202413355

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202413355 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112117178 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/47 (2006.01) *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/41 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/09 英國 2206759.9

(71)申請人：瑞士商卡利迪塔斯療法瑞士股份有限公司 (瑞士) CALLIDITAS THERAPEUTICS SUISSE SA (CH)
瑞士

(72)發明人：辛卓爾維茲 賽德里克 SZYNDRALEWIEZ, CEDRIC (FR) ；諾里 艾柏泰克 NOURI, EBTICEM (FR) ；巴瑞特 強納森 BARRATT, JONATHAN (GB) ；菲利普森 理查德 PHILIPSON, RICHARD (GB)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；陳初梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：9 共 144 頁

(54)名稱

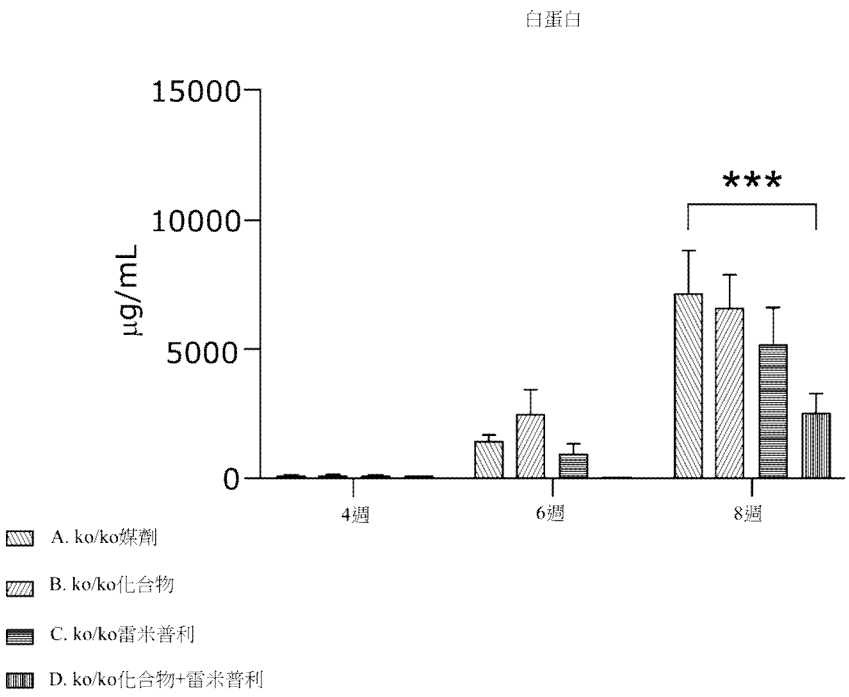
新醫藥用途

(57)摘要

本發明係關於 NOX 抑制劑之新醫藥用途。特定言之，本發明係關於此類抑制劑在治療艾柏症候群(Alport syndrome)中之用途。此外，本發明係關於一種新穎醫藥組合。特定言之，本發明亦係關於包含 NOX 抑制劑及 ACE 抑制劑之組合產品。

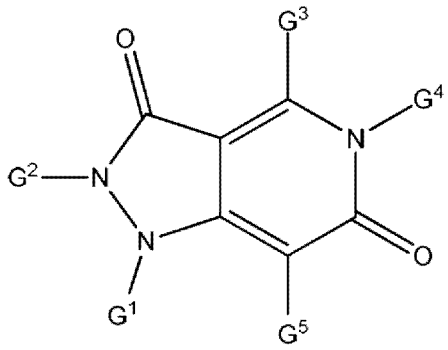
The present invention relates to new medical uses of NOX inhibitors. In particular, the invention relates to the use of such inhibitors in the treatment of Alport syndrome. Furthermore, the invention relates to a novel pharmaceutical combination. In particular, the invention also relates to a combination product comprising a NOX inhibitor and an ACE inhibitor.

指定代表圖：


白蛋白
15000
10000
5000
0
μg/mL
***
4週
6週
8週
A. ko/ko媒劑
B. ko/ko化合物
C. ko/ko雷米普利
D. ko/ko化合物+雷米普利

【圖1】

特徵化學式：


O
G3
G4
N
G2
N
N
O
G1
G5

(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新醫藥用途

【英文發明名稱】

NEW MEDICAL USE

【中文】

本發明係關於NOX抑制劑之新醫藥用途。特定言之，本發明係關於此類抑制劑在治療艾柏症候群(Alport syndrome)中之用途。此外，本發明係關於一種新穎醫藥組合。特定言之，本發明亦係關於包含NOX抑制劑及ACE抑制劑之組合產品。

【英文】

The present invention relates to new medical uses of NOX inhibitors. In particular, the invention relates to the use of such inhibitors in the treatment of Alport syndrome. Furthermore, the invention relates to a novel pharmaceutical combination. In particular, the invention also relates to a combination product comprising a NOX inhibitor and an ACE inhibitor.

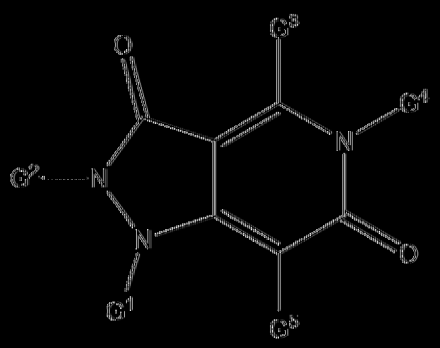
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

新醫藥用途

【英文發明名稱】

NEW MEDICAL USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於NOX抑制劑之新醫藥用途。特定言之，本發明係關於此類抑制劑在治療艾柏症候群(Alport syndrome)中之用途。此外，本發明係關於一種新穎醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 艾柏症候群係一種遺傳性基底膜病症，引起腎絲球腎病，進而引起腎衰竭。亦可能出現進行性耳聾及眼部異常(Mochizuki等人*Nat. Genet.* **1994**, *8*, 第77-82頁；Colville等人*Ophthalmic Genet.* **1997**, *18*, 第119-128頁)。

【0003】 症狀通常始於兒童期，且該病狀之第一個跡象通常為尿液中存在血液(血尿)。腎病之其他症狀可包括在尿液中有蛋白質(蛋白尿)。隨時間推移，患病個人可能經歷腫脹(水腫)、骨質疏鬆及關節疼痛(骨營養不良)。在未經治療之情況下，患病個體將經歷末期腎病。

【0004】 已報導艾柏症候群患者顯示膠原蛋白IV基因突變(Mochizuki等人，見上文；Lemmink等人*Hum. Mol. Genet.* **1994**, *3*(8), 第1269-1273頁及Lemmink等人*Hum. Mutat.* **1997**, *9*(6), 第477-99頁；Gubler等人*Kidney Int.* **1995**, *47*, 第1142-1147頁)。大致85%之艾柏症候群病例係X性聯的且與Col4a5基因突變有關。在無治療之情況下，90%男

性在40歲患有腎衰竭。女性患腎衰竭之頻率較低且速度較慢。約14%為由Col4a3及Col4a4基因突變引起之體染色體隱性形式，此為父母雙方均攜帶異常基因且父母均將異常基因遺傳給孩子時的情況。異常基因之兩個複本均為引起體染色體隱性類型之艾柏症候群所必需的。體染色體顯性遺傳很少(van der Loop等人, *Kidney Int.* **2000**, *58*(5), 第1870-1875頁)且在父母一方患有疾病且將異常基因遺傳給孩子時發生。

【0005】 艾柏症候群沒有一種特定的治療方法且當前治療之目的包括監測及控制疾病進展及治療症狀。為了儘可能保持腎健康，控制患者血壓非常重要。研究表明ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑及抑制素可幫助減少蛋白尿及腎病進展。然而，慢性腎衰竭之治療通常為必要的，其可包括飲食調整及液體限制。

【0006】 儘管治療可減緩艾柏症候群中之腎病進展，但此病症無法治癒且迄今為止尚無治療顯示完全阻止腎臟衰退。患有艾柏症候群之個體之腎臟衰退之進展速率變化很大。在許多患病個體中，腎功能最終惡化至需要透析或腎臟移植之程度。

【0007】 因此，存在對艾柏症候群之更有效治療的實際臨床需求，且本發明人已出人意料地發現，在膠原蛋白IV型α3鏈(Col4a3)雙基因剔除小鼠之艾柏症候群小鼠模型中，投與NOX抑制劑降低小鼠尿液中白蛋白與肌酸之比率。進一步研究亦顯示，在投與NOX抑制劑後，雙基因剔除小鼠血漿中之血尿素氮(BUN)及胱抑素C含量降低。此等發現可使得NOX抑制劑可能用於治療艾柏症候群。

【0008】 在本說明書中，對明顯先前出版之文獻的列舉或論述未必應視為承認該文獻係目前先進技術之一部分或係公共常識。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

【0009】

圖1繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白含量的第一實驗之結果；

圖2繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之肌酸酐含量的第一實驗之結果；

圖3繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白/肌酸酐比率的第一實驗之結果；

圖4繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之血尿素氮(BUN)比率的第一實驗之結果；

圖5繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之胱抑素C的結果；

圖6繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白含量的第二實驗之結果；

圖7繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之肌酸酐含量的第二實驗之結果；

圖8繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白/肌酸酐比率的第二實驗之結果；及

圖9繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之血尿素氮(BUN)比率的第二實驗之結果。

【實施方式】

【0010】

醫藥用途

根據本發明之第一態樣，提供一種用於治療艾柏症候群之NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其用途在下文中稱為「本發明之用途」。

【0011】 依本文所使用，表述「NOX抑制劑」係指能夠完全或部分抑制、阻斷、減弱或干擾菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶

