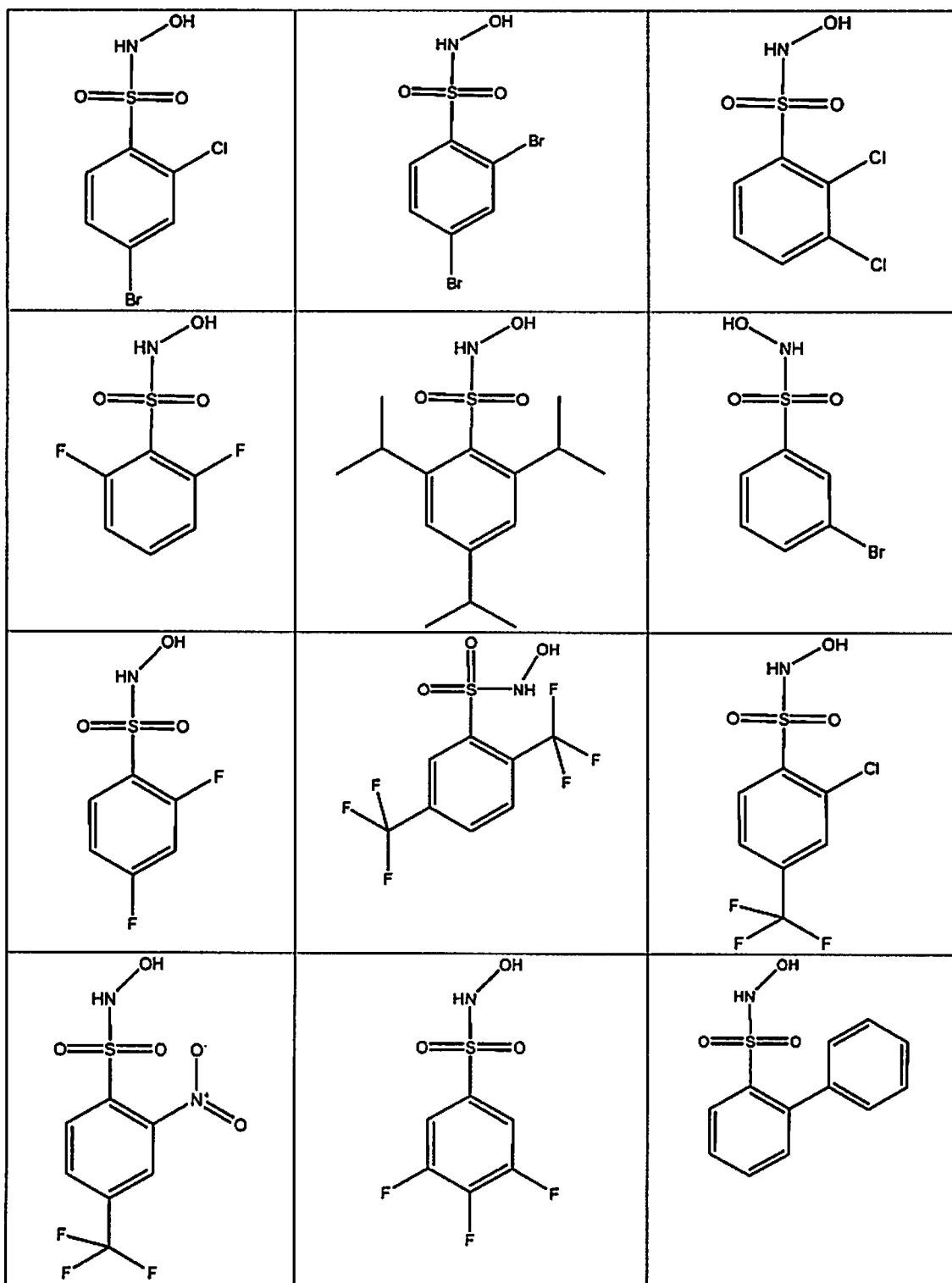
- tioalküül-, heterotsükliül- ja $-\text{OS}(\text{O})_2$ -alküülrühma hulgast; ning nimetatud „asendatud arüüloksürühm“ on arüülrühm, mis on põhistruktuuriga seotud hapnikuaatomi kaudu, kusjuures arüülrühm on asendatud 1–3 rühmaga, mis on valitud halogeno-, nitro-, tsüano-, okso-, arüül-, alkoksü-, alküül-, atsüül-, atsüülamino-, amino-, hüdroksüül-,
- 5 karboksüül-, karboksüalküül-, tiol-, tioalküül-, heterotsükliül- ja $-\text{OS}(\text{O})_2$ -alküülrühma hulgast.

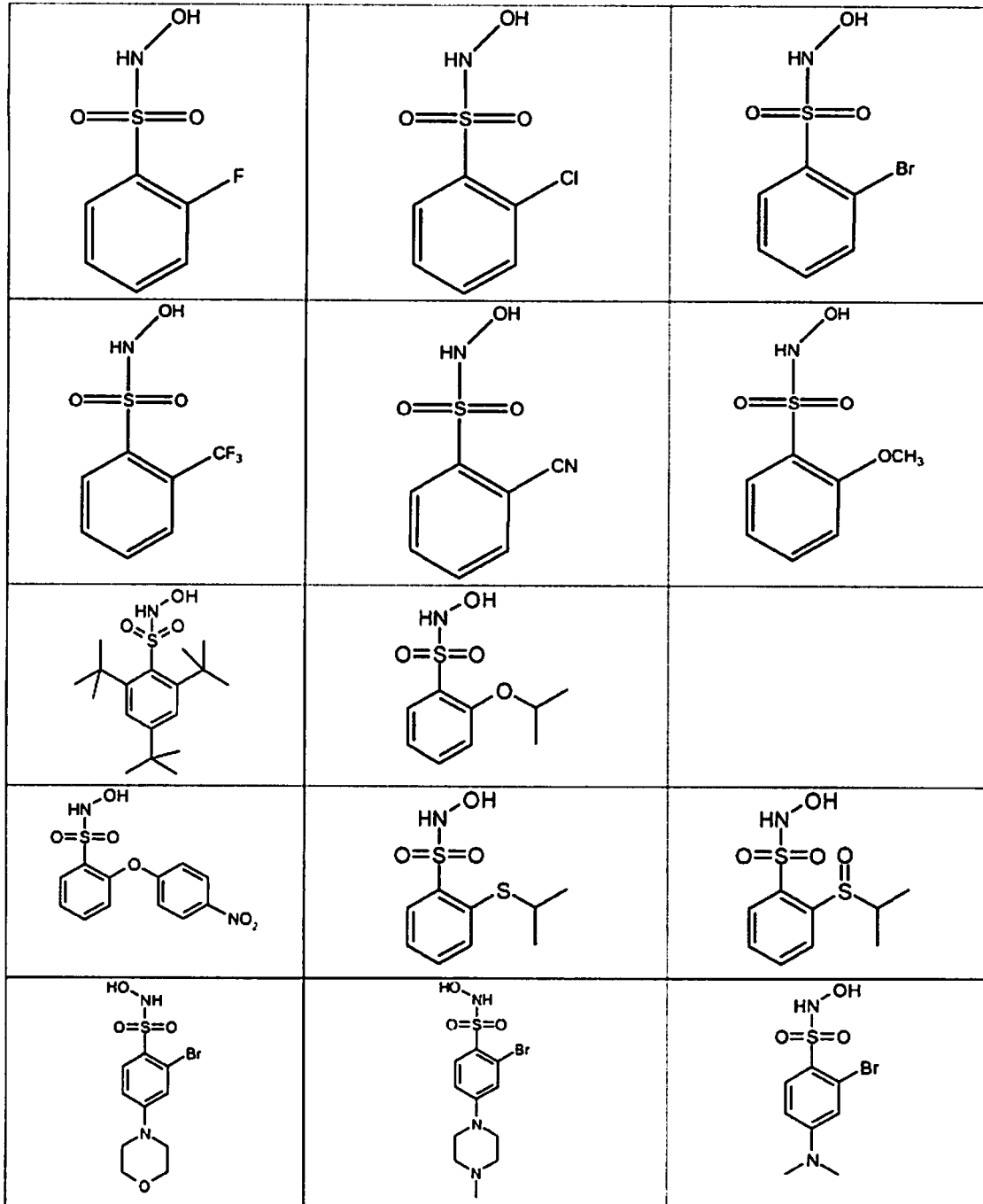
Kõigi meetodite puhul võib kasutada ka iga konkreetset *N*-hüdroksüsulfoonamiidi ühendit, mis on ära toodud tabelites 1'–4.

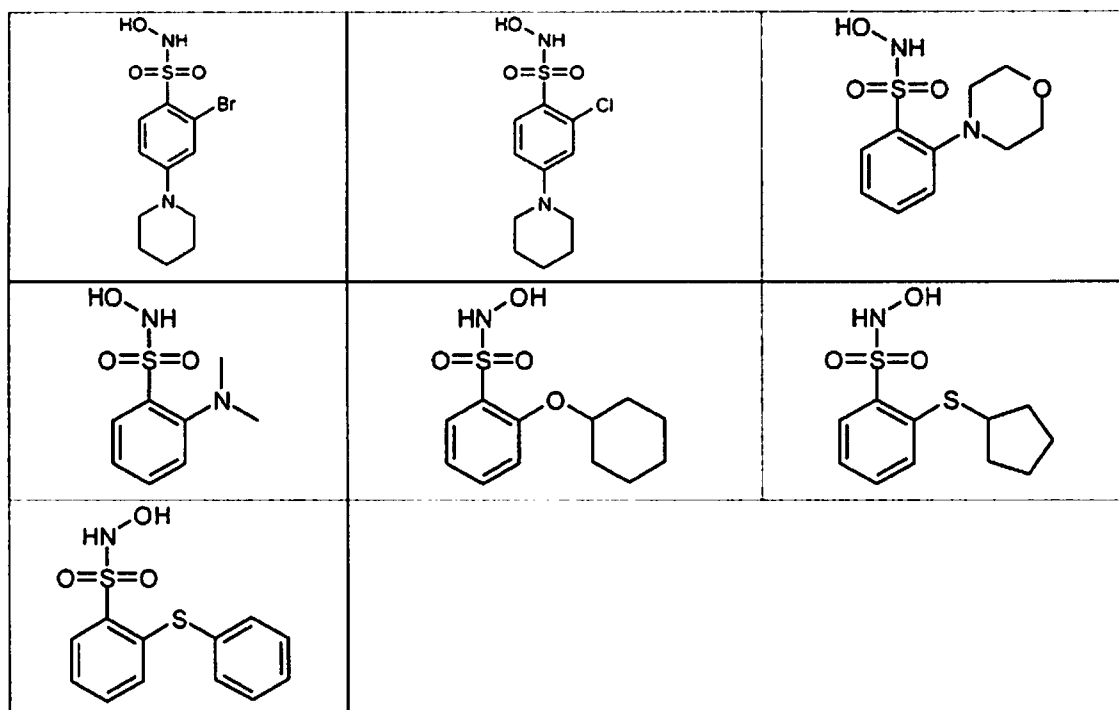
10

Tabel 1'. Ühendite valemiga (I)' näited

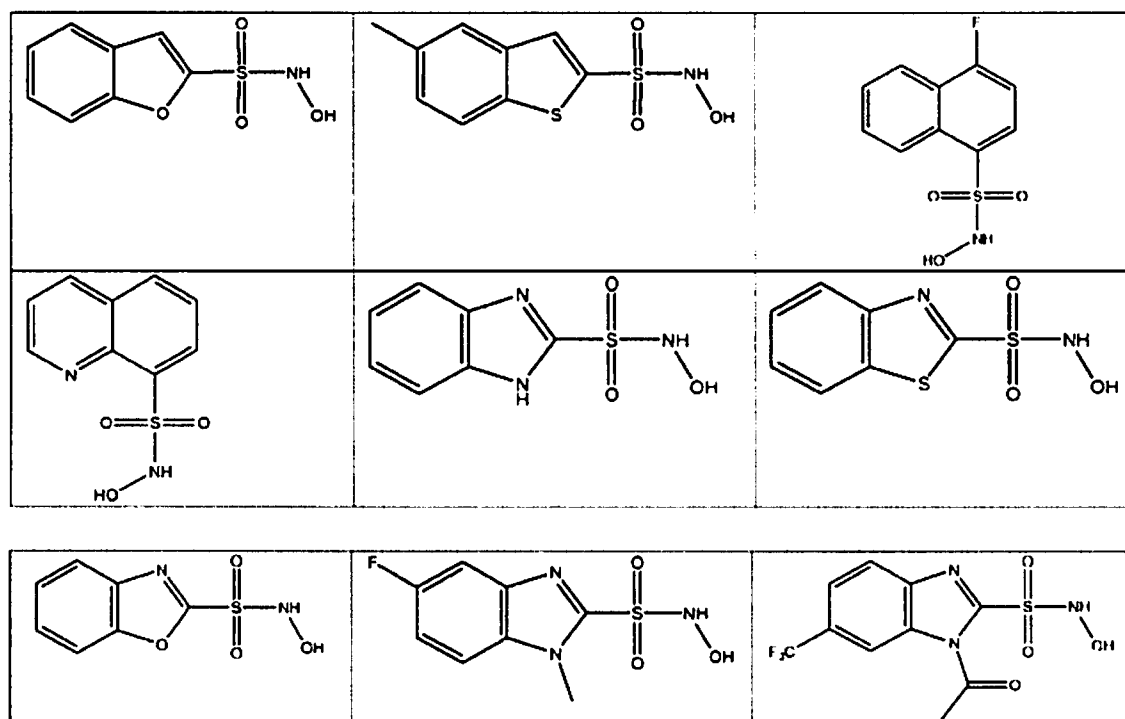
		
		



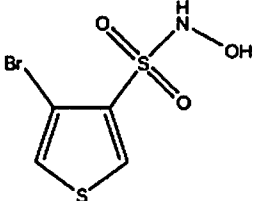
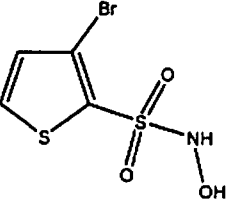
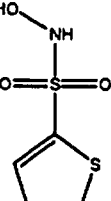
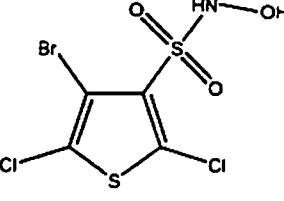
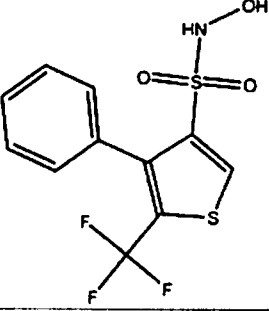
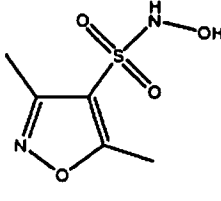
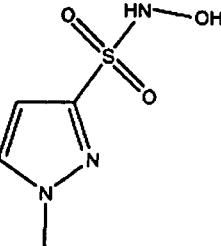
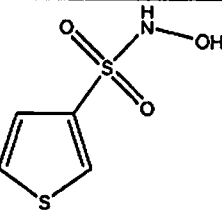
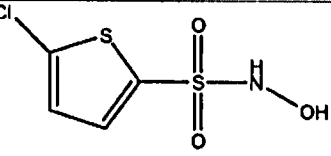
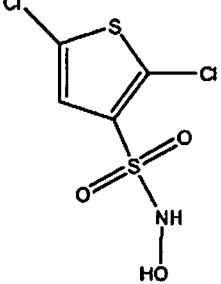
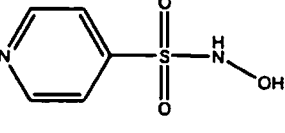
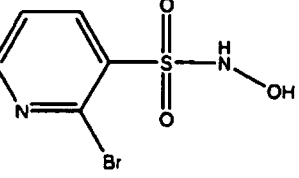


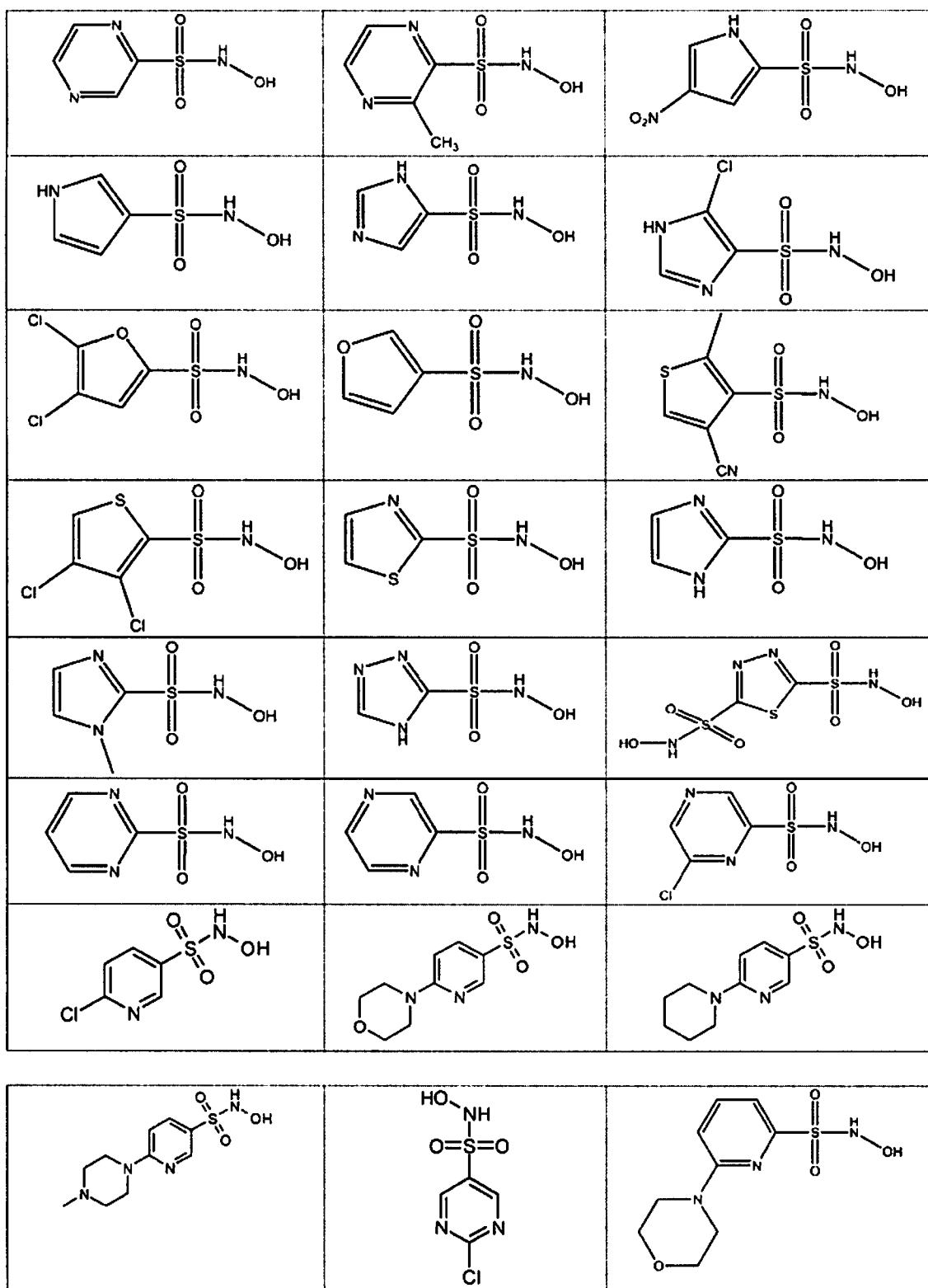


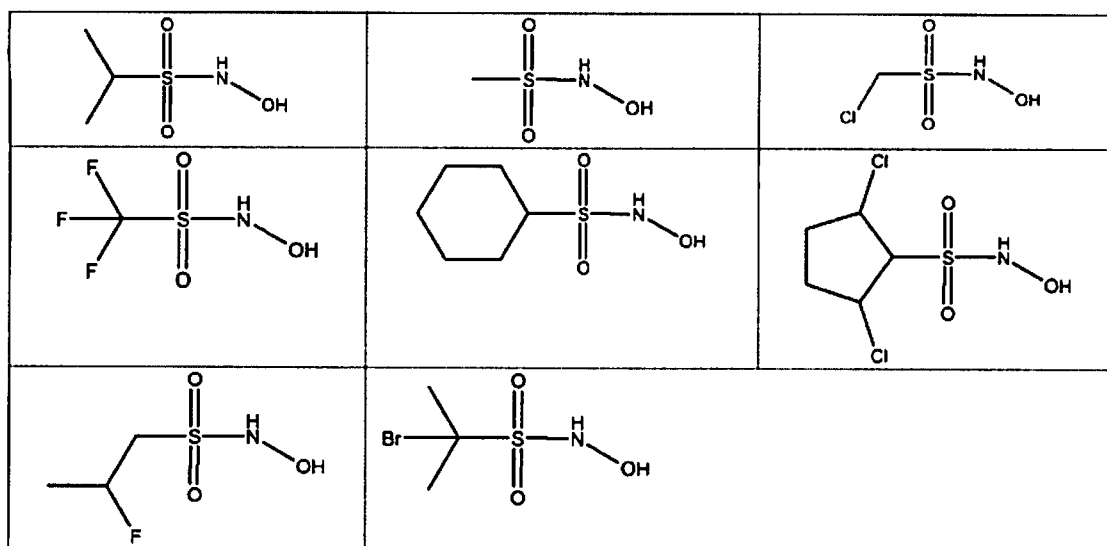
Tabel 2. Ühendite valemiga (II) näited



Tabel 3. Ühendite valemiga (III) näited

 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C1Br</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C1Br</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C=C1</chem>
 <chem>O=S(=O)(N)C1=C(Cl)C(Cl)=C(Br)S1</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C=C1C2=CC=CC=C2C(F)(F)F</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=C(C)C=C(N1)C</chem>
 <chem>O=S(=O)(N)C1=CN=CN1</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C=C1</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=C(S)C=C1Cl</chem>
 <chem>O=S(=O)(N)C1=C(Cl)C(Cl)=CS1</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=NC=C1</chem>	 <chem>O=S(=O)(N)C1=CC=NC(=C1)Br</chem>



Tabel 4. Ühendite valemiga (IV) näited

Kõigi siin kirjeldatud meetodite puhul kasutatavate ühendite valemiga (I) puhul hõlmab lähteaine nimetamine või selle kirjeldamine kõiki nende soolasid, solvaate, hüdraate

5 või polümorfe, kui see on kohaldatav. Sellisena hõlmab leiutis ühendi kõiki sooli, nagu farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, solvaate, hüdraate ja polümorfe ning neid kirjeldatakse siinkohal nii, nagu oleks iga sool, solvaat, hüdraat või polümorf konkreetselt ja eraldi välja toodud.

Kõigi siin kirjeldatud ühendite puhul hõlmab ühend kujutatud või kirjeldatud ühendite

10 kõiki võimalikke stereoisomeere, kui see on kohaldatav stereotsentri olemasolu tõttu. Leiutis hõlmab ka koostisi, mis sisaldavad vähemalt ühe stereotsentriga ühendit, ja ka ratseemilisi segusid või segusid, mis sisaldavad ühe enantiomeeri enantiomeerset liiga või üksikuid diastereomeere või diastereomeerseid segusid. Kõik taolised nimetatud ühendite isomeersed vormid kuuluvad otseselt käesoleva leiutise ulatusse

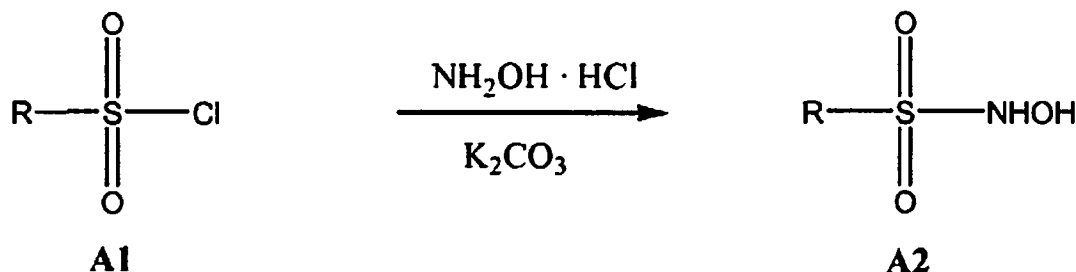
15 võrdväärselt sellega, kui iga isomeerne vorm oleks konkreetselt ja eraldi välja toodud. Siin kirjeldatud ühendid võivad sisaldada ka sidemeid (nt süsinik-süsinik sidemeid), mille korral sideme rotatsioon selle konkreetse sideme ümber on piiratud näiteks tsükli või kaksiksideme olemasolu tõttu. Vastavalt hõlmab käesolev leiutis sõnaselgelt ka kõiki *cis*- ja *trans*- ning *E*- ja *Z*-isomeere. Käesoleva leiutise kohased ühendid võivad

20 olla ka mitmetes tautomeersetes vormides; sel juhul hõlmab leiutis sõnaselgelt kõiki siin kirjeldatud ühendite tautomeerseid vorme isegi siis, kui on kujutatud vaid üks tautomeerne vorm. Samuti hõlmab see praktiliselt puhta ühendi koostisi. Praktiliselt puhta ühendi koostis tähendab, et koostis ei sisalda rohkem kui 25% või rohkem kui

15% või rohkem kui 10% või rohkem kui 5% või rohkem kui 3% või rohkem kui 1% lisandeid, nt teistsuguseid bioloogiliselt aktiivseid ühendeid, mis võivad hõlmata ühendite teistsuguseid stereokeemilisi vorme, kui koostis sisaldab ühte praktiliselt puhast isomeeri.

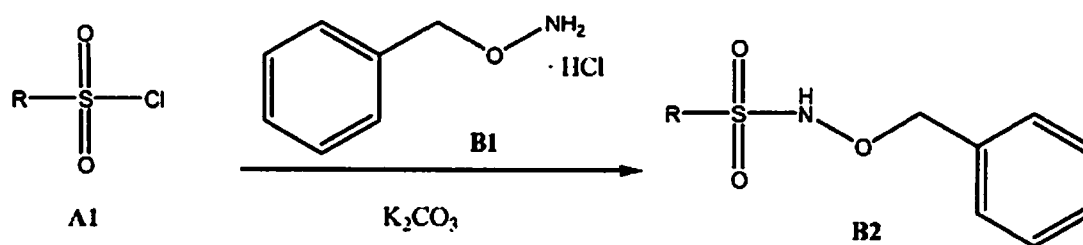
- 5 Ühendeid valemiga (I) saab valmistada üldiste meetodite kohaselt, mida on kirjeldatud skeemidel A–C, või tehnika tasemes tuntud meetoditega. Reaktsioonide lähteained on kas kaubanduslikult saadaval või võib neid valmistada tuntud meetodite või nende ilmsete modifikatsioonidega. Paljusid lähteaineid saab näiteks kaubanduslikelt tarnijatelt, nagu Sigma-Aldrich. Teised võib valmistada meetodite või nende ilmsete modifikatsioonidega, mida on kirjeldatud laialdaselt kasutatavates käsiraamatutes, nt March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons) ja Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.).

Skeem A. *N*-hüdrosülsulfoonamiidide üldine süntees

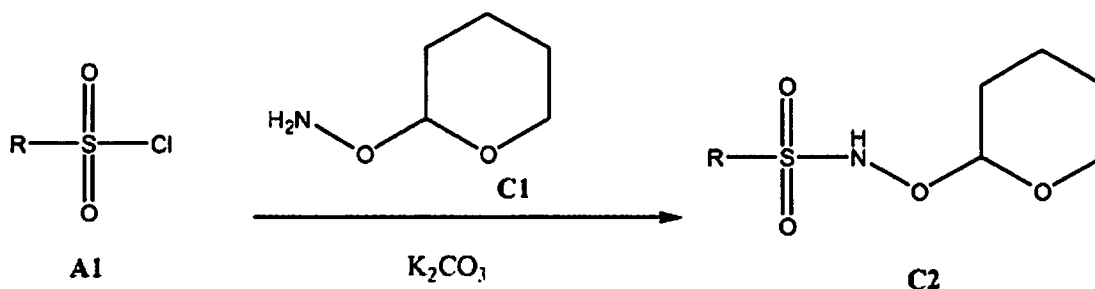


Skeemil A jahutatakse hüdrosüülamiinvesinikkloriidi vesilahus temperatuurini 0 °C.