(NADPH)，尤其菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4 (NOX4)及/或菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1 (NOX1)的任何物質。該術語可定義為影響酶之酶活性、細胞定位、蛋白質之穩定性及/或信使RNA或蛋白質之表現的化合物。較佳地，NOX4/NOX1抑制劑應能夠在使用僅表現NOX同功異型物NOX4/1蛋白(諸如重組蛋白NOX4/1)之膜的無細胞檢定中減少酶活性及反應性含氧物種(ROS)產生。因此，當提及NOX抑制劑時，術語「抑制劑」意欲包括但不限於完全或部分抑制NOX4及/或NOX1活性之分子。

【0012】 用於本發明之NOX抑制劑為NOX4抑制劑、NOX4/1抑制劑或NOX1抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 例如，NOX抑制劑可為吡唑并吡啶NOX4或NOX4/1抑制劑、吡唑啉二酮NOX4或NOX4/1抑制劑、醯胺噻唑NOX1或NOX4/1抑制劑或吲哚NOX4/1抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。替代地，NOX抑制劑可為2,5-二取代苯并噁唑或苯并噻唑NOX4抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 NOX4/1抑制劑對NOX4及/或NOX1具有選擇性，且因此與其他NOX蛋白例如NOX2及/或NOX3/5相比，對NOX4及/或NOX1具有主要NOX抑制活性。根據一特定實施例，NOX4/1抑制劑對NOX4/1具有比對其他NOX蛋白更高的主要NOX抑制活性。例如，NOX4/1抑制劑包括小分子、肽、肽模擬物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白質、核酸衍生聚合物(諸如DNA及RNA適體、siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有NOX4/1拮抗活性之融合蛋白、抗體拮抗劑，諸如中和抗NOX4/1抗體，或驅動此類NOX4/1拮抗劑之表現的基因療法載體。

【0015】 特定言之，NOX4/1抑制劑係在功能性ROS生產檢定中呈現小於5微莫耳之抑制常數Ki的試劑，諸如Gaggini等人*Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*(23), 第6989-6999頁中描述之彼等。例如，NOX4/1抑制劑係在使用僅表現NOX同功異型物NOX4或NOX1蛋白，諸如重組蛋白NOX4或NOX1之膜的無細胞檢定中以約小於1 μM之範圍，諸如在約30至300 nM之間抑制ROS產生的試劑。術語「siRNA」係指小干擾RNA，其為能夠減弱或沉默來自靶基因之靶向mRNA的雙股RNA (約19至23個核苷酸)。人造siRNA可化學合成為寡核苷酸或選殖至質體或病毒載體(腺病毒、反轉錄病毒或慢病毒)作為短髮夾RNA以在任何類型之細胞中產生暫時或穩定轉染(Martin等人*Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* **2007**, *8*, 第81-108頁；Huang等人*Expert. Opin. Ther. Targets* **2008**, *12*(5), 第637-645頁)。

【0016】 除非另外規定，否則相關NOX抑制劑及其醫藥學上可接受之鹽在本文中可稱為「本發明之化合物」，且特定化合物概述於下文具有相同標題的部分中。

【0017】 在本發明之範疇內提及的醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽。此類鹽可藉由習知方式形成，例如藉由使本發明之化合物的游離酸或游離鹼形式與一或多種適當酸或鹼之等效物視情況在溶劑中或在該鹽不可溶之介質中反應，隨後使用標準技術(例如在減壓下、藉由冷凍乾燥或藉由過濾)移除該溶劑或該介質。鹽亦可藉由例如使用適合的離子交換樹脂使呈鹽之形式之本發明化合物之相對離子與另一相對離子交換來製備。

【0018】 可提及之酸加成鹽包括羧酸鹽(例如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟

乙酸鹽、丙酸鹽、異丁酸鹽、庚酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、硬脂酸鹽、丙烯酸鹽、己酸鹽、丙炔酸鹽、抗壞血酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、α-羥基丁酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、苯乙酸鹽、杏仁酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、水楊酸鹽、菸鹼酸鹽、異菸鹼酸鹽、肉桂酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、馬尿酸鹽、鄰苯二甲酸鹽或對苯二甲酸鹽)、鹵鹽(例如氯化物、溴化物或碘化物鹽)、磺酸鹽(例如苯磺酸鹽、甲基苯磺酸鹽、溴苯磺酸鹽或氯苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、羥基乙磺酸鹽、1-或2-萘磺酸鹽或1,5-萘二磺酸鹽)或硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽或硝酸鹽及其類似鹽。

【0019】 可提及之鹼加成鹽包括由鹼金屬(諸如Na及K鹽)、鹼土金屬(諸如Mg及Ca鹽)、有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺及離胺酸)及無機鹼(諸如氨及氫氧化鋁)形成之鹽。更特別地，可提及之鹼加成鹽包括Mg鹽、Ca鹽，及最特別地，包括K鹽及Na鹽。

【0020】 可提及之特定醫藥學上可接受之鹽包括鹼加成鹽，諸如用鹼金屬(例如用Na或K形成之鹽)形成之彼等鹼加成鹽；及酸加成鹽，諸如鹵鹽(例如氯化物、溴化物或碘化物鹽)及磺酸鹽(例如苯磺酸鹽、甲基苯磺酸鹽、溴苯磺酸鹽或氯苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、羥基乙磺酸鹽、1-或2-萘磺酸鹽或1,5-萘二磺酸鹽)。

【0021】 在本發明之一替代態樣中，提供一種治療艾柏症候群之方

法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 在本發明之另一態樣中，提供NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療艾柏症候群之藥劑。

【0023】 除非另外指明，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中之一般熟悉此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

【0024】 除非上下文另外指示，否則關於本發明之給定態樣所描述之特定特徵及實施例應視為已與本發明之態樣之任何及所有其他特定特徵及實施例組合揭示。

【0025】 在此指示本發明之化合物用於治療艾柏症候群。本領域熟習此項技術者應理解，本文對病狀之治療(或類似於「治療」彼病狀)之提及在醫學領域中採用其標準含義。特別地，術語可指實現一或多種與病狀相關之臨床症狀之嚴重程度降低。

【0026】 儘管術語治療在本文中亦可指特定病狀之「預防」(且類似地，指彼病狀之「預防」或「防治」)，其皆亦採用其在此項技術中之正常含義(亦即實現降低患有相關病狀或與相關病狀相關之症狀的可能性)，但本發明之化合物較佳指示用於治療性治療艾柏症候群。

【0027】 依本文所使用，術語「有效量」將指對所治療之個體賦予期望治療效果之化合物的量(亦即依本文所描述之期望治療)。效果可為客觀的(亦即，可藉由某種測試或標記量測)或主觀的(亦即，個體給出效果之指示及/或感覺到效果)。

【0028】 依本文所使用，提及「患者」將係指將治療之活性個體，

包括哺乳動物(尤其人類)患者，且因此「患者」亦可稱為「個體」，且反之亦然。提及「患者」(且因此亦提及「個體」)亦應視為係指不顯示相關病狀之症狀的個體。

【0029】 在本發明之一較佳態樣中，NOX抑制劑與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。本發明人已出人意料地發現，在膠原蛋白IV型α3鏈(Col4a3)雙基因剔除小鼠之艾柏症候群小鼠模型中，組合投與NOX抑制劑與ACE抑制劑更有效地降低小鼠尿液中白蛋白與肌酸之比率，其中一些研究指出存在協同效應。換言之，投與單獨NOX抑制劑及單獨ACE抑制劑降低小鼠尿液中白蛋白與肌酸之比率，但組合投與此等對降低白蛋白與肌酸之比率具有大於相加的效果。此外，當觀察小鼠中白蛋白與尿液含量時，結果支援以下假設：與彼此分開投與抑制劑相比，NOX抑制劑與ACE抑制劑之組合在維持正常腎功能方面顯示長期效果。

【0030】 依本文所使用，表述「ACE抑制劑」係指能夠完全或部分抑制、阻斷、減弱或干擾血管收縮素轉化酶(ACE)的任何物質。該術語亦可定義為影響酶之酶活性、細胞定位、蛋白質之穩定性、信使RNA或蛋白質之表現的化合物。

【0031】 較佳地，ACE抑制劑應能夠降低酶活性且尤其其將血管收縮素I轉化為血管收縮素II之能力。因此，當提及ACE抑制劑時，術語「抑制劑」意欲包括但不限於完全或部分抑制ACE活性之分子。

【0032】 與其他ACE蛋白質相比，ACE抑制劑具有針對ACE之主要ACE抑制活性組分。例如，ACE抑制劑包括小分子、肽、肽模擬物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白質、核酸衍生聚合物(諸如DNA及RNA適體、

siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有ACE拮抗活性之融合蛋白、抗體拮抗劑，諸如中和抗ACE抗體，或驅動此類ACE拮抗劑之表現的基因療法載體。

【0033】 與NOX抑制劑組合使用之特定ACE抑制劑包括雷米普利(ramipril)、貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)及群多普利(trandolapril)。較佳地，與NOX抑制劑組合使用之ACE抑制劑為雷米普利。

【0034】 在本發明之另一態樣中，NOX抑制劑與血管收縮素-受體阻斷劑(ARB)或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。

【0035】 在本發明之另一態樣中，NOX抑制劑與ARB或其醫藥學上可接受之鹽及ACE抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。

【0036】 依本文所使用，表述「血管收縮素-受體阻斷劑(ARB)」係指能夠完全或部分抑制、阻斷、減弱或干擾血管收縮素II受體1型(AT_1)的任何物質。該術語可定義為影響激素之活性、細胞定位、蛋白質之穩定性及/或信使RNA或蛋白質之表現的化合物。

【0037】 較佳地，ARB應能夠阻斷血管收縮素II AT_1之活化，以引起患者之血管擴張，減少患者之血管加壓素分泌，及/或減少醛固酮之產生及分泌。因此，術語「阻斷劑」意欲包括但不限於完全或部分抑制血管收縮素II受體1型之活性的分子。