- 15 Tilkhaaval lisatakse kaaliumkarbonaadi vesilahust, säilitades sisemise reaktsioonitemperatuuri vahemikus umbkaudu 5–15 °C. Reaktsioonisegu segatakse umbes 15 minutit, seejärel lisatakse tetrahüdrofuraani (THF) ja metanooli (MeOH). Osade kaupa lisatakse ühendit A1 (kus R on alküül-, arüül- või heterotsükluülrühm), säilitades temperatuuri umbkaudu alla 15 °C, ja reaktsioonisegu segatakse ümbritseva keskkonna temperatuuril, kuni õhukese kihi kromatograafia (TLC) abil täheldatakse sulfonüülkloriidi täielikku konsumptsiooni. Selle tulemusena saadud suspensiooni kontsentreeritakse, et eemaldada kõik lenduvad ained, ja vesisuspensiooni ekstraheeritakse dietüüleetriga. Orgaanilist osa kuivatatakse magneesiumsulfaadiga, filtreeritakse ja kontsentreeritakse *in vacuo*, kuni saadakse töötlemata *N*-hüdrosülsulfoonamiid A2. Seda võib puhastada tavapärase meetodite abil, nagu kromatograafia, filtreerimine, kristalliseerimine jms.

Skeem B. *N*-bensüülloksülsulfoonamiidide sünteesimine vahesaadusena

- N*-bensüülloksülsulfoonamiidid on keemilised vahesaadused, mida kasutatakse kaitstud *N*-hüdrosülsulfoonamiididena ühendi **B2** R-rühma edasiseks muutmiseks. Skeemil B lisatakse kaaliumkarbonaadi jahutatud vesilahusele *O*-bensüülhüdrosüülamiinvesinikkloriidi suspensioon **B1** metanoolis ja vees, säilitades sisemise reaktsioonitemperatuuri umbkaudu alla 10 °C. Reaktsioonisegu segatakse umbes 5 minutit, seejärel lisatakse THF ja **A1** (kus R on alküül-, arüül- või heterotsükluülrühm). Reaktsioonisegu segatakse ümbritseva keskkonna temperatuuril, kuni TLC abil täheldatakse sulfonüülkloriidi täielikku konsumptsiooni.
- 10 Selle tulemusena saadud suspensiooni kontsentreeritakse *in vacuo*, et eemaldada kõik lenduvad ained, ja vesisuspensiooni ekstraheeritakse dietüleetriaga. Orgaaniline kiht kuivatatakse naatriumsulfaadiga, filtreeritakse ja kontsentreeritakse *in vacuo*, saades toorühendi **B2**. Seda võib puhastada tavapäraste meetodite abil, nagu kromatograafia, filtreerimine, kristalliseerimine jms. Reaktsioonisaaduse **B2**
- 15 kaitserühma võib eraldada, eemaldades bensüülrühma. Näiteks võib **B2** suspensioonile metanoolis lisada 10% pallaadiumi söel suspensiooni. Reaktsioonisegu segatakse üle õõ vesinikukeskkonnas ümbritseva keskkonna temperatuuril ja atmosfäärirõhul. Reaktsioonisegu filtreeritakse läbi klaasmikrokiududest paberi. Selle tulemusena saadav filtraat kontsentreeritakse *in*
- 20 *vacuo* ja jääki puhastatakse tavapäraste meetodite abil, saades vastava *N*-hüdrosülsulfoonamiidi.

Skeem C. *N*-(tetrahydropüraan-2-üüloksü)sulfoonamiidide sünteesimine vahesaadusena

- N*-(tetrahydropüraan-2-üüloksü)sulfoonamiidid on keemilised vahesaadused, mida kasutatakse kaitstud *N*-hüdrosülsulfoonamiididena ühendi **C2** R-rühma edasiseks muutmiseks. Skeemil C lisatakse **C1** vesilahusele 0 °C juures tilkhaaval kaaliumkarbonaadi vesilahust, säilitades sisemise reaktsioonitemperatuuri umbes alla 10 °C. Umbes 15 minuti pärast lisatakse tilkhaaval metanool ja THF, seejärel osade kaupa **A1**. Reaktsioonisegu segatakse ümbritseva keskkonna temperatuuril, kuni TLC abil täheldatakse sulfonüülkloriidi täielikku konsumptsiooni. Selle tulemusena saadud suspensiooni kontsentreeritakse, et eemaldada kõik lenduvad ained, ja vesisuspensiooni ekstraheeritakse dietüületriga. Orgaanilist osa kuivatatakse naatriumsulfaadiga, filtreeritakse ja kontsentreeritakse *in vacuo*, saades toorühendi **C2**. Seda võib puhastada tavapäraste meetodite abil, nagu kromatograafia, filtreerimine, kristalliseerimine jms. **C2** kaitserühma eemaldamine, et saavutada vastav *N*-hüdrosülsulfoonamiid, võib toimuda tehnika tasemes tuntud meetoditel.
- 15 Näidetes 1–3 on esitatud skeemidel A–C kirjeldatud üldisi sünteesiprotseduure järgides saadud ühendite näiteid.

Ühendite ja koostiste kasutamise meetodid

- Käesolevas leiutises esitatud ühendeid ja koostisi võib kasutada nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi ravimiseks ja/või nende tekke ja/või väljakujunemise ennetamiseks.

- Käesolevaga avaldatu käsitleb indiviidile (sealhulgas indiviidile, kelle puhul on tuvastatud sellise ravi vajadus) soovitud tulemuse saamiseks tõhusa koguse ühendi manustamise meetodeid. Sellist ravi vajava patsiendi tuvastamine võib olla arsti, kliinilise personali, kiirabipersonali või muude tervishoiuspetsialistide otsus ja see võib olla subjektiivne (nt arvamus) või objektiivne (nt analüüsi või diagnoosimeetodiga mõõdetav).

Ühes eripäras käsitleb käesolevaga avaldatu meetodit *in vivo* nitroksüüლისalduse moduleerimiseks (sealhulgas suurendamiseks) seda vajaval indiviidil, kusjuures meetod hõlmab indiviidile sellise ühendi, mis vabastab füsioloogilistel tingimustel nitroksüüli, või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola manustamist. Indiviid vajab

5 nitroksüüლისalduse moduleerimist juhul, kui tal on või arvatakse olevat nitroksüülravile tundlik haigus või haigusseisund või esineb selle esinemise või kujunemise risk.

Konkreetsed asjakohased haigused või haigusseisundid hõlmavad selliseid südame-veresoonkonna haigusi nagu südamepuudulikkus või haigusseisundeid ja haigusi, mis viitavad või võivad viidata isheemia-reperfusioonikahjustusele. Neid meetodeid

10 kirjeldatakse üksikasjalikumalt allpool.

Käesolev leiutis esitab koostised, mis sisaldavad nitroksüüli vabastavat ühendit. Kirjeldatud meetodites võidakse aga kasutada enam kui ühte nitroksüüli vabastavat ühendit; näiteks võivad meetodid kasutada Angeli soola ja *N*-hüdrosülsulfoonamiidi valemiga (I), nagu eespool määratletud, või kahte või enam *N*-hüdrosülsulfoonamiidi

15 valemiga (I), nagu eespool määratletud, mida võidakse manustada korraga või järjestikku.

Südame-veresoonkonna haigused

Käesolevaga avaldatu käsitleb meetodeid selliste südame-veresoonkonna haiguste nagu südamepuudulikkus ravimiseks, manustades seda vajavale indiviidile tõhusa

20 koguse vähemalt ühte ühendit, mis vabastab nitroksüüli. Samuti käsitleb see meetodeid vähemalt ühe nitroksüüli vabastava ühendi terapeutiliselt tõhusa annuse manustamiseks seda vajavale indiviidile kombinatsioonis vähemalt ühe muu positiivse inotroopse ainega. Samuti käsitleb see meetodeid vähemalt ühe nitroksüüli vabastava ühendi terapeutiliselt tõhusa koguse manustamiseks seda vajavale indiviidile, kes

25 saab beetablokaatorravi ja kes kannatab südamepuudulikkuse all. Samuti käsitleb see meetodeid ühendite valemiga (I), nagu eespool määratletud, manustamiseks kombinatsioonis beeta-adrenergiliste agonistidega südamepuudulikkuse ravimiseks. Need agonistid hõlmavad dopamiini, dobutamiini ja isoproterenooli ning nende ühendite analooge ja derivaate. Samuti käsitleb see meetodeid nitroksüüldoonorite

30 manustamiseks indiviididele, kes saavad ravi beetablokaatoritega, nagu propranolool, metoprolool, bisoprolool, butindolool ja karvedilool. Samuti käsitleb see meetodeid

südamepuudulikkuse teatud klassifikatsioonide raviks, nagu III klassi südamepuudulikkus ja äge südamepuudulikkus.

Käesolevaga avaldatu käsitleb ka kongestiivse südamepuudulikkuse, sealhulgas ägeda kongestiivse südamepuudulikkuse ravimise meetodit, manustades seda 5 vajavale indiviidile (kes võib-olla kannatab südamepuudulikkuse all) tõhusa koguse vähemalt ühte ühendit, mis vabastab nitroksüüli. Samuti käsitleb see kongestiivse südamepuudulikkuse ravimise meetodit, milles manustatakse seda vajavale indiviidile (kes võib-olla kannatab südamepuudulikkuse all) tõhus kogus vähemalt ühte ühendit, mis vabastab nitroksüüli, kombinatsioonis vähemalt ühe muu positiivse inotroopse aine 10 tõhusa kogusega. Ühes variandis on muu positiivne inotroop beeta-adrenergiline agonist, näiteks dobutamiin. Nitroksüülidoonori ja vähemalt ühe positiivse inotroopse aine kombineeritud manustamine seisneb nitroksüülidoonori ja muu positiivse inotroopse aine manustamises kas järjestikku, näiteks ravides esmalt ühe ainega ja siis teise ainega, või manustades mõlemat ainet küllaltki ühel ajal, nii et manustamised 15 kattuvad. Järjestikuse manustamise korral puutub indiviid ainetega kokku erinevatel aegadel, nii et esimese aine teatud kogus, mis on piisav, et olla teise ainega kombineerituna terapeutiliselt tõhus, püsib patsiendi organismis ka siis, kui manustatakse teist ainet. Mõlema ainega samaaegne ravimine võib hõlmata ainete manustamist ühe annusena, näiteks füüsiliselt segatud annusena, või eraldi annusena, 20 mis manustatakse ühel ja samal ajal.

Käesolevaga avaldatu käsitleb ka meetodit, milles manustatakse nitroksüülidoonorit südamepuudulikkuse all kannatavale ja beetablokaatorravi saavale indiviidile. Beeta-antagonist ehk beetablokaator hõlmab mis tahes ühendit, mis toimib tõhusalt antagonistina patsiendi beeta-adrenergilistele retseptoritele ning annab soovitud 25 terapeutilisi või farmatseutilisi tulemusi, nagu vähenenud veresoonte toonus ja/või südamelöögisagedus. Beetablokaatorravi saav patsient on mis tahes patsient, kellele manustatakse beetablokaatorit ja kelle puhul beetablokaator toimib jätkuvalt antagonistina patsiendi beeta-adrenergilistele retseptoritele. Selle, kas patsient saab beetablokaatorravi, võib välja selgitada patsiendi haigusloo läbivaatamise teel. 30 Alternatiivselt võib patsienti skriinida beetablokaatorite esinemise suhtes selliste keemiliste katsete abil nagu kõrgefektiivne vedelikkromatograafia, nagu on kirjeldanud Thevis *et al.*, Biomed. Chromatogr., 15, 393–402 (2001).

Nitroksüüli vabastava ühendi manustamist kas eraldi, kombineerituna positiivse inotroopse ainega või patsiendile, kes saab beetablokaatorravi, kasutatakse kõigi südamepuudulikkuse klasside ravis. Käesolevaga avaldatu käsitleb ka meetodit, milles kasutatakse nitroksüüli vabastavat ühendit varases staadiumis kroonilise

5 südamepuudulikkuse, nagu II klassi südamepuudulikkuse ravis. Alternatiivselt võib nitroksüüli vabastavat ühendit kasutada IV klassi südamepuudulikkuse ravis kombineerituna positiivse inotroopse ainega, nagu isoproterenool. Alternatiivselt võib nitroksüüli vabastavat ühendit kasutada ägeda südamepuudulikkuse ravis kombineerituna muu positiivse inotroopse ainega, nagu isoproterenool. Mõnede

10 meetodite puhul, kui nitroksüülidoonorit kasutatakse varases staadiumis südamepuudulikkuse ravis, on manustatav annus väiksem kui see, mida kasutatakse ägeda südamepuudulikkuse ravis. Teiste meetodite puhul on annus sama kui see, mida kasutatakse ägeda südamepuudulikkuse ravis.

Isheemia-reperfusioonikahjustus

15 Käesolevaga avaldatu käsitleb meetodeid isheemia-reperfusioonikahjustuse ravimiseks või ennetamiseks. Eelkõige on ühendid valemiga (I) kasulikud isheemilise sündmuse riskiga indiviididele. Seega avaldatakse siin meetod, kuidas ennetada või vähendada isheemia-reperfusioonikahjustusega seotud kahjustust vähemalt ühe nitroksüüli vabastava ühendi tõhusa koguse manustamisega indiviidile, eelistatavalt

20 enne isheemia tekkimist. Ühendit valemiga (I) võib indiviidile manustada pärast isheemia ilmnemist, aga enne reperfusiooni. Ühendit valemiga (I) võib manustada ka pärast isheemia-reperfusiooni ilmnemist, aga juhul, kui see kaitseb edasise kahjustuse eest. Käesolevaga avaldatu käsitleb ka meetodit, mille puhul on näidatud, et indiviidil esineb isheemilise sündmuse risk. Samuti käsitleb see meetodit nitroksüüli vabastava

25 ühendi manustamiseks siirdatavasse elundisse koguses, mis on tõhus isheemia-reperfusioonikahjustuse vähendamiseks elundi kudedes, kui retsiptendil tekib siiratud elundi reperfusioon.

Leiutisekohaselt kasutatavaid nitroksüülidoonoreid võib seega kasutada tulevaste isheemia-reperfusiooniga seotud kahjustuste ennetamise või vähendamise

30 meetodites. Näiteks võib nitroksüülidoonori manustamine enne isheemia tekkimist vähendada kudede nekroosi (infarkti ulatust) ohustatud kudedes. Elusatel patsientidel võib selleks enne isheemia tekkimist manustada indiviidile tõhusa koguse nitroksüüli vabastavat ühendit. Siiratatavate elundite puhul võib selleks viia elundi enne

reperfusiooni tekkimist siiriku retsiipiendi organismis kokkupuutesse nitroksüülidoonoriga. Kirjeldatud meetodites võib kasutada enam kui ühte nitroksüüli vabastavat ühendit, näiteks Angeli soola ja *N*-hüdroksüsulfoonamiidi valemiga (I) või kahte või enamat *N*-hüdroksüsulfoonamiidi valemiga (I) sisaldavat koostist. Nitroksüüli vabastavat ühendit saab kasutada ka kombinatsioonis muude terapeutiliste ainete klassidega, mis on välja töötatud isheemilise kahjustuse minimeerimiseks, nagu beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, trombotsüütidevastased ravimid või muud sekkumised müokardi kaitsmiseks pärgarterihaigusega indiviididel.

Üks nitroksüülidoonori elusatele patsientidele manustamise meetod on manustada nitroksüüli vabastavat ühendit enne isheemia tekkimist. Sellega peetakse silmas üksnes iga isheemiajuhtumi väljakujunemist ja see ei välista meetodi kasutamist patsientidel, kellel on varem esinenud isheemilisi sündmusi, st meetod hõlmab ka nitroksüüli vabastavate ühendite manustamist patsiendile, kellel on minevikus esinenud isheemiline sündmus.

Välja saab valida indiviidid, keda ohustab esimese või korduva isheemilise sündmuse risk. Näited hõlmavad indiviide, kellel teadaolevalt esineb hüperkolesteroleemia, isheemiariskiga seotud muutused EKGs, istuv eluviis, angiograafiline tõend osalisest pärgarteri ummistusest, ehk hokardiograafiline tõend südamelihase kahjustusest või mis tahes muu tõend tulevase või korduva isheemilise sündmuse riskist (näiteks südamelihase isheemiline sündmus, nagu müokardiinfarkt, või neurovaskulaarne isheemia, nagu näiteks tserebrovaskulaarne häire). Meetodite konkreetsete näidete puhul valitakse välja indiviidid, keda tulevikus ohustab isheemia, aga kellel praegu ei ole tõendeid isheemiast (näiteks isheemiaga seostatavad elektrokardiograafilised muutused, nagu kõrge või negatiivne T-sakk või ST-segmendi elevatsioon või depressioon asjakohases kliinilises kontekstis, CK-MB tõus või kliinilised tõendid isheemiast, nagu pigistav valu rinnaku taga või käes, õhupuudus ja/või higistamine). Nitroksüüli vabastavat ühendit võib manustada ka enne protseduure, mille puhul võib tekkida südamelihase isheemia, nagu angioplastika või operatsioon (nagu pärgarteri šuntimine). Käesolevaga avaldatu käsitleb ka meetodit nitroksüüli vabastava ühendi manustamiseks indiviidile, keda tõendatult ohustab isheemiline sündmus. Sellises seisundis indiviidi saab välja valida erinevatel meetoditel, millest mõnda on kirjeldatud ülalpool. Näiteks võib isheemilise sündmuse riskiga olla indiviid, kellel on EKG-s üks või mitu kõrvalekallet, mida ei saa seostada aktiivse isheemiaga, anamneesis

südamelihase infarkt, tõusnud seerumi kolesteroolitase jne. Seega saab riskiga indiviidi valida välja füüsilise testimisega või võimaliku patsiendi anamneesi põhjal, selgitamaks välja, kas patsiendil on näidustusi isheemilise sündmuse riskiks. Kui risk leiab ülalpool arutatud näidustuste põhjal või mis tahes muude valdkonna asjatundjale teadaolevate näidustuste põhjal tõendamist, peetakse indiviidi isheemilisest sündmusest tõendatult ohustatuks.

Isheemia-reperfusioon võib kahjustada muid kudesid kui südamelihast ja käesolevaga avaldatu käsitleb selliste kahjustuste ravi- või ennetamismeetodeid. Ühes variandis leiab meetod kasutamist isheemia-reperfusioonikahjustuse vähendamiseks aju-, maksa-, soole-, neeru- või mis tahes muus koes. Eelistatavalt hõlmavad meetodid nitroksüüldoonori manustamist sellise kahjustuse riskiga indiviidile. Muu kui südamelihase isheemia riskiga indiviidi valik võib seisneda ka nende näitajate väljaselgitamises, mida kasutatakse südamelihase isheemia riski hindamiseks. Aga muude kudede isheemia-reperfusiooni riskile võivad osutada ka muud näitajad.

Näiteks tekib operatsioonipatsientidel sageli operatsiooniga seotud isheemia. Seega võib käsitada isheemilisest sündmusest ohustatuna indiviide, kes ootavad operatsiooni. Patsiendi ajukoe isheemia riskile osutavad järgmised insuldi riskitegurid (või nende riskitegurite alarühmad): kõrge vererõhk, suitsetamine, karotiidarteri ahenemine, kehaline loidus, diabeet, hüperlipideemia, transitoorne isheemiline atakk, kodade virvendus, pärgarteri haigus, kongestiivne südamepuudulikkus, varasem müokardiinfarkt, vasaku vatsakese düsfunktsioon koos seinamanuse trombiga ja mitraalklapi ahenemine. Ingall, „Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention“, Postgrad. Med., 107 (6), 34–50 (2000). Pealegi võivad ravimata nakkusliku kõhulahtisuse komplikatsioonid hõlmata eakate puhul südamelihase-, neeru-, tserebrovaskulaarset ja sooleisheemiat. Slotwiner-Nie & Brandt, „Infectious diarrhea in the elderly“, Gastroenterol. Clin. N. Am, 30 (3), 625–635 (2001). Teise võimalusena saab indiviidid valida välja isheemilise soole-, neeru- või maksahaiguse riskitegurite alusel. Näiteks alustatakse ravi hüpotensiivsete episoodide riskiga (nagu verekaotus operatsioonil) eakatel patsientidel. Seega saaks sellise näidustusega patsiente käsitada isheemilisest sündmusest ohustatuna. Käesolevaga avaldatu käsitleb ka meetodit nitroksüüli vabastava ühendi valemiga (I) manustamiseks indiviidile, kellel esineb üks või mitu mis tahes siin loetletud haigusseisunditest, nagu näiteks diabeet või kõrge vererõhk. Isheemiast tuleneda

võivaid muid haigusseisundeid, nagu tserebraalne arteriovenoosne malformatsioon, käsitletakis isheemilise sündmuse riski tõendusena.

Meetod nitroksüüli manustamiseks siiratavatesse elunditesse seisneb nitroksüüli manustamises elundisse enne selle eemaldamist doonorilt, näiteks elundi
5 eemaldamise protsessis kasutatavate perfusioonikanüülide kaudu. Kui elundidoonor on elus doonor, näiteks neerudoonor, saab nitroksüüli vabastavat ühendit elundidoonorile manustada eespool kirjeldatud viisil, nagu isheemilise sündmuse riskiga patsiendile. Muudel juhtudel saab nitroksüüldoonorit manustada nii, et elundit hoitakse nitroksüüldoonorit sisaldavas lahuses. Näiteks saab nitroksüüldoonorit
10 lisada elundi säilitamislahusesse, nagu Wisconsinis ülikooli lahus „UW“, mis on etüleenglükoolist, etüleenklorohüdrinist ja atsetoonist sisuliselt puhastatud hüdroksüetüülärklis sisaldav lahus (vt USA patenti nr 4 798 824).

Ravimkoostis, ravimvormid ja ravirežiimid

Käesolev leiutis esitab farmatseutiliselt vastuvõetavad koostised, mis sisaldavad
15 ühendit valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, ja mis tahes siin avaldatud meetodi puhul võib farmatseutiliselt vastuvõetava koostisena kasutada ühendeid valemiga (I). Farmatseutiliselt vastuvõetav koostis sisaldab ühte või mitut ühendit valemiga (I) koos farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga. Leiutisekohased ravimkoostised hõlmavad peroraalseks, rektaalseks, nasaalseks, paikseks
20 (sealhulgas bukaalseks ja keelealuseks), vaginaalseks või parenteraalseks (sealhulgas nahaaluseks, lihasesiseseks, veeniseseks või nahasiseseks) manustamiseks sobivaid.

Ühendeid ja koostisi võib valmistada mis tahes olemasoleva ravimvormina. Ette
25 nähakse ka üksikannusvorme, mis hõlmavad ühendi või koostise eraldi ühikuid, nagu kapslid, kotikesed või tabletid, millest igaüks sisaldab eelmääratletud koguses ühendit, pulbrit või graanuleid, lahust või suspensiooni veepõhises või mitteveepõhises vedelikus või vedelat õli-vees emulsiooni või vedelat vesi-õlis emulsiooni või liposoomidesse pakitud või boolusena valmistatud koostist jne.

Ühendit või koostist sisaldavat tabletti võib valmistada pressides või vormides,
30 valikuliselt koos ühe või mitme täiendava koostisosaga. Pressitud tablette võib valmistada, pressides toimeainet sobiva masinaga vabalt voolavas vormis, nagu pulber või graanulid, valikuliselt segatuna sideaine, määrdeaine, inertse lahjendi,

säilitusaine või pindaktiivse või dispergeeriva ainega. Tablettide vormimiseks võib sobiva masinaga vormida pulbristatud ning inertse vedela lahjendiga niisutatud ühendit. Tablette võib valikuliselt katta või teha neile poolitusjoone ja nende koostis võib olla selline, mis võimaldab selles sisalduva toimeaine aeglast või kontrollitud vabanemist. Meetodid selliste toimeainet aeglaselt või kontrollitult vabastavate koostiste valmistamiseks farmatseutilistest toimeainetest, nagu siin kirjeldatud ja muud tehnika tasemes tuntud ühendid, on tehnika tasemes teada ning neid on kirjeldatud mitmes välja antud USA patendis, millest mõned on muu hulgas järgmised: USA patendid nr 4 369 174 ja 4 842 866 ning nendes osundatud viited. Et ühendid jõuaksid soolde, saab kasutada katteid (vt nt USA patente nr 6 638 534, 5 217 720 ja 6 569 457 ning nendes osundatud viiteid). Vastava ala asjatundja mõistab, et lisaks tablettidele saab toimeaine aeglase või kontrollitud vabastamise võimaldamiseks valmistada ka muid ravimvorme. Need ravimvormid on muu hulgas kapslid, graanulid ja želatiinkapslid.

Paikseks manustamiseks sobivad koostised hõlmavad losenge, mis sisaldavad koostisosi maitsestatud alusel, tavaliselt sahharoos ja kummiaraabik või tragakant, ja pastille, mis sisaldavad toimeainet toimetul alusel, nagu želatiin ja glütseriin või sahharoos ja kummiaraabik.

Parenteraalseks manustamiseks sobivad koostised hõlmavad veepõhiseid või mitteveepõhiseid steriilseid süstelahuseid, mis võivad sisaldada antioksidante, puhvrit, bakteriostaate ja lahustunud aineid, mis annavad plaanitava retsiipiendi verega isotoonilise koostise; ning veepõhiseid või mitteveepõhiseid steriilseid suspensioone, mis võivad sisaldada suspendeerivaid aineid ja paksendusaineid. Koostised võivad olla ühe- või mitmeannuselistes mahutites, nagu suletud ampullid ja viaalid, ning neid võib säilitada külmuivatatud (lüofiliseeritud) olekus, mispuhul on vahetult enne kasutamist vaja lisada üksnes steriilset vedelat kandjat, näiteks süstevett.

Ekstemporaalsed süstelahused ja suspensioonid võib valmistada steriilsetest pulbritest, graanulitest ja tablettidest.

Ühendite ja koostiste manustamine individile võib hõlmata süsteemset kokkupuudet või võib see olla paikne manustamine, näiteks kui ühendit või koostist tuleb manustada konkreesse kohta. Patsiendile konkreesse kohta koostise manustamiseks saab kasutada erinevaid tehnikaid, nagu süstimist, kasutades kateetreid, trokaare,

projektiile, Pluronic-geeli, tüvesid, ravimit pidevalt vabastavaid polümeere või muid seadmeid, mis võimaldavad ravimi sisemist kohaletoimetamist. Kui elund või kude on juurdepääsetav selle eemaldamise tõttu patsiendilt, võib elundit või kude vannitada kõnealuseid koostisi sisaldavas lahuses, kõnealuseid koostisi võib pintseldada elundile või kasutada neid muul sobival viisil. Käesolevaga avaldatuga seotud meetodid hõlmavad ühendite manustamist annetatavale elundile (et ennetada isheemia-reperfusioonikahjustust). Selle kohaselt võib elundid, mis eemaldatakse ühelt indiviidilt siirdamiseks teisele indiviidile, asetada ühendit või koostist sisaldavasse lahusesse või viia need muul viisil kokkupuutesse ühendi või koostisega, nagu siin on kirjeldatud.

Ühendeid valemiga (I) võib manustada mis tahes sobivas koguses, mis võib hõlmata annuseid suurusega 0,0001 kuni 4,0 grammi kord päevas (või mitu annust päevas jagatud annustena) täiskasvanute puhul. Seega manustatakse teatud meetodite puhul ühendit annuses mis tahes annusevahemikust, mille madalamas otsas on mis tahes kogus vahemikus 0,1 mg/päev kuni 400 mg/päev ning mille kõrgemas otsas on mis tahes kogus vahemikus 1 mg/päev kuni 4000 mg/päev (nt 5 mg/päev kuni 100 mg/päev, 150 mg/päev kuni 500 mg/päev). Teiste meetodite puhul manustatakse ühendit annuses mis tahes annusevahemikust, mille madalamas otsas on mis tahes kogus vahemikus 0,1 mg/kg/päev kuni 90 mg/kg/päev ning mille kõrgemas otsas on mis tahes kogus vahemikus 1 mg/kg/päev kuni 32 1 00 mg/kg/päev (nt 0,5 mg/kg/päev kuni 2 mg/kg/päev, 5 mg/kg/päev kuni 20 mg/kg/päev). Annustamisintervalli saab kohandada vastavalt indiviidi vajadustele. Pikemate annustamisintervallide korral saab kasutada pikaajaliselt vabastavaid või depookoostisi. Annustamine võib olla vastav veenisisesele manustamisele. Näiteks saab manustada ühendit sellises ravimkoostises, mis on sobiv veenisiseseks manustamiseks, koguses, mis on vahemikus ligikaudu 0,01 µg/kg/min kuni ligikaudu 100 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,05 µg/kg/min kuni ligikaudu 95 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,1 µg/kg/min kuni ligikaudu 90 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 1,0 µg/kg/min kuni ligikaudu 80 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 10,0 µg/kg/min kuni ligikaudu 70 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 20 µg/kg/min kuni ligikaudu 60 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 30 µg/kg/min kuni ligikaudu 50 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,01 µg/kg/min kuni ligikaudu 1,0 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,01 µg/kg/min kuni ligikaudu 10 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,1 µg/kg/min kuni ligikaudu 1,0

µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 0,1 µg/kg/min kuni ligikaudu 10 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 1,0 µg/kg/min kuni ligikaudu 5 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 70 µg/kg/min kuni ligikaudu 100 µg/kg/min või vahemikus ligikaudu 80 µg/kg/min kuni ligikaudu 90 µg/kg/min. Ühes variandis manustatakse individile ühendit näiteks ravimkoostises, mis on sobiv veenisiseseks manustamiseks, koguses ligikaudu vähemalt 0,01 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 0,05 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 0,1 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 0,15 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 0,25 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 0,5 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 1,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 1,5 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 5,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 10,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 20,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 30,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 40,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 50,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 60,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 70,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 80,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 90,0 µg/kg/min või ligikaudu vähemalt 100,0 µg/kg/min või enam. Järgmises variandis manustatakse individile ühendit näiteks ravimkoostises, mis on sobiv veenisiseseks manustamiseks, koguses vähem kui ligikaudu 100,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 90,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 80,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 80,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 70,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 60,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 50,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 40,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 30,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 20,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 10,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 5,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 2,5 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 1,0 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,5 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,05 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,15 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,1 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,05 µg/kg/min või vähem kui ligikaudu 0,01 µg/kg/min.