【0038】 與其他血管收縮素II受體1型蛋白相比，血管收縮素-受體阻斷劑對血管收縮素II受體1型具有主要血管收縮素II受體1型抑制活性。

例如，血管收縮素 受體阻斷劑包括小分子、肽、肽模擬物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白質、核酸衍生紮合物(諸如DNA及RNA適體、siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有血管收縮素II受體1型拮抗活性之融合蛋白、諸如中和抗血管收縮素II受體1型抗體之抗體拮抗劑，或驅動此類血管收縮素II受體1型拮抗劑之表現的基因療法載體。

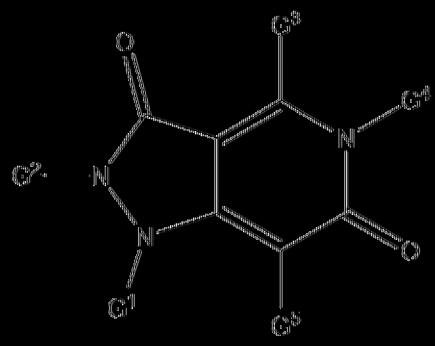
[0039] 與NOX抑制劑組合使用之特定血管收縮素 受體阻斷劑包括阿齊沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、依貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(Olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)及纈沙坦(valsartan)。

[0040]

本發明之化合物

根據式(I)之化合物

可包括於本發明用途中的特定NOX抑制劑包括根據式(I)之NOX抑制劑：



(I)

其中：

G^1係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如胺基烷基(例如，苯基乙醯胺)；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之雜環烷基烷基；

芳基烷基，諸如苯基烷基，例如苯基甲基或3-甲基苯基甲基；

經取代之芳基烷基，諸如經取代之苯基烷基，例如經取代之苯基甲基(例如4-氟苯甲基、2-氯苯甲基、4-氯苯甲基、4-甲基苯甲基或4-溴苯甲基)；

雜芳基烷基；及

經取代之雜芳基烷基，諸如經取代之吡啶烷基，例如吡啶-2-基甲基；

G^2係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基，諸如苯基(例如4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、2,5-二氟苯基或2-甲氧基苯基)；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

雜芳基，諸如苯并噻唑基或吡啶基；

經取代之雜芳基，諸如經取代之苯并噻唑基(例如1,3-苯并噻唑-2-基)或經取代之吡啶基(例如吡啶-2-基)；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；及

視情況經取代之雜環烷基烷基；

G^3係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之甲基或視情況經取代之乙基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；及

視情況經取代之雜環烷基烷基；

G^4係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之戊基(例如異戊基)；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之烷氧基，諸如視情況經取代之甲氧基；(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之烷基芳基；

芳基烷基，諸如苯甲基或苯基乙基(例如2-苯基乙基)；

經取代之芳基烷基，諸如經取代之苯甲基(例如苯甲酸甲基)或經取代之苯基乙基(例如4-甲氧基苯基乙基)；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基，諸如視情況經取代之噻吩基烷基(諸如視情況經取代之噻吩基甲基，例如噻吩-2-基甲基)、視情況經取代之咪唑基烷基(諸如視情況經取代之咪唑基乙基，例如咪唑-4-基乙基)、視情況經取代之吲哚基烷基(諸如視情況經取代之吲哚基乙基，例如吲哚-3-基乙基)、視情況經取代之呋喃基烷基(諸如視情況經取代之呋喃基甲基，例如呋喃-2-基甲基)、視情況經取代之苯并間二氧雜環戊烯基烷基(諸如視情況經取代之苯并間二氧雜環戊烯基甲基，例如1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)或視情況經取代之吡啶基甲基(諸如吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基)；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

雜環烷基，諸如味啉基(例如，5-味啉-4-基)、哌啡基(例如，4-甲基哌啡基)或哌啶基(例如，4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)；

經取代之雜環烷基，諸如經取代之味啉基(例如5-味啉-4-基)、經取代之哌啡基(例如4-甲基哌啡基)或經取代之哌啶基(例如4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；

雜環烷基烷基，諸如味啉基烷基(例如味啉基乙基或味啉基丙基，尤其2-味啉-4-基-乙基或3-(味啉-4-基)丙基)，哌啡基烷基(諸如哌啡基乙基，例如2-(4-乙醯基哌啡-1-基)乙基或2-(4-己醯基哌啡-1-基)乙基)，或吡咯啶基烷基(諸如吡咯啶基丙基，例如3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基)，或四氫呋喃基烷基(諸如四氫呋喃基甲基，例如四氫呋喃-2-基甲基)；及

經取代之雜環烷基烷基，諸如經取代之味啉基烷基(例如經取代之味啉基乙基或經取代之味啉基丙基，尤其經取代之2-味啉-4-基-乙基或經取代之3-(味啉-4-基)丙基)，經取代之哌啡基烷基(諸如經取代之哌啡基乙基，例如經取代之2-(4-乙醯基哌啡-1-基)乙基或經取代之2-(4-己醯基哌啡-1-基)乙基)，或經取代之吡咯啶基烷基(諸如經取代之吡咯啶基丙基，例如經取代之3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基)，或經取代之四氫呋喃基烷基(諸如經取代之四氫呋喃基甲基，例如經取代之四氫呋喃-2-基甲基)；

G^5係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；及

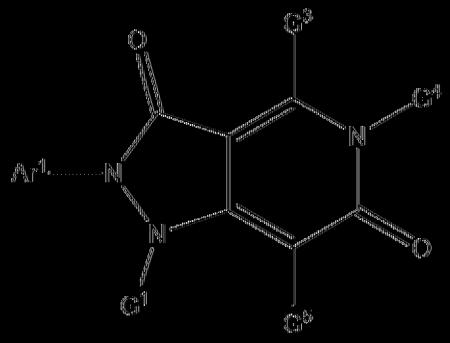
視情況經取代之雜環烷基烷基；

以及其醫藥學上可接受之鹽。

|(0041)|

根據式(II)之化合物

可包括於本發明之用途中的其他NOX抑制劑包括根據式(II)之NOX抑制劑：



(II)

其中：

Ar^1係選自由以下組成之清單：

苯基；

經諸如氯之鹵素取代之苯基(例如其中Ar^1為2-氯苯基)；及

經諸如甲氧基之烷氧基取代之苯基

G^1及G^5為H；

G^3係選自由以下組成之清單：

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

苯基；

經鹵素、胺基、烷基胺基或烷氧基取代之苯基，例如其中該苯基為3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、5-氯-2-氟苯基、3-二甲胺基苯基、2-三-甲基胺基苯基、3-甲基胺基苯基、3-胺基苯基或4-甲氧基苯基；

G^4係選自由以下組成之清單：

H；

C_1-C_6烷基，諸如甲基，

經取代之C_1-C_6烷基，諸如經取代之甲基，視情況其中該C_1-C_6烷基經烷氧基取代，諸如其中該經取代之C_1-C_6烷基係甲氧基乙基，例如2-甲氧基乙基；

雜芳基C_1-C_6烷基，諸如吡啶基C_1-C_6烷基(例如吡啶基甲基，尤其吡啶基-2-基甲基、吡啶基-3-基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基甲基、2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或吡咁基C_1-C_6烷基，諸如吡咁基-2-基甲基；

經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡啶基C_1-C_6烷基(例如經取代之吡啶基甲基，尤其經取代之吡啶基-2-基甲基、經取代之吡啶基-3-基甲基、經取代之6-甲氧基吡啶-3-基甲基、經取代之2-甲氧基吡啶-4-基

甲基)或經取代之吡咯基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡咯基-2-基甲基；

烷氧基C_1-C_6烷基，諸如甲氧基乙基(例如2-甲氧基乙基)；及

經取代之C_1-C_6烷基，諸如經取代之甲氧基乙基(例如經取代之2-甲氧基乙基)

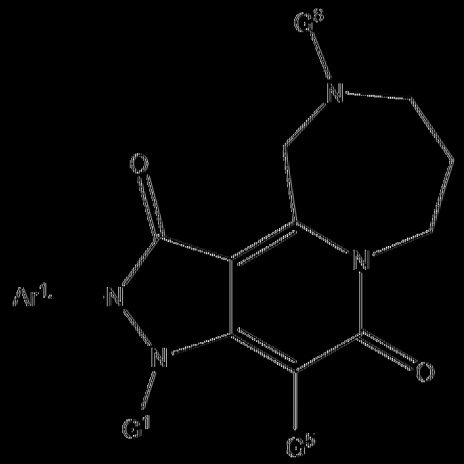
或G^3及G^4一起形成視情況經取代之包含兩個氮原子的7員雜環烷基環，其中該兩個氮經由視情況經取代之C_1-C_3烷基部分連接，

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受之鹽。

|0042|

根據式(III)之化合物

可包括於本發明之用途中的其他NOX抑制劑包括根據式(III)之NOX抑制劑：



(III)

其中：

Ar^1、G^1及G^5依上文關於化合物(I)或化合物(II)所定義；

G^6係選自由以下組成之群：

C_1-C_6烷基；

經取代之C_1-C_6烷基；

芳基C_1-C_6烷基，諸如苯甲基；

經取代之芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之苯基C_1-C_6烷基，例如2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯甲基；

雜芳基C_1-C_6烷基，諸如吡啶基C_1-C_6烷基，例如吡啶基甲基(諸如吡啶基-2-基甲基或吡啶基-3-基甲基)或呋喃基C_1-C_6烷基，例如呋喃基甲基(諸如呋喃-3-基甲基)；