Käesolevaga avaldatu käsitleb veel komplekte, mis sisaldavad ühte või mitut siinkirjeldatud ühendit. Komplektid võivad sisaldada mis tahes siin avaldatud ühendit ja kasutusjuhendit. Ühend võidakse valmistada mis tahes aktsepteeritavas vormis. Komplekte võidakse kasutada mis tahes ühel või mitmel siinkirjeldatud põhjusel ning vastavalt võivad need sisaldada kasutusjuhendeid mis tahes ühe või mitme siinesitatud kasutuse kohta (nt südamepuudulikkuse või isheemia-reperfusioonikahjustuse ravi ja/või ennetamine ja/või selle tekkimise ja/või arenemise edasilükkamine).

Komplektid sisaldavad tavaliselt sobivaid pakendeid. Komplektid võivad sisaldada ühte või mitut mahutit, mis sisaldab mis tahes siinkirjeldatud ühendit. Iga komponent (kui komponente on üle ühe) võib olla pakitud eraldi mahutisse või mõned komponendid võivad olla kombineeritud ühte mahutisse, kui seda võimaldab nende ristreaktiivsus ja säilivusaeg.

5 Komplektid võivad valikuliselt sisaldada juhendeid, tavajuhul kirjalikke juhendeid, kuigi sobivad on ka elektroonilised andmekandjad (nt diskett või optiline ketas), mis sisaldavad juhiseid käesolevaga avaldatuga seotud meetodite komponentide kasutamise kohta (nt südamepuudulikkuse või isheemia-reperfusioonikahjustuse ravi ja/või ennetamine ja/või selle tekkimise ja/või arenemise edasilükkamine). Komplektis sisalduvad juhised sisaldavad tavaliselt teavet komponentide ja nende manustamise kohta individile.

Järgmised näited on toodud leiutise erinevate teostuste illustreerimiseks ning need ei ole mõeldud leiutist ühelgi viisil piirama.

15 TEOSTUSNÄIDE

Järgmistes näidetes on kõik HPLC-analüüsid tehtud automaatse proovivõtja CTC PAL HTS abil, mis on varustatud UV-detektoriga Waters 2487 ja mida käitatakse binaarpumbaga Agilent G1312A. Retentsioonaja (T_R) väljaselgitamiseks kasutati järgmist meetodit ja kolonni: 0–100% B [MeCN : H₂O : 0,2% HCO₂H], gradiendiga 2,5 min, 0,5 min ooteaeg, 215 nm, Atlantis dC18 2,1 × 50 mm, 5 μm.

20 Kõik TMR-id on salvestatud spektromeetriga Bruker AVANCE 400MHz, mis töötab keskkonnatemperatuuril sondiga ja millel kasutatakse seesmist deuteriumlukku. Keemilised nihked esitatakse osadena miljoni kohta (ppm) tetrametüülsilaani (TMS) suhtes väikesel sagedusel. Läbivalt kasutatakse standardlühendeid (s – singlett, br. s – lai singlett, d – dublett, dd – dublettide dublett, t – triplett, q – kvartett, quin – kvintett, m – multipllett). Sidestuskonstandid esitatakse hertsides (Hz).

Kõik mikrolainereaktsioonid tehti uurimissüsteemi CEM abil vastavalt standardmeetoditele.

Näide 1. Ühendite valmistamine vastavalt üldisele sünteesiskeemile A

30 Skeemil A näidatud sünteesimeetodi võrdlusnäitena on allpool kirjeldatud üksikasjalikult 2-bromo-*N*-hüdroksübenseensulfoonamiidi valmistamist.

- Hüdoksüülamiinvesinikkloriidi (0,82 g, 0,012 mol) lahusele vees (1,2 ml) temperatuuril 0 °C lisati tilkhaaval kaaliumkarbonaadi lahus (1,6 g, 0,012 mol) vees (1,8 ml), hoides sisemist reaktsioonitemperatuuri vahemikus 5 °C kuni 15 °C. Reaktsioonisegu segati 15 minutit ning siis lisati THF (6 ml) ja MeOH (1,5 ml). Osade kaupa lisati 2-bromobenseensulfonüülkloriid (1,51 g, 0,006 mol), hoides temperatuuri alla 15 °C, ning reaktsioonisegu segati ümbritseval temperatuuril, kuni TLC-ga tuvastati sulfonüülkloriidi täielik äratarbimine. Saadud suspensioon kontsentreeriti, et eemaldada kõik lenduvad ained, ning vesisuspensioon ekstraheeriti dietüüleeriga (2 × 100 ml). Orgaaniline osa kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades töötlemata *N*-hüdoksüsulfoonamiidi. See puhastati silikageelkromatograafia abil, elueerides heksaani/eetriga (1 : 1 maht/maht), saades nimiühendi tahke valge ainena (0,30 g, saagis 20%). δ_H (400 MHz, DMSO) 9,81–9,84 (1H, m), 9,78–9,81 (1H, m), 7,99 (1H, dd, 7,7, 1,8 Hz), 7,86 (1H, dd, 7,6, 1,5 Hz), 7,55–7,64 (2H, m); T_R = 1,44 min.
- 15 Kasutades ülalpool esitatud katsetingimusi ning asjakohaseid lähteaineid, mis olid kas kaubanduslikult saadaval või mis sünteesiti standardmeetoditel, valmistati järgmised ühendid.

Keemiline nimetus	¹ H-TMR	T _R
2,6-dikloro- <i>N</i> -hüdoksü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 3,0 Hz), 9,77 (1H, d, 2,9 Hz), 7,59–7,69 (3H, m)	1,52
4-bromo- <i>N</i> -hüdoksü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,70–9,72 (1H, m), 9,67–9,69 (1H, m), 7,83–7,88 (2H, m), 7,73–7,78 (2H, m)	1,56
3-bromo- <i>N</i> -hüdoksü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,75 (1H, d, 8,1 Hz), 9,77 (1H, s), 7,92 (1H, d, 8,1 Hz), 7,95 (1H, t, 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, 7,8 Hz), 7,60 (1H, t, 7,9 Hz)	1,57
2-bromo-4-fluoro- <i>N</i> -hüdoksübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,86 (1H, d, 2,7 Hz), 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9, 6,0 Hz), 7,88 (1H, dd, 8,6, 2,4 Hz), 7,52 (1H, td, 8,6, 2,4 Hz)	1,52
2,5-ditri fluorometüül- <i>N</i> -hüdoksübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,49 (1H, br. s), 10,18 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,25–8,33 (2H, m)	1,88

Keemiline nimetus	¹ H-TMR	T _R
tiofeen-2- <i>N</i> -hüdrosü-sulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,77 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,02 (1H, dd, 4,9, 1,2 Hz), 7,65 (1H, d, 3,7 Hz), 7,23 (1H, dd, 4,6, 3,9 Hz)	0,99
4-bromotiofeen-3- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 3,2 Hz), 9,80–9,82 (1H, m), 8,06 (1H, d, 5,1 Hz), 7,30 (1H, d, 5,1 Hz)	1,32
2-kloro-4-fluoro- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,84 (1H, d, 2,9 Hz), 9,80 (1H, d, 2,9 Hz), 8,04 (1H, dd, 8,9, 6,0 Hz), 7,73 (1H, dd, 8,8, 2,7 Hz), 7,47 (1H, td, 8,5, 2,6 Hz)	1,46
2,3-dikloro- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,01 (1H, d, 2,7 Hz), 9,87 (1H, d, 2,7 Hz), 7,98 (1H, d, 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 7,60 (1H, t, 8,1 Hz)	1,63
2-kloro-4-bromo- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,90 (1H, s), 9,83 (1H, s), 8,01 (1H, d, 2,0 Hz), 7,86–7,91 (1H, m), 7,79–7,84 (1H, m)	1,70
tiofeen-3- <i>N</i> -hüdrosü-sulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,60 (1H, d, 3,2 Hz), 9,53 (1H, d, 3,2 Hz), 8,24 (1H, dd, 2,8, 1,1 Hz), 7,75 (1H, dd, 5,0, 3,1 Hz), 7,36 (1H, dd, 5,1, 1,2 Hz)	0,90
2-nitro-4-trifluorometüül- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,46 (1H, d, 1,7 Hz), 10,17 (1H, d, 2,3 Hz), 8,60 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,26 (1H, d, 8,2 Hz)	1,80
3,4,5-trifluoro- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,89 (1H, d, 3,0 Hz), 9,88 (1H, d, 3,0 Hz), 7,76 (2H, t, 6,7 Hz)	1,58
2-jodo- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,78 (1H, d, 2,8 Hz), 9,72 (1H, d, 2,9 Hz), 8,15 (1H, dd, 7,8, 0,9 Hz), 7,96 (1H, dd, 8,0, 1,5 Hz), 7,61 (1H, dd, 15,4, 0,9 Hz), 7,33 (1H, td, 7,6, 1,5 Hz)	1,50

Keemiline nimetus	¹ H-TMR	T _R
4-fenüül-5-trifluorometüültiofeen-3- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,70 (1H, s), 9,58 (1H, br. s), 8,60 (1H, s), 7,37–7,44 (3H, m), 7,31–7,33 (2H, m)	2,00
1,3-di- <i>N</i> -hüdrosü-benseensulfoonamiid	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,88 (2H, br. s), 9,81 (2H, s), 8,28 (1H, t, 1,7 Hz), 8,14 (2H, dd, 7,8, 1,8 Hz), 7,90 (1H, t, 7,9 Hz)	1,03
2,5-difluoro- <i>N</i> -hüdrosü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,91 (2H, s), 7,77 (1H, tt, 8,5, 6,1 Hz), 7,31 (2H, t, 8,9 Hz)	1,18
<i>N</i> -hüdrosü-2-metaansulfonüül-benseensulfoonamiid	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,12 (1H, d, 3,5 Hz), 8,96 (1H, d, 3,5 Hz), 8,25–8,27 (1H, m), 8,16–8,21 (1H, m), 7,99–8,04 (2H, m), 3,47 (3H, s)	1,31
2,4-dibromo- <i>N</i> -hüdrosü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,93 (1H, d, 2,9 Hz), 9,84 (1H, d, 2,9 Hz), 8,16 (1H, d, 1,5 Hz), 7,88 (1H, s), 7,87 (1H, d, 1,7 Hz)	1,76
2-kloro-4-trifluorometüül- <i>N</i> -hüdrosübenseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,13 (1H, d, 2,9 Hz), 9,94 (1H, d, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, 1,0 Hz), 8,19 (1H, d, 8,3 Hz), 7,99 (1H, dd, 8,4, 1,1 Hz)	1,81
2,4,6-triisopropüül- <i>N</i> -hüdrosü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,34 (1H, d, 3,0 Hz), 9,28 (1H, d, 2,9 Hz), 7,24 (2H, s), 4,05–4,19 (2H, sept, 6,8 Hz), 2,87–2,97 (1H, sept, 6,9 Hz), 1,20 (18H, t, 6,9 Hz)	2,30
3,5-dimetüülisoksasool-4- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,80 (1H, d, 3,2 Hz), 9,64 (1H, d, 3,2 Hz), 2,60 (3H, s), 2,34 (3H, s)	1,16
2,4-difluoro- <i>N</i> -hüdrosü-benseensulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,81 (1H, d, 2,9 Hz), 9,77 (1H, d, 2,9 Hz), 7,88 (1H, td, 8,6, 6,4 Hz), 7,56 (1H, ddd, 10,3, 9,4, 2,6 Hz), 7,33 (1H, td, 7,7, 1,7 Hz)	1,28
4-bromo-2,5-diklorotiofeen-3- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,92 (1H, d, 2,4 Hz), 9,86 (1H, d, 2,7 Hz)	1,79

Keemiline nimetus	¹ H-TMR	T _R
kinoliin-8- <i>N</i> -hüdrosü-sulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,83 (1H, d, 3,7 Hz), 9,21 (1H, d, 3,7 Hz), 9,09 (1H, dd, 4,4, 1,7 Hz), 8,60 (1H, dd, 8,3, 1,7 Hz), 8,39 (1H, s), 8,39 (1H, dd, 16,4, 1,2 Hz), 7,83 (1H, d, 7,8 Hz), 7,76 (1H, dd, 8,4, 4,3 Hz)	1,34
5-metüülbenso[<i>b</i>]tiofeen-2- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400MHz, DMSO) 9,90 (1H, d, 3,2 Hz), 9,86 (1H, d, 3,1 Hz), 7,97–8,01 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,39 (1H, dd, 8,6, 1,5 Hz), 2,44 (3H, s)	1,81
bensofuraan-2- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 10,25 (1H, d, 2,8 Hz), 9,87 (1H, d, 2,8 Hz), 7,84 (1H, d, 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, 0,8 Hz), 7,75 (1H, d, 8,5 Hz), 7,56 (1H, ddd, 8,4, 7,2, 1,3 Hz), 7,42 (1H, dd, 15,1, 0,6 Hz)	1,58
1-metüül-1 <i>H</i> -pürasool-3- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,61 (1H, d, 3,2 Hz), 9,49 (1H, d, 1,0 Hz), 7,89 (1H, d, 2,2 Hz), 6,68 (1H, d, 2,2 Hz), 3,94 (3H, s)	0,47
4-fluoronaftaleen-1- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,87 (1H, d, 2,9 Hz), 9,64 (1H, d, 2,9 Hz), 8,75 (1H, d, 8,3 Hz), 8,19–8,25 (2H, m), 7,81 (2H, ddd, 12,0, 8,3, 1,2 Hz), 7,56 (1H, dd, 10,0, 8,3 Hz)	1,72
3-bromotiofeen-2- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,83–9,86 (1H, m), 9,81–9,83 (1H, m), 8,05 (1H, d, 5,1 Hz), 7,30 (1H, d, 5,1 Hz)	1,32
propaan-2- <i>N</i> -hüdrosü-sulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,44 (1H, d, 2,2 Hz), 9,24 (1H, s), 3,39–3,50 (1H, sept, 6,9 Hz), 1,25 (6H, d, 6,9 Hz)	
metüül- <i>N</i> -hüdrosüsulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,56 (1H, d, 3,4 Hz), 9,03 (1H, d, 3,4 Hz), 2,92 (3H, s)	
bifenüül-2- <i>N</i> -hüdrosü-sulfoonamiid*	δ _H (400 MHz, DMSO) 9,63 (1H, br. s), 9,51 (1H, s), 8,00 (1H, dd, 7,8, 1,2 Hz), 7,67 (1H, dd, 7,5,	1,74

Keemiline nimetus	¹ H-TMR	T _R
	1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, 7,7, 1,3 Hz), 7,34–7,41 (6H, m)	

* Võrdlusnäited

Järgmiste ühendite (1)–(10) [mis on võrdlusnäited] valmistamisel kasutati järgmist protseduuri, mis võib hõlmata ülaltoodud näidisreaktsiooni modifikatsioone.