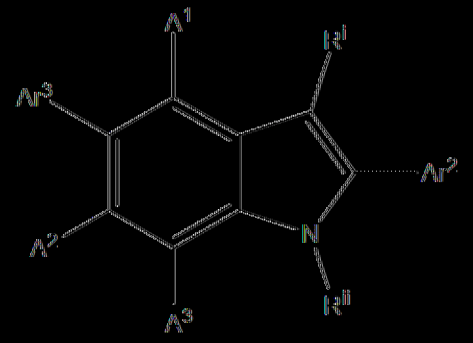
經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡啶基C_1-C_6烷基，例如經取代之吡啶基甲基(諸如經取代之吡啶基-2-基甲基或經取代之吡啶基-3-基甲基)或經取代之呋喃基C_1-C_6烷基，例如經取代之呋喃基甲基(諸如經取代之呋喃-3-基甲基)；

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受之鹽及/或衍生物。

[0043]

根據式(IV)之化合物

可包括於本發明之用途中的替代性NOX抑制劑包括根據式(IV)之NOX抑制劑：



(IV)

其中：

A^1、A^2及A^3係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之胺基；

視情況經取代之羧基；及

視情況經取代之烷氧基羰基；及

R^i係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；及

視情況經取代之羧基；

R^{ii}係選自由以下組成之清單：

氫；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之鹵基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

經取代之雜環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羥基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

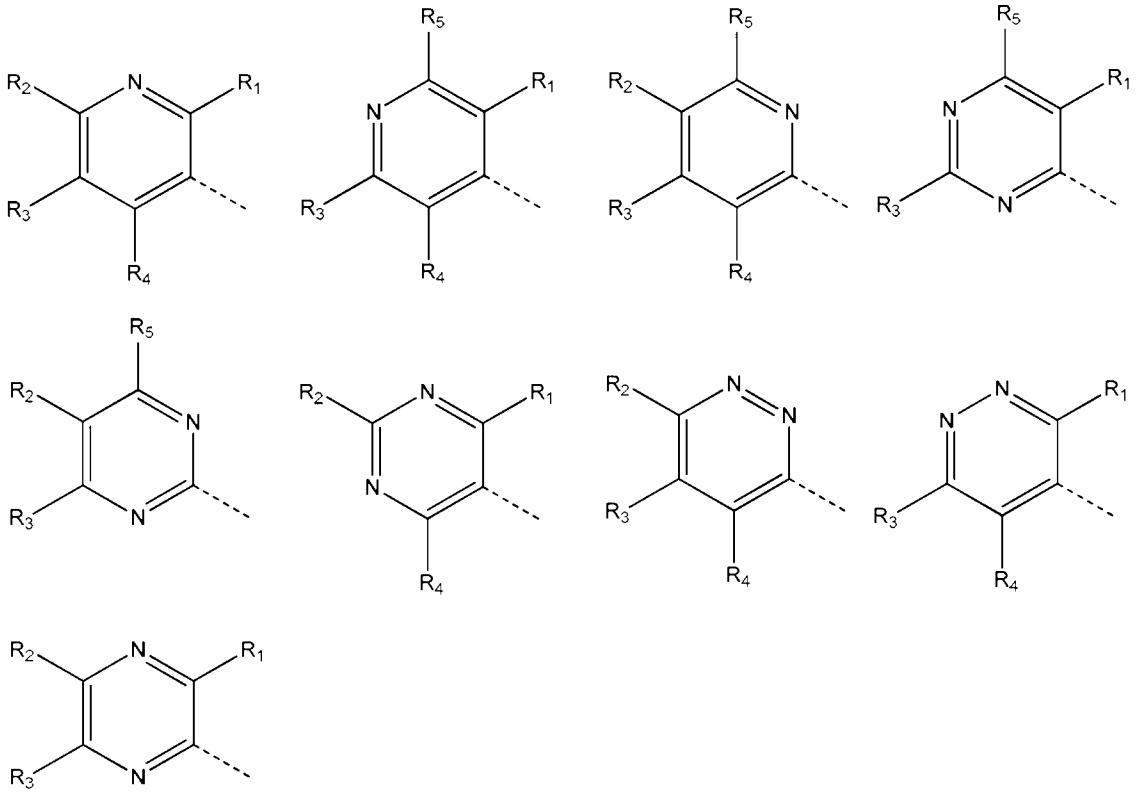
視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之鹵基C_3-C_8環烷基；

Ar^3係選自：



；

R^1及R^4係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^2係選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^3係選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^5係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

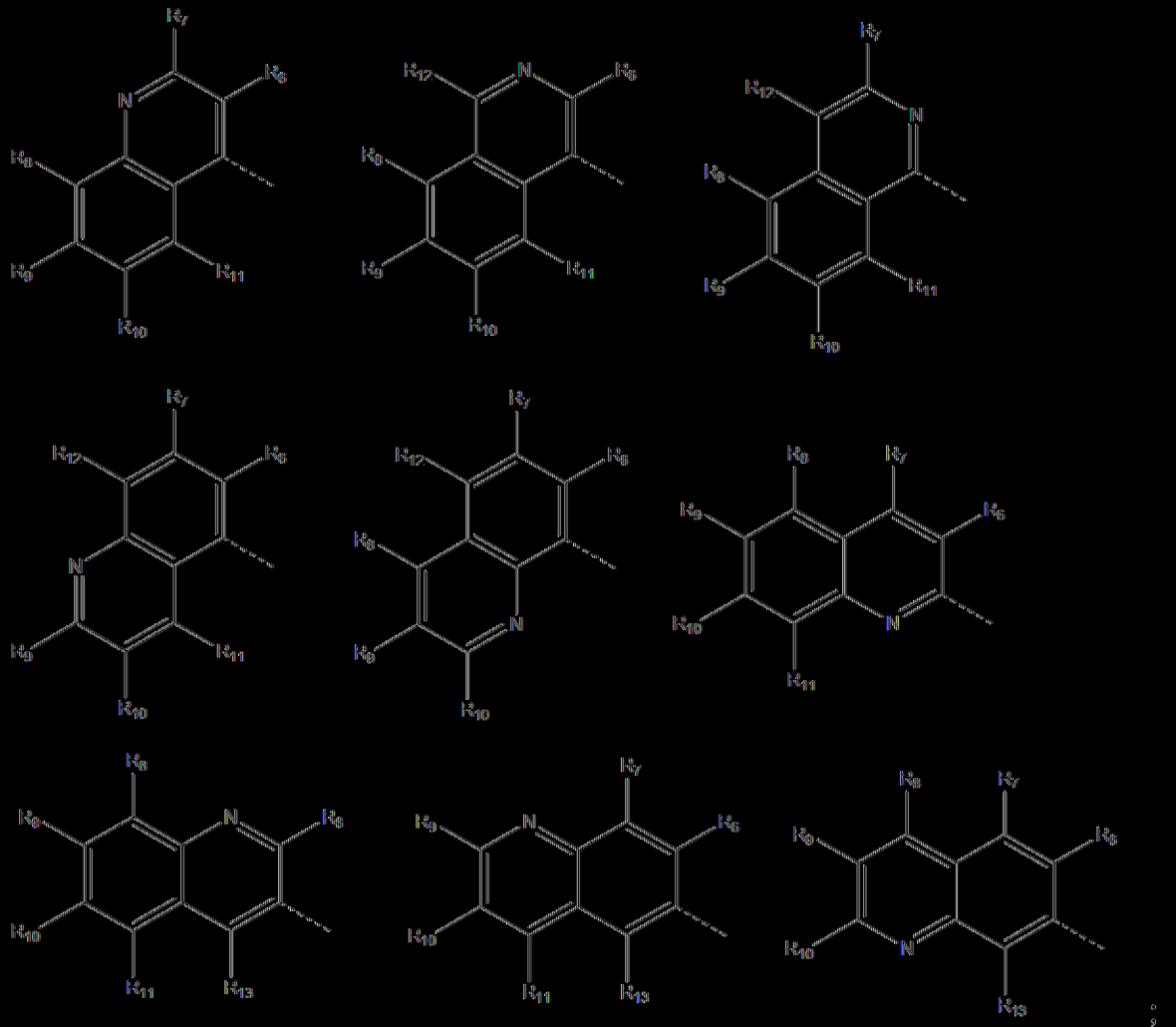
視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基，

其中當R^1、R^2、R^3及R^4中之一者不為H時，此基團中之另一者為H或R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中之任一者可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

Ar^3亦選自視情況經取代之雙環雜芳基，尤其選自由以下組成之群：



；

其中R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}各自獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

R^{14}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，

羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

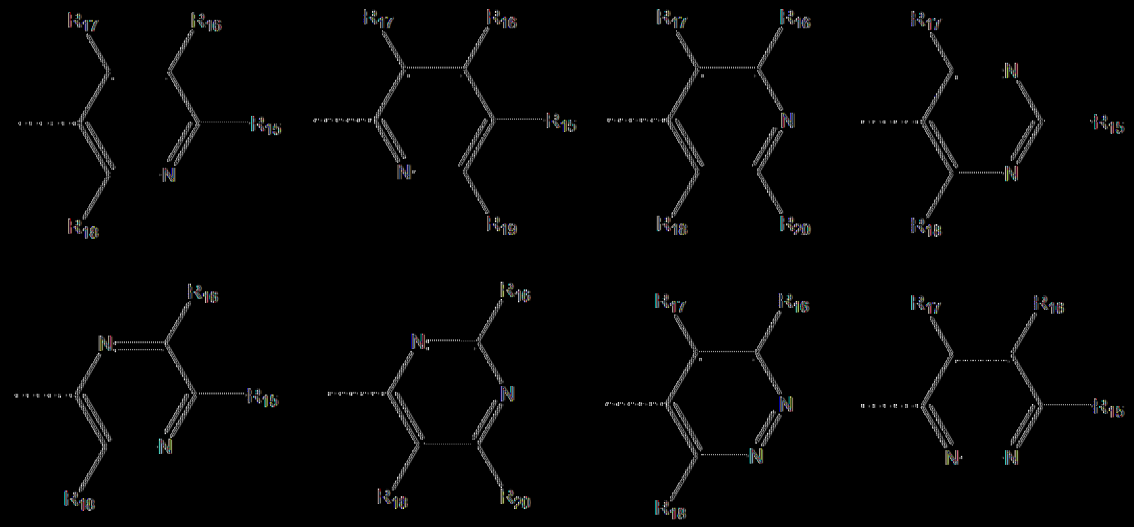
視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

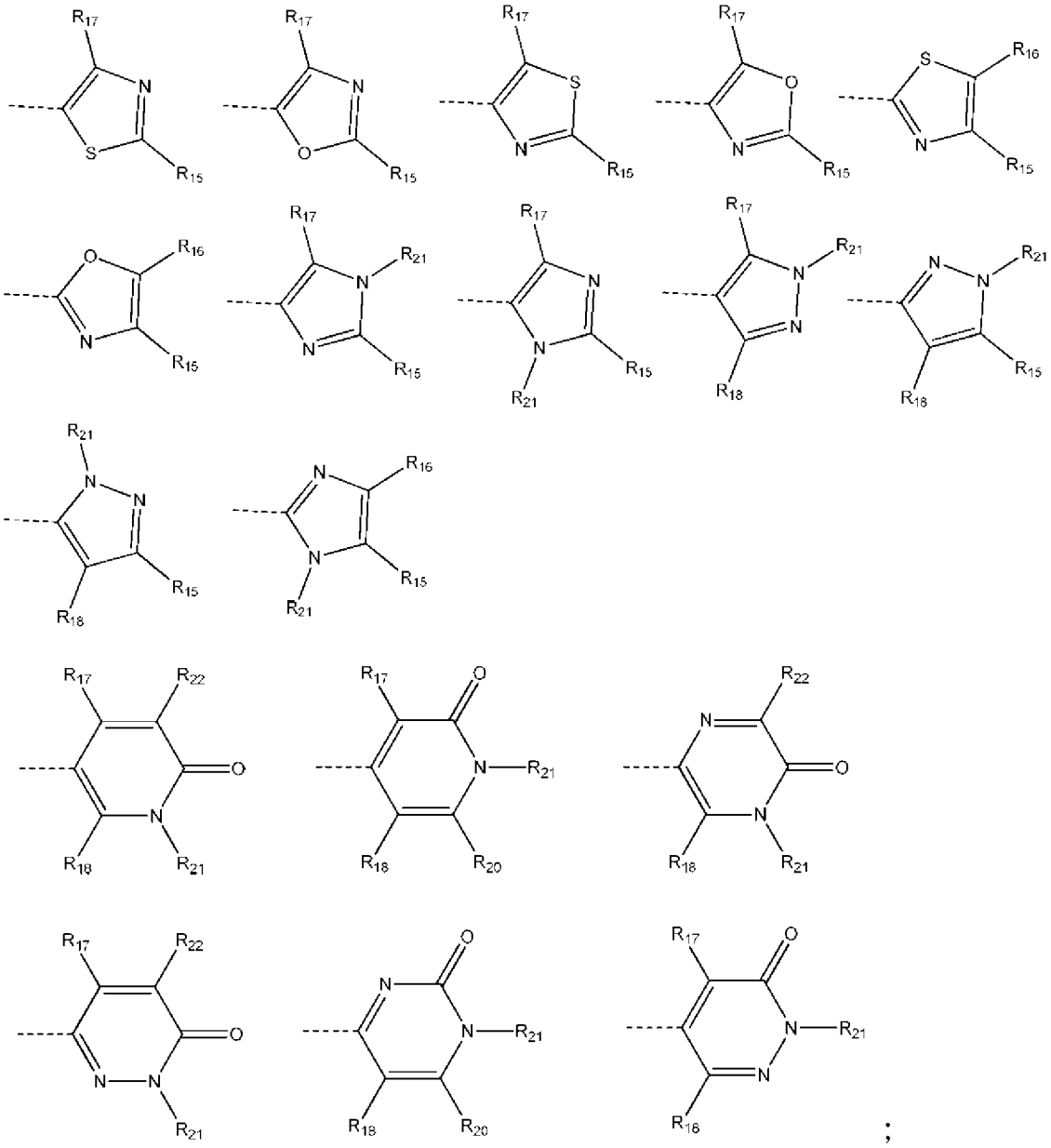
視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基，及

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

Ar^2係選自以下基團：





其中R^{15}、R^{16}及R^{19}獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烯基；

炔基；

視情況經取代之鹵烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

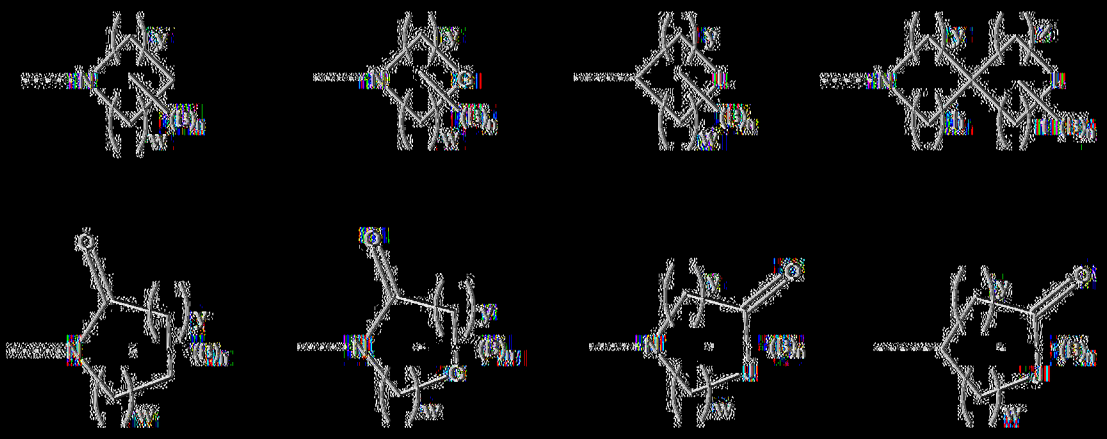
視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；及

磺醯基；或

其中R^{15}、R^{16}及R^{19}亦可獨立地選自以下基團：



；

其中y、w、z及t獨立地為：

1至3範圍內之整數；

其中h為：

0至3範圍內之整數；

其中n為：

0至4範圍內之整數；

其中G係選自由以下組成之清單：

N-R^{23}；

O；

S；及

SO_2；

其中J係選自由以下組成之清單：

C(B)n；及

$N\text{-}R^{23}$；

其中L係選自由以下組成之清單：

C-(B)n；

$N\text{-}R^{23}$；

O；

S；及

SO_2；

其中R^{23}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；及

胺基磺醯基；

其中B係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{17}及R^{18}獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；

胺基磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{20}及R^{22}係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

及視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

其中R^{21}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

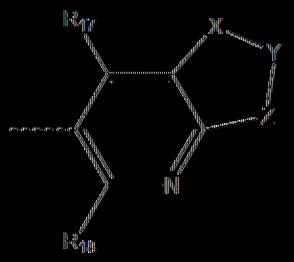
視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

其中R^{15}及R^{16}可連接在一起以形成具有下式之視情況經取代之雙環雜芳基：



，

其中X、Y及Z各自獨立地選自由以下組成之清單：

$C(R^{24}R^{25})$；

$CH_2C(R^{24}R^{25})$；

C(=O)；

O；及

$N-R^{26}$；

其中R^{24}及R^{25}各自獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{24}及R^{25}可連接在一起以形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

其中R^{26}係選自由以下組成之群：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；及

胺基磺醯基；

其中R^{15}及R^{19}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

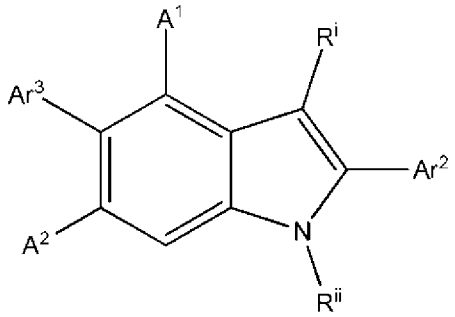
其中R^{15}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

其中R^{17}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

其中R^{20}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受之鹽。

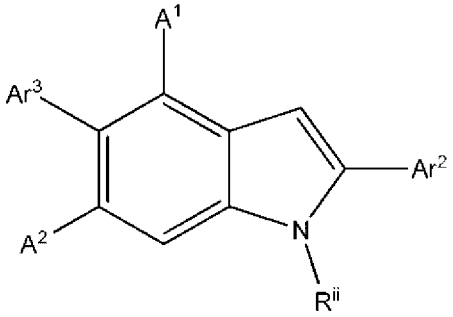
【0044】 在一特定實施例中，根據式(IV)之化合物為式(IVa)之化合物：



式(IVa)

其中Ar^2、Ar^3、R^i；R^{ii}、A^1及A^2依上文所定義，其中至少一個A1及A2不為H。

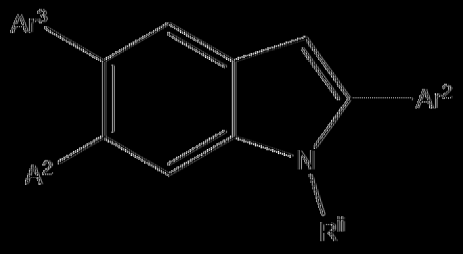
【0045】 在一特定實施例中，根據式(IV)之化合物為根據式(IVb)之化合物：