5 2-fluoro-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (1). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (d, 1H), 9,73 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44 (m, 2H); st° 127–129 °C.

2-kloro-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (2). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56 (m, 1H); st° 152–155 °C lagunemisega.

10 2-bromo-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (3). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,60 (m, 1H); st° 156–159 °C lagunemisega.

2-(trifluorometüül)-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (4). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (d, 1H), 9,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,87 (t, 1H); st° 124–127 °C lagunemisega.

15 5-klorotiofeen-2-sulfohüdroksoamhape (5). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (d, 1H), 9,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), ¹³C-TMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136,0, 135,5, 133,4, 127,9; st° 94–95 °C lagunemisega.

20 2,5-diklorotiofeen-3-sulfohüdroksoamhape (6). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 2H), 7,30 (s, 1H); ¹³C-TMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 133,3, 131,7, 127,1, 126,0; st° 118–122 °C lagunemisega.

4-fluoro-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (7). TMR eelnevalt teatatud.

4-(trifluorometüül)-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (8). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 8,05 (m, 4H); st° 117–121 °C lagunemisega.

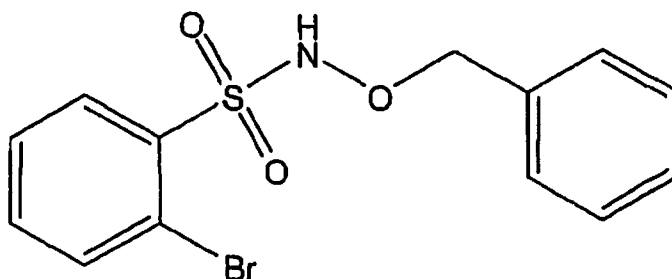
25 4-tsüano-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (9). ¹H-TMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,00 (d, 2H); st° 151–155 °C lagunemisega.

4-nitro-*N*-hüdrosübenseensulfoonamiid (10). TMR eelnevalt teatatud.

60 mmol (2 ekv) hüdrosüülamiinvesinikkloriidi lahustati 12 ml vees ja jahutati jäävannis temperatuurini 0 °C. Segamise ajal lisati tilkhaaval 60 mmol (2 ekv) kaaliumkarbonaadi lahust 18 ml vees. Lahust segati 15 min, seejärel lisati järjest 25 ml metanooli ja 75 ml tetrahüdrofuraani. Tilkhaaval lisati 30 mmol (1 ekv) sulfonüülkloriidi lahust 10 ml tetrahüdrofuraanis ja saadud lahusel lasti 2–3 tunni jooksul soojeneda toatemperatuurile, samal ajal segades. Lenduvad ühendid aurustati alarõhul ning lisati 100 ml vett. Vesilahus muudeti happeliseks umbes pH-ni 3, kasutades 1 N vesinikkloriidhappe vesilahust, ja ekstraheeriti dietüületriga (2 × 100 ml). Orgaaniline kiht kuivatati magneesiumsulfaadiga ja aurustati, saades kõikidel juhtudel piisavalt puhtad kristallilised tahked ained (saagis 25–50%).

Näide 2. Ühendite valmistamine vastavalt üldisele sünteesiskeemile B

Skeemil B näidatud sünteesimeetodi võrdlusnäitena on allpool kirjeldatud üksikasjalikult *N*-bensüüloksü-2-bromobenseensulfoonamiidi

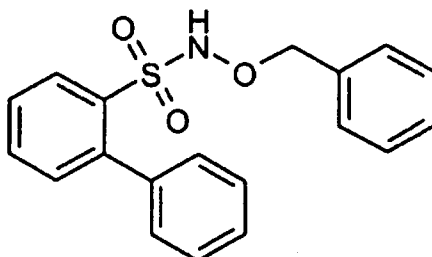


15 valmistamist.

O-bensüülhüdrosüülamiinvesinikkloriidi suspensioonile (3,75 g, 23,48 mmol) MeOH-s (3 ml) ja vees (3,6 ml) lisati kaaliumkarbonaadi (3,24 g, 23,48 mmol) lahus vees (3,6 ml), hoides reaktsiooni sisetemperatuuri alla 10 °C. Reaktsioonisegu segati 5 minutit, seejärel lisati THF (12 ml) ja 2-bromobenseensulfonüülkloriid (3 g, 11,74 mmol). Reaktsioonisegu segati keskkonnamperatuuril, kuni TLC abil täheldati, et sulfonüülkloriid oli täielikult ära tarbitud. Saadud suspensioon kontsentreeriti *in vacuo*, et eemaldada lenduvad ained, ning vesisuspensioon ekstraheeriti dietüületriga (3 × 100 ml). Orgaaniline kiht kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti *in vacuo*, saades soovitud toorühendi. Puhastamiseks tritureeriti tahket ühendit heptaanis, millele järgnes tahke ühendi filtreerimine ja uus pesemine heptaaniga, mis andis soovitud ühendi tahke valge aine (3,62 g, saagis 90%). δ_H

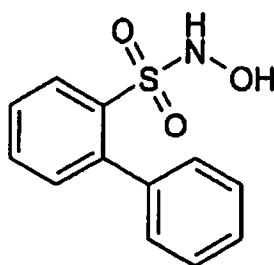
(400 MHz, DMSO) 10,83 (1H, s), 8,04 (1H, d, 1,7 Hz), 8,02 (1H, d, 1,9 Hz), 7,57–7,66 (2H, m), 7,30–7,36 (5H, m), 4,87 (1H, s); $T_R = 2,15$.

Võrdlusnäite põhjal võib *N*-bensüüloksü-2-bromobenseensulfoonamiidi edasi derivatiseerida, nagu on kirjeldatud *N*-bensüüloksü-2-fenüülbenseensulfoonamiidi sünteesi juures.



Mikrolaineviaali lisati üksteise järel *N*-bensüüloksü-2-bromobenseensulfoonamiid (0,2 g, 0,58 mmol), benseenboroonhape (0,11 g, 0,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,06 mmol), THF (3 ml), seejärel kaaliumkarbonaadi vesilahus (2 N, 1,5 ml). Segu kuumutati mikrolaineahjus 15 minutit 130 °C juures (5-minutilise rambiga, võimsus = 150 W). Reaktsioonisegu lahjendati seejärel etüülatsetaadiga (20 ml) ja orgaaniline kiht pesti veega (2 × 20 ml). Orgaaniline kiht kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti *in vacuo*. Toorsegu puhastati seejärel kolonnkromatograafia abil silikageelil, elueerides heptaan/etüülatsetaadiga (9 : 1 maht/maht), saades nimiühendi värvitu õlina (0,12 g, saagis 60%). δ_H (400 MHz, DMSO) 10,61 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8, 1,2 Hz), 7,77 (1H, td, 7,3, 1,5 Hz), 7,69 (1H, td, 7,5, 1,4 Hz), 7,40–7,46 (9H, m), 7,33–7,35 (2H, m), 4,82 (2H, s); $T_R = 1,74$ min.

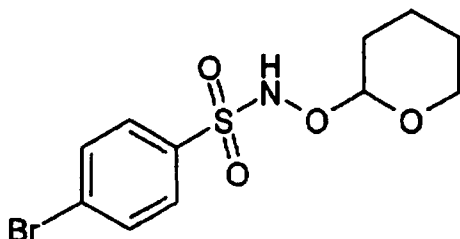
Võrdlusnäite põhjal võib *N*-bensüüloksü-2-fenüülbenseensulfoonamiidi kaitserühma eemaldada järgmiselt, saades vastava *N*-hüdroksüsulfoonamiidi.



N-bensüüloksü-2-fenüülbenseensulfoonamiidi (1,39 g, 4,1 mmol) suspensioonile EtOH-s (20 ml) lisati 10% pallaadium söel (0,14 g). Reaktsioonisegu segati vesinikukeskkonnas keskkonnatemperatuuril ja atmosfäärirõhul üle öö. Reaktsioonisegu filtreeriti läbi klaasmikrokiududest paberi. Saadud filtraat kontsentreeriti *in vacuo* ja jääk puhastati kolonnkromatograafia abil silikageelil, elueerides heptaani/etüülatsetaadiga (gradient 9 : 1 kuni 8 : 2 maht/maht). Nimiühend saadi tahke valge ainena (0,24 g, saagis 22%). δ_{H} (400 MHz, DMSO) 9,68 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,06 (1H, dd, 7,8, 1,2 Hz), 7,74 (1H, td, 7,3, 1,5 Hz), 7,67 (1H, td, 7,6, 1,3 Hz), 7,40–7,46 (6H, m).

10 Näide 3. Ühendite valmistamine vastavalt üldisele sünteesiskeemile C

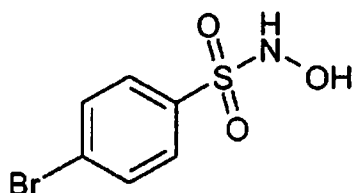
Skeemil C näidatud sünteesimeetodi võrdlusnäitena on allpool kirjeldatud üksikasjalikult 4-bromo-*N*-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)benseensulfoonamiidi



valmistamist.

- 15 *O*-(tetrahüdro-2*H*-püraan-2-üül)hüdroksüülamiini (1,83 g, 15,65 mmol) lahusele vees (1,6 ml) lisati temperatuuril 0 °C tilkhaaval kaaliumkarbonaadi (1,1 g, 7,83 mmol) lahus vees (2,4 ml), hoides reaktsiooni sisetemperatuuri alla 10 °C. 15 minuti pärast lisati tilkhaaval MeOH (2 ml) ja THF (8 ml), mille järel lisati osade kaupa 4-bromobenseensulfonüülkloriid (2 g, 7,83 mmol). Reaktsioonisegu segati keskkonnatemperatuuril, kuni TLC abil täheldati, et sulfonüülkloriid oli täielikult ära tarbitud. Saadud suspensioon kontsentreeriti, et eemaldada lenduvad ained, ning vesisuspensioon ekstraheeriti dietüüleetriga (3 × 100 ml). Orgaaniline osa kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti *in vacuo*, saades soovitud toorühendi. See puhastati kolonnkromatograafiaga silikageelil, elueerides heptaani/etüülatsetaadiga (gradient 9 : 1 kuni 7 : 3 maht/maht), saades nimiühendi tahke valge ainena (2,1 g, saagis 80%). δ_{H} (400 MHz, DMSO) 10,53 (1H, s), 7,86–7,90 (2H, m), 7,75–7,79 (2H, m), 4,94 (1H, t, 2,93 Hz), 3,70–3,76 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 1,59–1,68 (1H, m), 1,39–1,52 (5H, m); $T_{\text{R}} = 2,03$ min.

Võrdlusnäite põhjal võib 4-bromo-*N*-(tetrahüdropüraan-2-
 üüloksü)benseensulfoonamiidi edasi modifitseerida bifenüül-2-*N*-
 hüdroksüsulfoonamiidiks, nagu on kirjeldatud allpool.



- 5 4-bromo-*N*-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)benseensulfoonamiidi (0,1 g, 0,3 mmol) lahusele MeOH-s (2 ml) lisati MP-tosüülhappe vaik (91 mg, 3,3 mmol/g). Reaktsioonisegu segati keskkonnatemperatuuril, kuni LC abil täheldati, et lähteaine on täielikult ära tarbitud. Seejärel filtreeriti vaik välja ja pesti MeOH-ga (2 × 5 ml). Saadud filtraat kontsentreeriti *in vacuo*, saades nimiühendi värvitu õlina (0,08 g, saagis 100%).
- 10 δ_H (400 MHz, DMSO) 9,70 (1H, d, 3,2 Hz), 9,67 (1H, d, 3,4 Hz), 7,84–7,88 (2H, m), 7,73–7,77 (2H, m); $T_R = 1,60$ min.

Näide 4. HNO vabanemise kineetika

Ühendite lagunemise kiiruse saab määrata UV-Vis-spektroskoopia abil.

- 15 Näite 1 ühendite 1–4 ja 6 lagunemist jälgiti UV-Vis-spektroskoopia abil 0,1 M PBS-puhvril pH 7,4 juures ja temperatuuril 37 °C. Spekter oli isosbestiline ning ajakõver sobitus hästi ühe ja sama eksponentsiaaliga. Lagunemine on aereeritud lahustes kiirem kui argooniga küllastunud lahustes, kuna tekib hapniksõltuv lagunemine ja on näidatud, et selle käigus eraldub algühendist *N*-hüdroksübenseensulfoonamiidist (PA) NO (Bonner, F.T.; Ko., Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514–2519). Näites 1 toodud
- 20 ühendite 5, 7–10 lagunemise kineetika ei ole esimest järku reaktsioon ja seega on toodud vaid umbkaudsed poolestusajad. Allpool olevas tabelis tähendavad ühendi juures samas tulbas mitu numbrit kahe sama ainega tehtud katse tulemusi.

Ühend	$t_{1/2}$ (Ar) (min)	$t_{1/2}$ (õhk) (min)	k_{O_2}/k_{Ar}
1*	17,5; 18,0	2,67; 4,0	5,82
2*	3,61; 4,0	1,75; 1,9	1,06
3*	1,05; 2,1	0,68; 1,2	0,55

Ühend	$t_{1/2}$ (Ar) (min)	$t_{1/2}$ (õhk) (min)	k_{O_2}/k_{Ar}
4*	0,96; 1,2	0,55; 0,6	0,75
5*	18,8	6,3	
6*	9,17	2,60	2,52
7*	72,1; 72,2	10,0; 10,0	
8*	33,0; 33,0	7,0; 7,0	
9*	17,8	4,0	
10*	5,78; 19,2	3,3; 4,2	

* Võrdlusnäide

Näide 5. HNO saamine N₂O kvantifitseerimise abil

HNO lagunemise kiiruse saab määrata UV-Vis-spektroskoopia abil.

- Dilämmastikoksiid saadakse HNO dimerisatsiooni ja dehüdreerimise abil ning on HNO saamisel kõige sagedamini kasutatav marker (Fukuto, J.M.; Bartberger, M.D.; Dutton, A.S.; Paolucci, N.; Wink, D.A.; Houk, K.N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790–801). Siiski saab HNO hapniku abil osaliselt kustutada, nii et tekib saadus, mis ei tooda N₂O-d (vt (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267–284 ja (b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677–3687). Võrdlusnäite puhul uuriti näite 1 ühenditest 2–4 vabanenud N₂O suhtelist hulka GC Headspace'i analüüsi abil, kasutades etalonina Angeli soola (AS). Joonisel fig. 1 näidatud tulemustest on näha, et ühenditest 2–4 vabanenud N₂O on võrreldav AS-st eralduvate kogustega nii argooni kui ka õhu keskkonnas.
- 15 Hinnati ühendite võimet vabastada nitroksüüli pH 7,4 juures PBS-puhvis temperatuuril 37 °C. Konkreetsemalt testiti tabelites 1–3 esitatud ühendeid ja teatud ühendeid tabelist 4, hinnates nende võimet vabastada nitroksüüli pH 7,4 juures PBS-puhvis temperatuuril 37 °C. Kõik testitud ühendid, v.a 2-fenüül-N-hüdrosübensensulfoonamiid, tootsid tuvastataval tasemel N₂O-d, mis tähendab, et need olid võimelised vabastama nitroksüüli. 2-fenüül-N-
- 20

hüdrosübensoensulfoonamiidi võib testida korduvalt kinnitamaks, kas see on nitroksüülidoonor või mitte.

Näide 6. *In vitro* mudeli kasutamine, et välja selgitada ühendite valemiga (I) võime ravida, ennetada ja/või edasi lükata nitroksüülravile tundliku haiguse või

5 haigusseisundi teket ja/või arengut

a. Südame-veresoonkonna haigused või haigusseisundid

Südame-veresoonkonna haiguste *in vitro* mudeleid saab kasutada selleks, et määrata siin kirjeldatud ühendite võimet ravida, ennetada ja/või edasi lükata südame-veresoonkonna haiguse või haigusseisundi teket või arengut individil. Allpool

10 kirjeldatakse näitlikku südamehaiguse *in vitro* mudelit.

In vitro mudeleid saab kasutada ühendite veresooni lõõgastava toime hindamiseks. Mõõta saab roti rinnaaordi eraldatud rõngassegmenti isomeetrilist pinget, nagu seda on varem kirjeldanud Crawford, J.H., Huang, J., Isbell, T.S., Shiva, S., Chacko, B.K., Schechter, A., Darley-Usmar, V.M., Kerby, J.D., Lang, J.D., Krauss, D., Ho, C., Gladwin, M.T., Patel, R.P., Blood 2006, 107, 566–575. Pärast surmamist lõigatakse

15 välja aordi rõngassegmentid ning puhastatakse rasvast ja kudedest. Seejärel lõigatakse veresoone üksikuteks rõngassegmentideks (laius 2–3 mm) ja riputatakse nihkejõu muunduri külge koevannis. Rõngassegmente hoitakse 37 °C juures vesinikkarbonaatpuhverdatud Krebsi-Henseleiti (K-H) lahuses, mille koostis on

20 järgmine (mM): NaCl 118, KCl 4,6, NaHCO₃ 27,2, KH₂PO₄ 1,2, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 1,75, Na₂EDTA 0,03 ja glükoos 11,1, ning perfundeeritakse pidevalt 21% O₂ / 5% CO₂ / 74% N₂-ga. Kõikidele rõngassegmentidele rakendatakse passiivne koormus 2 g ning säilitatakse seda kogu eksperimendi aja. Iga eksperimendi alguses depolariseeritakse indometatsiiniga töödeldud rõngassegmente KCl-ga (70 mM) veresoone maksimaalse

25 kontraktiilise võime määramiseks. Seejärel loputatakse rõngaid hoolikalt ja võimaldatakse taheneda. Edasiste eksperimentide puhul kontraheeritakse veresoone submaksimaalselt (50% KCl-i reaktsioonist) fenüülefriiniga (PE, $3 \times 10^{-8} - 10^{-7}$ M) ja lisatakse ka L-NMMA, 0,1 mM, et pärssida eNOS ja endogeense NO tootmist. Pärast seda, kui pinge on jõudnud platooni, lisatakse veresoonte vanni kumulatiivselt

30 nitroksüüli vabastavad ühendid ja jälgitakse mõju pingele.

In vitro mudeleid saab kasutada nitroksüüli vabastavate ühendite mõju määramiseks tekkinud pinge muutusele ja intratsellulaarsele kaltsiumile südamelihases. Tekkinud

jõudu ja intratsellulaarset kaltsiumi saab mõõta nii tervete kui ka haigete rottide (st kongestiivse südamepuudulikkuse või müokardi hüpertroofiaga rottide) trabeekulites, nagu kirjeldatud eespool (Gao WD, Atar D, Backx PH, Marbán E. *Circ Res.* 1995, 76, 1036–1048). Neis eksperimentides kasutatakse rotte (Sprague-Dawley, 250–300 g).

- 5 Rottidele tehakse anesteesia pentobarbitaaliga (100 mg/kg) intraabdominaalse süstimise teel, süda paljastatakse keskmise sternotoomiaga, eemaldatakse kiiresti ja asetatakse lahkamisanumasse. Aort kanüleeritakse ja südant perfundeeritakse retrograadselt (~15 mM/min) Krebsi-Henseleiti (H-K) lahkamislahusega, millele on lisatud 95% O₂ ja 5% CO₂. K-H lahkamislahuse koostis (mM): NaCl 120, NaHCO₃ 20, 10 KCl 5, MgCl 1,2, glükoos 10, CaCl₂ 0,5 ja 2,3-butaandioonmonoksimiin (BDM) 20, pH 7,35–7,45 toatemperatuuril (21–22 °C). Südamest eemaldatakse parema vatsakese trabeekulid ning need kinnitatakse jõumuunduri ja mootori õla vahele ning loputatakse normaalse K-H lahusega (KCl, 5 mM) kiirusega u 10 ml/min ja stimuleeritakse sagedusel 0,5 Hz. Lihaste mõõtmeid mõõdetakse dissektsioonimikroskoobi okulaaris 15 oleva kalibreerimisvõrguga (40-kordne suurendus, lahutusvõime u 10 µm).

Jõudu mõõdetakse jõumuunduri süsteemiga ja väljendatakse millinjuutonites ristlõike ruutmillimeetri kohta. Sarkomeeri pikkust mõõdetakse laserdifraktsiooni abil. Sarkomeeri pikkus rahuolekus on eksperimentides 2,20–2,30 µm.

- Intratsellulaarset kaltsiumi mõõdetakse fura-2 vaba happe vormi abil, nagu on 20 kirjeldatud eelnevates uuringutes (Gao WD, Backx PH, Azan-Backx M, Marban E. *Myofilament Ca²⁺ sensitivity in intact versus skinned rat ventricular muscle.* *Circ. Res.* 1994, 74, 408–415. [PubMed: 8118949]; Backx PH, Gao WD, Azan-Backx MD, Marban E. The relationship between contractile force and intracellular [Ca²⁺] in intact rat cardiac trabeculae. *J. Gen. Physiol.* 1995, 105, 1–19. [PubMed: 7730787]; Gao 25 WG, Perez NG, Marban E. Calcium cycling and contractile activation in intact mouse cardiac muscle. *J. Physiol.* 1998, 507, 175–184. [PubMed: 9490835]). Fura-2 kaaliumisool süstitakse mikrosüstlaga iontoforeetiliselt ühte rakku ja sellel võimaldatakse levida üle kogu lihase (tiheliiduste kaudu). Elektroodi ots (diameetriga u 0,2 µm) täidetakse fura-2 soolaga (1 mM) ja ülejäänud elektrood 150 mM KCl-ga. 30 Pärast elektroodi edukat lükkamist stimuleerimata lihase pindmisse rakku suunatakse sinna u 15 minutiks ühtlane hüperpolariseeriv elektrivool voolutugevusega 5–10 nA. Fura-2 epifluorestsentsi mõõdetakse ergastamisega lainepikkusel 380 ja 340 nm. 510 nm juures kogutakse fluorestsentsvalgus fotokordisti toru abil. Fotokordisti väljund

digiteeritakse. Stabiilse oleku aktivatsiooni võimaldamiseks kasutatakse rüanodiini (1,0 μ M). Pärast 15-minutilist ekspositsiooni rüanodiinile indutseeritakse lühiajaliselt (u 4–8 sekundiks) erineval määral tetaaniline aktiivsus lihaste stimuleerimisega sagedusega 10 Hz erineva ekstratsellulaarse kaltsiumi sisaldusega (0,5–20 mM). Kõik
5 katsed sooritatakse toatemperatuuril (20–22 °C).

b. Haigused või haigusseisundid, mis on seotud isheemia-reperfusiooniga

In vitro mudeleid saab kasutada ka selleks, et määrata mis tahes siin kirjeldatud ühendite võimet ravida, ennetada ja/või edasi lükata indiviidil isheemia-reperfusioonikahjustusega seotud haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut.

10 Näide 7. *In vivo* ja/või *ex vivo* mudelite kasutamine, et välja selgitada ühendite valemiga (I) võime ravida, ennetada ja/või edasi lükata nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut

a. Südame-veresoonkonna haigused või haigusseisundid

15 Südame-veresoonkonna haiguste *in vivo* mudeleid saab kasutada selleks, et määrata mis tahes siin kirjeldatud ühendite võimet ravida, ennetada ja/või edasi lükata südame-veresoonkonna haiguse või haigusseisundi teket või arengut indiviidil. Allpool kirjeldatakse näitlikku südamehaiguse loomudelit.

Nitroksüülidoonori *in vivo* kardiovaskulaarseid toimeid võib hinnata kontrollkoeral (tervel koeral). Uuring viiakse läbi täiskasvanud (25 kg) segaverelistel (isastel)
20 teadvusel olevatel koertel, kellel on pidevalt küljes instrumendid hemodünaamika analüüsimiseks ja vereanalüüside võtmiseks, nagu varem on kirjeldatud (Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolucci, N. *Circ. Res.* 96 (2), 2005, lk 234–243). Vasakus vatsakeses olevad mikromanomeeter-andurid annavad teavet rõhu kohta, samas kui paremas
25 koj as ja alanevas aordis olevad kateetrid annavad teavet vedelike rõhu kohta ning võimaldavad proove võtta. Endokardiaalsed sonomikromeetrid (anterioposterioorsed, septaalsed-lateraalsed) mõõdavad telgede pikkust, pneumaatiline okluuder alumise õõnesveeni ümber võimaldab eelkoormuse muutmist rõhkude suhete analüüsimiseks. Epikardiaalsed stimulatsioonielektroodid asetatakse paremale kojale ja teine paar
30 parema vatsakese vabale seinale ning ühendatakse püsivalt töötava südamestimulaatoriga, mis indutseerib kiire rütmiga südamepuudulikkuse. Pärast 10-päevast taastumisperioodi hinnatakse loomade esialgset siinusrütmi ja rütmi koos

kodade stimuleerimisega (120–160 lööki/min). Mõõtmised hõlmavad teadvusel koertel hemodünaamika määramist südame mehaanika uurimiseks.

Ühendeid valemiga (I) manustatakse tervele kontrollkoerale annuses 1–5 µg/kg/min ja kogutakse andmed kardiovaskulaarsüsteemi kohta.

5 Tõendus selle kohta, et ühend valemiga (I) parandab südame hemodünaamikat kongestiivse südamepuudulikkusega südames: pärast protokollide täitmist normaaltingimuste juures tekitatakse tahhüfrekventsiga kongestiivne südamepuudulikkus (210 lööki/min 3 korda nädalas, 240 lööki/min 1 kord nädalas), nagu varem on kirjeldatud (Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, 10 - 37 D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolocci, N. *Circ. Res.* 96 (2), 2005, lk 234–243). Kord nädalas mõõdetakse südamepuudulikkuse progressiooni hindamiseks lõppdiastoolset rõhku (EDP) ja $+dp/dt_{max}$. Kui loomadel tõuseb EDP üle 2 korra ja $dp/dt_{max} > 50\%$ võrreldes algväärtusega, on nad valmis kongestiivse südamepuudulikkuse uuringuteks.

15 Testühendite väärtusi mõõdetakse pärast 15-minutilist püsivat intravenoosset infusiooni (2,5 või 1,25 µg/kg/min) kontrollkatsetes ja südamepuudulikkuse katsetes, mõlemaid mõõdetakse nii mahu taastamisega kui ilma. Võrdluseks tehakse samad hemodünaamilised mõõtmised AS-iga südamepuudulikkuse katsetes.

b. Haigused või haigusseisundid, mis on seotud isheemia-reperfusiooniga

20 *Ex vivo* mudeleid saab kasutada selleks, et määrata ka siin kirjeldatud ühendite võime ravida, ennetada ja/või edasi lükata isheemia-reperfusioonikahjustust põhjustava haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut indiviidil. Näitlikku *ex vivo* mudelit isheemia-reperfusioonikahjustuse kohta kirjeldatakse allpool.