式(IVb)

其中Ar^2、Ar^3、R^{ii}、A^1及A^2依上文所定義。

【0046】 在一個特定實施例中，根據式(IV)之化合物為式(IVc)之化合物：



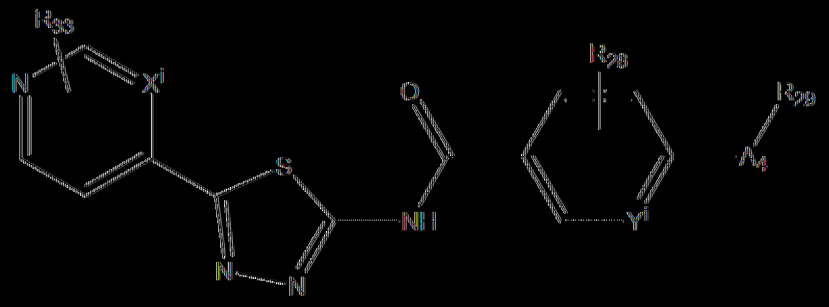
式(IVc)

其中Ar^2、Ar^3、R^{ii}及A^2依上文所定義。

[0047]

根據式(V)之化合物

可包括於本發明之用途中的替代性NOX抑制劑包括根據式(V)之NOX抑制劑：



(V)

其中：

X^1係選自由CR^{27}及N組成之清單；

Y^1係選自由CH及N組成之清單；

A_4係選自由以下組成之清單：

-OCHR^{31}-；

-NR^{30}-CHR^{31}-；

-CH$_2$NR^{30}-；及

-CH$_2$-O-；

其中R^{27}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素；

及視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{28}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素(例如氯、氟)；

視情況經取代之烷氧基，諸如視情況經取代之甲氧基(例如甲氧基、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基、哌啶-4-基甲氧基)或視情況經取代之乙氧基(例如2-(二甲胺基)乙氧基、2-羥基乙氧基、1-苯基乙氧基、2-甲氧基乙氧基)；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

視情況經取代之胺基，諸如視情況經取代之C_1-C_6烷基胺基(例如甲基胺基、((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基、((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基、二甲胺基、視情況經取代之乙基胺基，諸如2-味啉基乙基胺基或2-(二甲胺基)乙基胺基或甲氧基乙基胺基，視情況經取代之甲基胺基，諸如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基胺基或(2-羥乙基)胺基，視情況經取代之丙基胺基，諸如二甲胺基丙基胺基)；

視情況經取代之雜環烷基，諸如視情況經取代之哌呄(例如甲基哌呄-1-基)；

視情況經取代之C_1-C_6烷基雜環烷基，諸如視情況經取代之C_1-C_6烷基哌呄(例如甲基哌呄-1-基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

-O-R^{34}；及

-$NR^{35}R^{36}$；

其中R^{29}為式-$(CHR^{32})n-A_5$之基團；或

R^{29}與來自A_4之部分體CHR^{31}形成選自以下之視情況經取代之環：視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基(例如苯基或經諸如氟基之鹵素取代之苯基、經諸如甲氧基之烷氧基取代之苯基)及視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之1,3-二氫-1H-茚基(例如1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基、2,3-二氫-1H-茚-1-基)或視情況經取代之6,7-二氫-5H-環戊并吡啶基(例如6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶-5-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或視情況經取代之1,2,3,4-四氫萘基(例如1,2,3,4-四氫萘-1-基)或視情況經取代之2,3-二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫苯并呋喃-3-基、2,3-二氫-1H-茚-1-基)或視情況經取代之噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或視情況經取代之異噁唑基(例如5-甲基異噁唑-3-基)或視情況經取代之吡唑基(例如1-甲基-1H-吡唑-3-基)或視情況經取代之咪唑基(例如1-甲基-1H-咪唑-2-基)；或

R^{29}與來自A_4之部分體NR^{30}形成選自由以下組成之清單的視情況經取代之環：視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之異吲哚啉基(例如異吲哚啉-2-基、1H-吲哚-1-基)；

其中n為0至4之整數(諸如0、1、2、3或4)；

其中R^{30}係選自H及視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之甲基；

其中A_5為選自以下之視情況經取代之環：視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基(例如甲氧基苯基、氟苯基、氯苯基)，視情況經取

代之雜芳基，諸如視情況經取代之吡啶(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或視情況經取代之吡唑基(例如1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基)或視情況經取代之噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或視情況經取代之咪唑基(例如1H-咪唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基)或視情況經取代之1,2,4-三唑基(例如1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)或視情況經取代之異噁唑基(例如1-環丙基異噁唑-3-基)或視情況經取代之噁二唑基(例如5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)或視情況經取代之嘧啶基(例如嘧啶基-2-基)；

其中R^{31}係選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基(例如甲氧基甲基、3,3-二氟吡咯啶-1-基甲基、4-甲基哌啡-1-基甲基、羥甲基)或視情況經取代之乙基或視情況經取代之丙基(例如甲基、羥甲基、羥乙基、2-丙醇基、羥基異丙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基甲基(例如二甲胺基甲基、甲胺基甲基)；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷基甲基，例如視情況經取代之吡咯啶C_1-C_6烷基(例如3,3-二氟吡咯啶-1-基甲基)或經取代之哌啡C_1-C_6烷基(例如4-甲基哌啡-1-基甲基)或雜環烷基乙基，例如視情況經取代之味啉基C_1-C_6烷基(例如味啉基甲基、味啉基乙基)或視情況經取代之吡咯啶C_1-C_6烷基(例如吡咯啶甲基、吡咯啶乙基)；

視情況經取代之胺基羰基(例如二甲胺基羰基)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基，諸如視情況經取代之環丙基；及

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如二甲胺基乙基)或視情況經取代之胺基甲基(例如二甲胺基甲基)；

R^{32}係選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

視情況經取代之胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基胺基(例如二甲胺基)；及

羥基；及

其中對於各重複單元(CHR^{32})，R^{32}基團獨立地選擇；

其中R^{33}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素(例如氟)；及

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如甲基；

其中R^{34}係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基或視情況經取代之乙基(例如甲氧基乙基、2-(二甲胺基)乙基、羥乙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷基甲基，例如視情況經取代之四氫哌喃C_1-C_6烷基(例如四氫-2H-哌喃-4-基)

或視情況經取代之哌啶烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如2-(二甲胺基)乙基)；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；及

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

R^{35}及R^{36}係獨立地選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C6烷基，諸如視情況經取代之甲基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)或視情況經取代之乙基(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如二甲胺基乙基)或諸如視情況經取代之胺基丙基(例如二甲胺基)丙基)；

視情況經取代之雜環烷基，諸如視情況經取代之哌啶(例如1-甲基哌啶)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷基乙基，例如視情況經取代之味啉基C_1-C_6烷基(例如2-味啉基乙基)或視情況經取代之雜環烷基甲基，例如視情況經取代之四氫呋喃C_1-C_6烷基(例如四氫-2H-哌喃-4-基甲基)或哌啶C_1-C_6烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)甲基或視情況經取代之咪唑基C_1-C_6烷基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)視情況經取代之C_2-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之烷氧基乙基(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；及

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如雜芳基C_1-C_6烷基甲基，例如視情況經取代之咪唑基C_1-C_6烷基(例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)，視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基或視情況經取代之胺基丙基(例如2-(二甲胺基)乙基、2-(二甲胺基)丙基))；以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式、醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上活性衍生物。

【0048】

其他化合物

在本發明之一個態樣中，本發明之化合物可形成以引用之方式併入本文中之化合物，諸如WO 2017/192304、WO 2016/207785、WO 2019/215291或WO 2018/203298中所描述之彼等化合物。

【0049】

取代基定義

為避免疑問，本發明之化合物可以固體形式存在，且因此本發明之範疇包括其所有非晶形、結晶及部分結晶形式。當本發明之化合物以結晶及部分結晶形式存在時，此類形式可包括溶劑合物，其包括於本發明之範疇中。本發明之化合物亦可存在於溶液中。

【0050】 本發明亦涵蓋經同位素標記之本發明之化合物，其係相同的，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數的原子(或自然界中發現之最豐富的一種)置換。依本文所

指定之任何特定原子或元素之所有同位素均涵蓋於本發明化合物之範疇內。因此，提及本發明化合物亦包括氘化化合物，亦即其中一或多個氫原子經氫同位素氘置換。

【0051】 術語「烷基」在單獨或與其他術語組合使用時，包含直鏈或分支鏈C_1-C_{20}烷基，其係指具有1至20個碳原子之單價烷基。此術語以諸如以下基團為例：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、四氫香葉基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十八烷基、正十九烷基及正二十烷基。較佳地，術語「烷基」係指C_1-C_9烷基，更佳C_1-C_6烷基，尤其較佳C_1-C_4烷基，以此類推，其分別指具有1至9個碳原子之單價烷基、具有1至6個碳原子之單價烷基及具有1至4個碳原子之單價烷基。

【0052】 術語「烯基」在單獨或與其他術語組合使用時，包含直鏈或分支鏈C_2-C_{20}烯基。其可在任何可用位置中具有任何可用數量之雙鍵，且該雙鍵之組態可呈(E)或(Z)組態。此術語以諸如以下基團為例：乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、香葉基、1-癸烯基、1-十四烯基、1-十八烯基、9-十八烯基、1-二十烯基及3,7,11,15-四甲基-1-十六烯基及其類似基團。較佳地，術語「烯基」係指C_2-C_8烯基，更佳C_2-

C_6烯基。尤其較佳為乙烯基(vinyl或ethenyl) (-CH=CH_2)、正-2-丙烯基(烯丙基、-CH_2CH=CH_2)、異丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-甲基-2-丁烯基。