Isased Wistari liini rotid majutatakse identsetesse puuridesse ning neile võimaldatakse 25 *ad libitum* juurdepääs kraaniveele ja standardsele näriliste toidule. Igale loomale tehakse 10 minutit pärast hepariini (2500 Ü, i.m) manustamist i.p anesteesia uretaaniga 1 g/kg. Rindkere avatakse, süda eemaldatakse kiiresti, asetatakse jääkülma puhverlahusesse ja kaalutakse. Rottide isoleeritud südamed ühendatakse perfusiooniaparaadiga ja perfundeeritakse retrograadselt hapnikuga rikastatud 30 puhverlahusega 37 °C juures. Südamed ühendatakse instrumentidega, nagu on varem kirjeldanud Rastaldo *et al.*, „P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect“, *Am. J. Physiol.*, 280, H2823–H2832 (2001) ja

- Paolucci *et al.*, „cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxy-nitrite donors: potential role for nitrosylation“, *Am. J. Physiol.*, 279, H1982–H1988 (2000). Voolu säilitatakse ühtlasena (u 9 ml/min/g märgkaalu kohta), et saavutada tavapärane koronaaride perfusioonirõhk 85–90 mm Hg. Kahe perfusioonipumba (Terumo, Tokyo, Japan) ja aordikanüüliga ühendatud 50 ml süstla abil rakendatakse voolukiirusest 5 ühtlaselt 10%. Ravimeid manustatakse nii, et ainult puhvriga süstal vahetatakse teise pumba süstla vastu, mis sisaldab ravimit (nitroksüülidoonorühendit), mis on lahustatud vehiiklis kontsentratsioonis, mis on 10 korda suurem kui soovitud lõppkontsentratsioon südames. Väike ava vasaku vatsakese seinas võimaldab Thebesiuse veenide 10 tühjendamist, polüvinüülkloriidist balloon asetatakse vasakusse vatsakesse ning ühendatakse elektromanomeetriga, mis mõõdab rõhku vasakus vatsakeses (*left ventricular pressure*, LVP). Südameid stimuleeritakse elektriliselt sagedusel 280–300 lööki/min ja hoitakse ühtlase temperatuuriga (37 °C) kambris. Perfusioonirõhku koronaarides (*coronary perfusion pressure*, CPP) jälgitakse teise 15 elektromanomeetriga ja elektromagnetilise voolu sondiga, mõlemad asetatakse piki perfusiooniliini. Vasaku vatsakese rõhku, voolu koronaarides ja koronaaride perfusioonirõhku registreeritakse seadmega TEAC R-71, digiteeritakse 1000 Hz juures ja analüüsitakse tarkvaraga DataQ-Instruments/CODAS, mis võimaldab LVP suurenemise maksimaalse kiiruse arvutamist süstoli ajal (dp/dt_{max}).
- 20 Südameid perfundeeritakse 95% O₂ ja 5% CO₂-ga gaseeritud Krebsi-Henseleiti lahusega, mille koostis on järgmine: 17,7 mM naatriumvesinikkarbonaati, 127 mM NaCl, 5,1 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 1,26 mM MgCl₂, 11 mM D-glükoosi, lisatud on 5 µg/ml lidokaiini.
- Katse ühendid. Nitroksüülidoonorid lahjendatakse vahetult enne kasutamist puhvriss.
- 25 Katseprotokollid. Südametel lastakse 30 minutit stabiliseeruda ja registreeritakse algsed parameetrid. Tavaliselt kohandatakse esimese 10 min jooksul koronaarset voolu ja sellest alates on see konstantne. Pärast 30-minutilist stabiliseerumisaega määratakse südamed juhuvaliku alusel ühte ravigruppidest ning neis tekitatakse 30 minuti jooksul globaalne isheemia, kus perfusioon puudub, sellele järgneb 30 minutit 30 reperfusiooni (I/R). Südamete stimuleerimine lõpetatakse isheemilise perioodi alguses ning käivitatakse reperfusiooni kolmandal minutil.

Kontrollgrupi südameid perfundeeritakse puhvriga veel 29 minutit pärast stabiliseerimist. Töödeldud südamed eksponeeritakse nitroksüülrühma doonorile (nt 1 μ M lõppkontsentratsiooniga lahust umbes 20 min, millele järgneb 10-minutiline väljapesuperiood puhvriga).

- 5 Kõikides südames lõpetatakse stimuleerimine isheemia alguses ning käivitatakse uuesti reperfusiooni 3. minutil. Kuna isoleeritud südame preparaadid aja jooksul hävivad (tavaliselt 2–2,5 h pärast perfusiooni), on uuesti tekitatud voolu kestuseks seatud piirang 30 minutit, et minimeerida kristalloidperfusiooni toimet südame tööle ning järgida teiste seni tehtud uuringute tavasid.
- 10 Vatsakese funktsiooni hindamine. Maksimaalse tekkinud LVP saavutamiseks kohandatakse intraventrikulaarse ballooni maht stabiliseerumisperioodi ajal lõppdiastoolsele LVP-le, mis on 10 mm Hg, nagu on avaldanud Paolucci, *supra*, ja Hare *et al.*, „Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts“, *J. Clin. Invest.*, 101, 1424–31 (1998). Tekkinud
- 15 LVP, dP/dt_{max} ja I/R protokollil indutseeritud lõppdiastoolse mahu väärtuste muutusi jälgitakse pidevalt. Erinevust lõppdiastoolse LVP (EDLVP) vahel enne isheemilise perioodi lõppu ja isheemiaeelse perioodi ajal kasutatakse kontraktuuri tekkimise ulatuse näitajana. Tekkinud LVP ja dP/dt_{max} maksimaalset taastumist reperfusiooni ajal võrreldakse vastavate isheemiaeelsete väärtustega.
- 20 Müokardi kahjustuse hindamine. Rasket müokardi kahjustust, millega kaasneb rakkude pöördumatu kahjustumine, hinnatakse vabanenud ensüümide järgi. Kopsuarteri kaudu paremasse vatsakesse sisestatud kateetri abil võetakse proove koronaaridest väljuvast verest (2 ml). Proovid võetakse vahetult enne isheemilist
- 25 perioodi ja reperfusiooni 3., 6., 10., 20. ja 30. minutil. LDH vabanemist hinnatakse nii, nagu on kirjeldanud Bergmeyer & Bernt, *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie (1974). Andmed esitatakse kumulatiivväärtustena kogu reperfusiooni perioodi jooksul.
- LDH vabanemisega hinnatavat müokardi kahjustust puudutavate andmete kinnitamiseks uuritakse infarktipiirkondi samuti pimemeetodil. Tsükli lõpus (30 min
- 30 reperfusiooni) eemaldatakse iga süda kiiresti perfusiooniaparaadist ja vasak vatsake lõigatakse 2–3 ringjaks lõiguks. Pärast 15-minutilist inkubeerimist 37 °C juures 0,1% nitrosinise tetrasooliumi lahuses fosfaatpuhvril, nagu on kirjeldanud Ma *et al.*,

„Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury“, Proc. Nat'l Acad. Sci., 96, 14617–14622 (1999), eraldatakse mittevärvunud nekrootiline kude värvunud elujõulisest koest. Elujõulise ja nekrootilise koe piirkonnad eraldatakse hoolikalt sõltumatu jälgija poolt, kes ei ole teadlik sellest, millisest uuringugrupist süda pärineb. Seejärel leitakse nekrootiliste ja mittenekrootiliste kudede mass, mida väljendatakse protsendina kogu vasaku vatsakese massist.

Andmeid võidakse töödelda statistiliste meetoditega, nt ANOVA-ga, millele järgneb Bonferroni korrigeerimine *post hoc* t-testide abil.

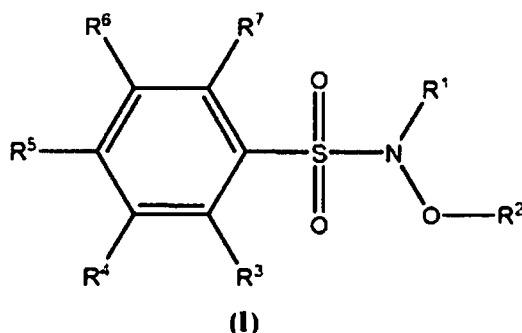
Näide 8. Kliiniliste inimuuringute kasutamine, et välja selgitada käesolevaga avaldatuga seotud kombinatsioonravi võime ravida, ennetada ja/või edasi lükata nitroksüülravile tundliku haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut

Soovi korral saab kõiki siin kirjeldatud ühendeid testida ka inimestel, hindamaks nende ühendite võimet ennetada, ravida ja/või edasi lükata nitroksüülravile reageeriva haiguse või haigusseisundi teket ja/või arengut. Nende kliiniliste uuringute läbiviimiseks võib kasutada standardseid meetodeid. Ühe näitliku meetodi kohaselt kaasatakse sellise haiguse või haigusseisundiga, nt kongestiivse südamepuudulikkusega uuritavad I faasi talutavuse, farmakokineetika ja farmakodünaamika uuringusse, milles kasutatakse siin avaldatud ühendeid standardprotokollide alusel. Seejärel sooritatakse II faasi topeltpime randomiseeritud kontrollrühmaga uuring, et standardprotokollide alusel määrata ühendite tõhusus.

Kuigi käesolevat leiutist on selguse huvides kirjeldatud üksikasjalikumalt jooniste ja näidete abil, on vastava ala asjatundjale ilmne, et sellesse on võimalik teha teatavaid väikeseid muudatusi ja täiendusi. Seetõttu ei tohi toodud kirjeldusi ja näiteid käsitada leiutise ulatust piiravatena.

PATENDINÕUDLUS

1. Ravimkoostis, mis sisaldab (i) ühendit valemiga (I)



või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola koos (ii) farmatseutiliselt vastuvõetava

- 5 kandjaga, milles

R^1 on H,

R^2 on H, aralküül- või heterotsükluülrühm ning

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül-, perhalogenoalkoksü- ja *N*-hüdrosülsulfoonamidüülrühm, ning milles vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

10

2. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 1, milles

R^2 on H, bensüül- või tetrahüdropüraan-2-üülrühm ning

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, SO_2CH_3 , SO_2NHOH ja OCF_3 .

- 15 3. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 2, milles R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H ja SO_2CH_3 .

4. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 2, milles R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H ja OCF_3 .

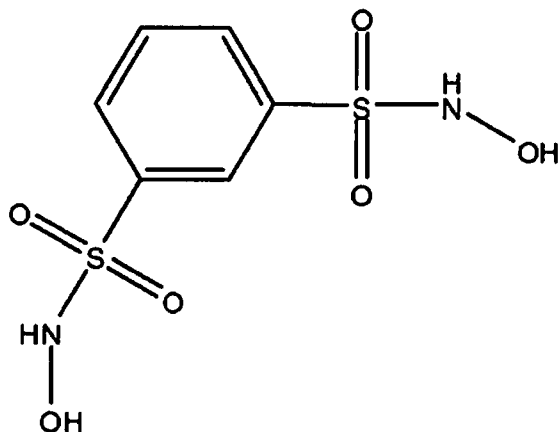
5. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 2, milles R^3 , R^7 ja R^5 on H, üks rühmadest R^4 ja R^6 on H ning see R^4 või R^6 , mis ei ole H, on muu kui SO_2NHOH .

20

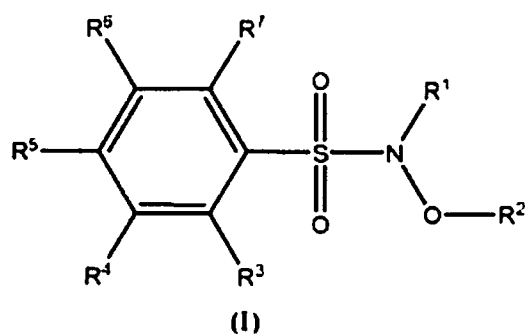
6. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 5, milles see R^4 või R^6 , mis ei ole H, on SO_2CH_3 .

7. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 5, milles see R^4 või R^6 , mis ei ole H, on OCF_3 .

8. Ravimkoostis vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 3–7, milles R² on H.
9. Ravimkoostis vastavalt nõudluspunktile 1, milles ühend valemiga (I) on



10. Ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool, nagu on määratletud ükskõik millises nõudluspunktis 1–9, kasutamiseks *in vivo* nitroksüülisisalduse moduleerimise, nitroksüülravi suhtes tundliku haiguse või haigusseisundi ravimise, südameveresoonehaiguse või haigusseisundi ravimise või südamepuudulikkuse ravimise meetodis.
11. Ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool vastavalt nõudluspunktile 10 kasutamiseks, nagu on määratletud nõudluspunktis 10, milles nimetatud südamepuudulikkus on akuutne dekompenseeritud südamepuudulikkus.
12. Ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool vastavalt nõudluspunktile 10 kasutamiseks, nagu on määratletud nõudluspunktis 10 või 11, milles ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool on, nagu nõudluspunktis 6 või 9 on määratletud.
13. Ühendi või farmatseutiliselt vastuvõetava soola, nagu on määratletud ükskõik millises nõudluspunktis 1–9, kasutamine ravimi valmistamisel kasutamiseks meetodis, nagu on määratletud nõudluspunktis 10 või 11.
14. Ühend valemiga (I)



või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, milles

R^1 on H,

R^2 on H, aralküül- või heterotsükluülrühm ning

- 5 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, alküülsulfonüül- ja perhalogenoalkoksürühm, ning milles vähemalt üks rühmadest R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on muu kui H.

15. Ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool vastavalt nõudluspunktile 14, milles:

- 10 R^2 on H, bensüül- või tetrahüdropüraan-2-üülrühm ning

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 on sõltumatult valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, SO_2CH_3 ja OCF_3 .

16. Ühend või farmatseutiliselt vastuvõetav sool vastavalt nõudluspunktile 14, mis on, nagu ükskõik millises nõudluspunktis 3, 4, 5, 6, 7 ja 8 on määratletud.

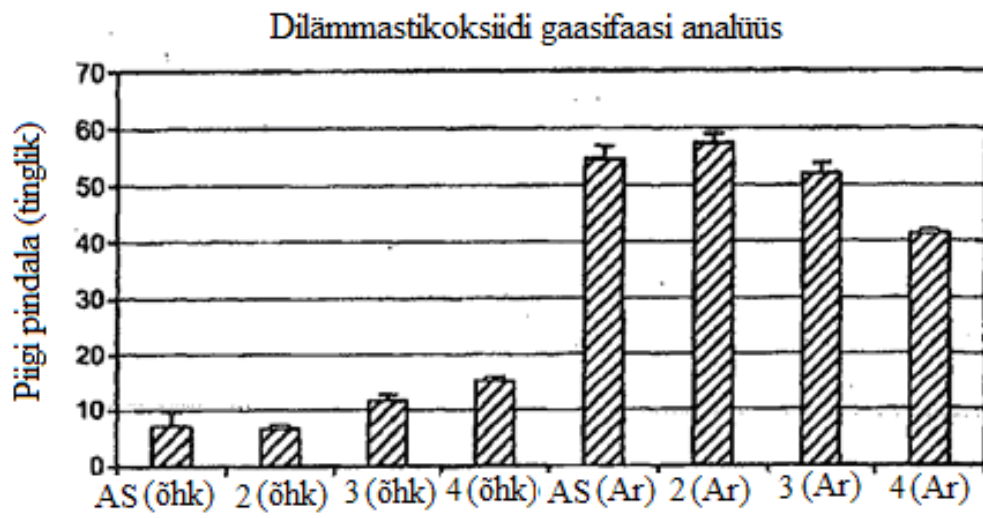


FIG.1