【0053】 術語「炔基」在單獨或與其他術語組合使用時，包含直鏈或分支鏈C_2-C_{20}炔基。其可在任何可用的位置中具有任何可用數量之參鍵。此術語以諸如炔基為例，該等炔基可具有2至20之碳數且視情況具有雙鍵，諸如乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基：-CH_2C≡CH)、2-丁炔基及2-戊烯-4-炔基。具體地，其包括C_2-C_8炔基，且更佳C_2-C_6炔基。較佳地，該等基團包括C_2-C_6炔基，其係指具有2至6個碳原子且具有至少1或2個炔基不飽和位點的基團。

【0054】 術語「雜烷基」係指C_1-C_{12}-烷基，較佳C_1-C_6-烷基，其中至少一個碳已經選自O、N或S之雜原子置換。尤其較佳之雜烷基為2-甲氧基乙基。

【0055】 術語「芳基」係指具有6至14個碳原子之不飽和芳族碳環基，其具有單個環(例如苯基)或多個稠環(例如茚基、萘基)，且該術語包括苯基、萘基、蒽基及菲基。

【0056】 術語「C_1-C_6烷基芳基」係指具有C_1-C_6烷基取代基之芳基，包括甲基苯基及乙基苯基。

【0057】 術語「芳基C_1-C_6烷基」係指具有芳基取代基之C_1-C_6烷基，包括3-苯基丙基及苯甲基。

【0058】 術語「雜芳基」係指單環雜芳族基團、或雙環或三環稠合環雜芳族基團。雜芳族基團之特定實例包括視情況經取代之吡啶基、吡咯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異

噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三吩基、1,2,3-三吩基、苯并呋喃基、[2,3-二氫]苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、異苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹吩基、喹唑啉基、酞吩基、喹噁啉基、啶啉基、嗪啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、嘌呤基、喋啶基、咔唑基、吖基及苯并喹啉基。

【0059】 術語「C_1-C_6烷基雜芳基」係指具有C_1-C_6烷基取代基之雜芳基，包括甲基呋喃基。

【0060】 術語「雜芳基C_1-C_6烷基」係指具有雜芳基取代基之C_1-C_6烷基，包括呋喃基甲基。

【0061】 術語「C_2-C_6烯基芳基」係指具有C_2-C_6烯基取代基之芳基，包括乙烯基苯基。

【0062】 術語「芳基C_2-C_6烯基」係指具有芳基取代基之C_2-C_6烯基，包括苯基乙烯基。

【0063】 術語「C_2-C_6烯基雜芳基」係指具有C_2-C_6烯基取代基之雜芳基，包括乙烯基吡啶基。

【0064】 術語「雜芳基C_2-C_6烯基」係指具有雜芳基取代基之C_2-C_6烯基，包括吡啶基乙烯基。

【0065】 術語「C_3-C_8環烷基」係指具有單個環(例如環己基)或多個稠環(例如降萓基)之3至8個碳原子之飽和碳環基團。C_3-C_8環烷基包括環

戊基、環己基及降葙基。

【0066】 術語「雜環烷基」係指根據以上定義之C_3-C_8環烷基，其中至多3個碳原子經選自由O、S、NR組成之群之雜原子置換，R定義為氫或甲基。術語「雜環烷基」包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌咁基、味啉基及四氫呋喃基。

【0067】 術語「C_1-C_6烷基C_3-C_8環烷基」係指具有C_1-C_6烷基取代基之C_3-C_8環烷基，包括甲基環戊基。

【0068】 術語「C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基」係指具有C_3-C_8環烷基取代基之C_1-C_6烷基，包括3-環戊基丙基。

【0069】 術語「C_1-C_6烷基雜環烷基」係指具有C_1-C_6烷基取代基之雜環烷基，包括4-甲基哌啶基。

【0070】 術語「雜環烷基C_1-C_6烷基」係指具有雜環烷基取代基之C_1-C_6烷基，包括(1-甲基哌啶-4-基)甲基。

【0071】 術語「羧基」係指基團-C(O)-OH。

【0072】 術語「羧基C_1-C_6烷基」係指具有羧基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-羧基乙基。

【0073】 術語「醯基」係指基團-C(O)R，其中R係選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、芳基、雜芳基、C_3-C_8環烷基、雜環烷基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，包括乙醯基。較佳地，R為C_1-C_6烷基。

【0074】 術語「醯基C_1-C_6烷基」係指具有醯基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-乙醯基乙基。

【0075】 術語「醯基芳基」具有醯基取代基之芳基，包括2-乙醯基

苯基。

【0076】 術語「醯氧基」係指基團-OC(O)R，其中R係選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，包括乙醯氧基。

【0077】 術語「醯氧基C_1-C_6烷基」係指具有醯氧基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-(乙基羰氧基)乙基。

【0078】 術語「烷氧基」係指基團-O-R，其中R係選自由以下組成之清單：C_1-C_6烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基及雜芳基C_1-C_6烷基。較佳烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基及苯氧基。

【0079】 術語「烷氧基C_1-C_6烷基」係指具有烷氧基取代基之C_1-C_6烷基，包括甲氧基乙基。

【0080】 術語「烷氧基羰基」係指基團-C(O)OR，其中R包括C_1-C_6烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基及雜烷基。

【0081】 術語「烷氧基羰基C_1-C_6烷基」係指具有烷氧基羰基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-(苯甲氧羰基)乙基。

【0082】 術語「胺基羰基」係指基團-C(O)NRR'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基及雜芳基C_1-C_6烷基，包括N-苯基羰基。

【0083】 術語「胺基羰基C_1-C_6烷基」係指具有胺基羰基取代基之烷基，包括2-(二甲胺基羰基)乙基、N-乙基乙醯胺基及N,N-二乙基-乙醯胺基。

【0084】 術語「醯胺基」係指基團-NRC(O)R'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，包括乙醯胺基。

【0085】 術語「醯胺基C_1-C_6烷基」係指具有醯胺基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-(丙醯胺基)乙基。

【0086】 術語「脲基」係指基團-NRC(O)NR'R''，其中R、R'及R''獨立地選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，且其中R'及R''與其所連接之氮原子可視情況形成3-8員雜環烷基環。

【0087】 術語「脲基C_1-C_6烷基」係指具有脲基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-(N'-甲基脲基)乙基。

【0088】 術語「胺基甲酸酯」係指基團-NRC(O)OR'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之清單：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，且其中R亦可為氫。

【0089】 術語「胺基」係指基團-NRR'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之清單：H、C_1-C_6烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基芳基、C_1-C_6烷基雜芳基、環烷基及雜環烷基，且其中R及R'與其所連接之氮原子可視

情況形成3-8員雜環烷基環。

【0090】 術語「胺基烷基」係指具有胺基取代基之烷基，包括2-(1-吡咯啶基)乙基。

【0091】 術語「銨」係指帶正電荷的基團$-N^+RR'R''$，其中R、R'及R''獨立地選自由以下組成之清單：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基芳基、C_1-C_6烷基雜芳基、環烷基及雜環烷基，且其中R及R'與其所連接之氮原子可視情況形成3-8員雜環烷基環。

【0092】 術語「銨烷基」係指具有銨取代基之烷基，包括1-乙基吡咯啶鎓。

【0093】 術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘原子。

【0094】 術語「磺醯基氧基」係指基團$-OSO_2-R$，其中R係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、經鹵素取代之C_1-C_6烷基，例如$-OSO_2-CF_3$基團、C_2-C_6烯基、炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基烷基。

【0095】 術語「磺醯基氧基C_1-C_6烷基」係指具有磺醯基氧基取代基之烷基，包括2-(甲基磺醯基氧基)乙基。

【0096】 術語「磺醯基」係指基團「$-SO_2-R$」，其中R係選自由以下組成之群：芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基、經鹵素取代之C_1-C_6烷基(例如$-OSO_2-CF_3$基團)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基。

【0097】 術語「磺醯基C_1-C_6烷基」係指具有磺醯基取代基之烷基，包括2-(甲磺醯基)乙基。

【0098】 術語「亞磺醯基」係指基團「-S(O)-R」，其中R係選自由以下組成之群：烷基、經鹵素取代之烷基(例如-SO-CF_3基團)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基。

【0099】 術語「亞磺醯基烷基」係指具有亞磺醯基取代基之烷基，包括2-(甲亞磺醯基)乙基。

【0100】 術語「氫硫基」係指基團-S-R，其中R係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、經鹵素取代之C_1-C_6烷基(例如-S-CF_3基團)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、炔基雜芳基、環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基。較佳氫硫基包括甲基氫硫基及乙基氫硫基。

【0101】 術語「氫硫基C_1-C_6烷基」係指具有氫硫基取代基之C_1-C_6-烷基，包括2-(乙基硫基)乙基。

【0102】 術語「磺醯基胺基」係指基團-$NRSO_2$-R'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基。

【0103】 術語「磺醯基胺基C_1-C_6烷基」係指具有磺醯基胺基取代

基之烷基，包括2-(乙磺醯胺基)乙基。

【0104】 術語「胺基磺醯基」係指基團-SO_2-NRR'，其中R及R'獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基C_1-C_6烷基、芳基烯基、雜芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、雜芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-環烷基C_1-C_6烷基及雜環烷基C_1-C_6烷基，且其中R'及R''與其所連接之氮原子可視情況形成3-8員雜環烷基環。胺基磺醯基包括環己基胺基磺醯基及哌啶基磺醯基。

【0105】 術語「胺基磺醯基C_1-C_6烷基」係指具有胺基磺醯基取代基之C_1-C_6烷基，包括2-(環己基胺基磺醯基)乙基。

【0106】 除非另外由個別取代基之定義限制，否則所有上述取代基應理解為全部視情況經取代。

【0107】 除非另外由個別取代基之定義限制，否則術語「經取代」係指經1至5個選自由以下組成之群的取代基取代之基團：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、雜環烷基、C_1-C_6烷基芳基、C_1-C_6烷基雜芳基、C_1-C_6烷基環烷基、C_1-C_6烷基雜環烷基、環烷基C_1-C_6烷基、雜環烷基C_1-C_6烷基、胺基、烷基胺基、胺基磺醯基、銨、烷氧基、醯基、醯基胺基、胺基羰基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、雜芳基、雜芳基C_1-C_6烷基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺、烷氧基、烷氧基羰基、胺基甲酸酯、氫硫基、鹵素、羧基、三鹵甲基、氰基、羥基、巰基及硝基。

【0108】 可用於本發明之用途中的特定NOX抑制劑包括選自由以下組成之群的彼等抑制劑：

2-(2-氯苯基)-4-甲基-5-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-

3,6(2H,5H)-二酮；

2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲胺基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮；

4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)-5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮；

(R)-3-甲氧基-4-(2-味啉基-1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；

10-苯甲基-2-(2-氯苯基)-2,3,8,9,10,11-六氫-1H-吡唑并[4',3':3,4]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮呼-1,5(7H)-二酮；

(S)-3-甲氧基-4-(1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；

(R)-4-(2-羥基-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；及

(R)-4-(2-(二甲胺基)-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺。

【0109】

本發明之特定化合物

可用於本發明之用途中的其他特定NOX抑制劑包括選自由以下組成之群的彼等抑制劑：

5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2,5-雙(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺；

5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-氯吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-異丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

N,N-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-3-胺；

5-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚；

2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-1H-苯并[d]咪唑；

2-(2-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吲哚；

4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基噻唑；

2-(2-環丙基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-醇；

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

N,N-二甲基-5-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

6-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-醇；

6-氯-2-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環

丁烷-3-甲酸；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基)甲醇；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

N-(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲磺醯胺；

(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-基)甲醇；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-氟吡啶-2-基)味啉；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

6-氯-2-(6-(4-乙基哌啡-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物；

6-氯-2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)-1-甲基哌啡-2-酮；

3'-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)-1-甲基-5'H-螺[氮雜環丁烷-3,7'-呋喃并[3,4-b]吡啶]；

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁啡；

(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)(氧雜環丁烷-3-基)甲醇；

6-氯-2-(6-(甲氧基(氧雜環丁烷-3-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑；

2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)丙-1-醇；

5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)-1-環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

4-(5-(7-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(4,6-二氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(喹啉-5-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

4-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

6-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

4-(5-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑

6-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

N,N-二甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-胺；

5-(6-環丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-環丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-環丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)喹啉；

N-甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)味啉；

5-(6-氯-2-(6-味啉吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉-2-醇；

4-(5-(6-氯-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(2-甲氧基喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

4-(5-(異喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

3-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉；

4-(2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉；

2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2,5-二(吡啶-3-基)-1H-吲哚；

2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(3-氟吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-異丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(2-甲氧基乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-甲基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-乙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(環丙基甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(苯甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

7-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

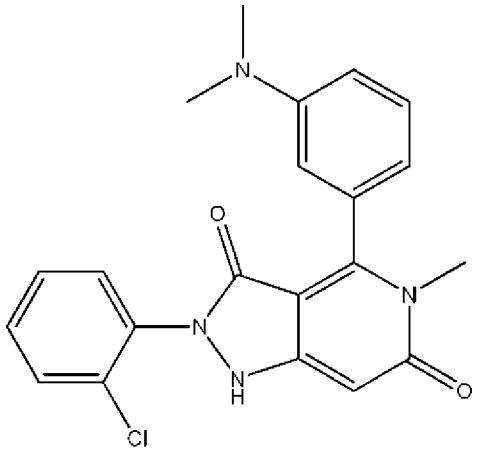
1-環丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；及

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚。

【0110】 用於治療艾柏症候群之尤其較佳NOX抑制劑為2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲胺基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮，其通常亦稱為且在本文中稱為司他那昔布(setanaxib)。

【0111】 司他那昔布(呈非鹽形式)之結構表示如下。



【0112】

醫藥組合物及劑量

熟習此項技術者將理解，當用於本文所描述之用途及方法時，本發明化合物單獨或與ACE抑制劑及/或ARB組合使用可以允許全身性吸收之方式投與，該吸收可經由許多可能途徑發生；例如，本發明之化合物可經口、靜脈內或動脈內、肌內、皮膚、皮下、經黏膜(例如舌下或頰內)、經直腸、經皮、經鼻、經肺(例如藉由吸入、氣管或支氣管)或藉由任何其他非經腸途徑以醫藥製劑形式投與，該醫藥製劑包含呈醫藥學上可接受之劑型的化合物。特定言之，本發明之化合物可經口、經直腸或靜脈內(例如藉由靜脈內輸注)投與。

【0113】 本發明之化合物通常將以與醫藥學上可接受之賦形劑混合的一或多種醫藥調配物形式投與，該賦形劑可根據意欲投與途徑及標準醫藥實踐選擇。此類醫藥學上可接受之賦形劑可對活性化合物具有化學惰性且在使用條件下不具有有害副作用或毒性。此類醫藥學上可接受之賦形劑亦可賦予本發明之化合物即時(例如快速)或調節(例如延遲)釋放。

【0114】 適合的醫藥調配物可為市售或以其他方式獲得描述於文獻中(參見例如，Lachman等人，「*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*」，CBS，第4版(2015)；「*Remington: The Science and*

Practice of Pharmacy」, Troy (編), Elsevier, 第23版(2020)；及/或「*Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*」, Taylor及Aulton (編), Elsevier, 第5版, 2017)，所有文獻中之相關揭示內容均以引用之方式併入本文。否則，製備適合之調配物可藉由熟習此項技術者使用常規技術以非發明性方式獲得。

【0115】 依本文所描述，醫藥調配物可以適用於所需投與途徑之方式，使用熟習此項技術者已知之技術及材料製備。特定言之，醫藥調配物可呈經口調配物或靜脈內調配物(或適合用於製備靜脈內調配物之調配物，例如濃縮調配物)形式。

【0116】 例如，當意欲用於經口投與時，包含本發明化合物之醫藥調配物可以錠劑或經口粉末或溶液形式提供，其各自視情況包含適合賦形劑，其可使用熟習此項技術者已知之技術製備。類似地，當意欲用於靜脈內(I.V.)投與時，包含本發明化合物之醫藥調配物可以適用於I.V.投與之溶液形式或以適用於製備適用於I.V.投與之溶液形式提供，其可使用熟習此項技術者已知之技術製備。類似地，當意欲用於經直腸投與時，包含本發明化合物之醫藥調配物可以錠劑(例如栓劑)或各自視情況包含適合賦形劑之粉末或溶液形式提供，其可使用熟習此項技術者已知之技術製備。

【0117】 視待治療之患者、投與途徑及病狀之嚴重程度(例如疼痛水平及其作用之嚴重程度)而定，本發明之化合物可以不同治療有效劑量(向有需要之相關患者)投與。適合之劑量可藉由熟習此項技術者使用常規技術，諸如藉由常規的劑量滴定研究及其類似技術來測定。

【0118】 類似地，相關醫藥調配物中所包括之本發明化合物之量可基於本發明化合物之所需劑量、調配難易程度及投與途徑確定(其又可確

定本發明之化合物對全身性吸收之可用性)。

【0119】 本發明化合物之適合劑量可包括在約0.05至300 mg/kg，諸如約0.5至約200 mg/kg (例如約1至約100 mg/kg，諸如約30 mg/kg或約90 mg/kg)範圍內之劑量(例如I.V.投與)。特定言之，此類劑量可經一段時間，諸如約一小時藉由I.V.投與。此外，必要時可重複此類劑量，諸如以週期性、連續輸注形式，該等輸注可為減少劑量。

【0120】 為避免疑問，當在本文中使用字語「約」時，例如在量(例如活性成分之劑量)之上下文中，應理解，此類變數為近似的且因此可相對於本文指定之數字變化±10%，例如±5%且較佳±2% (例如±1%)。例如，「10±10%」意謂自9至11。

【0121】 為避免疑問，熟習此項技術者應理解，所投與之本發明化合物的劑量(例如向人類)應足以在合理時間範圍內(及超過)實現所需治療反應或效果。例如，本發明之化合物可以適合於快速(亦即迅速或立即)釋放活性成分之形式，諸如以快速崩解錠劑形式提供，該錠劑可使用熟習此項技術者已知之技術及材料調配。

【0122】 在任何情況下，本領域中熟習此項技術者將能夠常規地判定將最適用於個別患者之實際劑量。雖然上文所提及之劑量為平均情況之示例；當然，可存在其中闡述較高或較低劑量範圍之個別實例，且此類劑量係在本發明之範疇內。

【0123】 本發明化合物之投與可為連續的(例如藉由連續I.V.輸注)或間歇的(例如藉由彈丸注射或經由定期投與錠劑或溶液)，或可以單次劑量之形式(例如藉由注射或經由投與錠劑或溶液)提供。亦可藉由投與之時機及頻率判定劑型，且反之亦然。

【0124】

組合產品及相關分裝部分之套組

依上文所概述，在本文所描述之用途及方法中，本發明之化合物亦可與ACE抑制劑及/或ARB組合用於治療艾柏症候群。

【0125】 因此，根據本發明之另一態樣，提供一種組合產品，其包含：

(a) NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b) ACE抑制劑或其醫藥學可接受之鹽，及/或ARB或其醫藥學可接受之鹽。

該等組合產品在下文中稱為「本發明之組合產品」。

【0126】 NOX抑制劑、ACE抑制劑及ARB可為依本文所揭示之任何NOX抑制劑、ACE抑制劑及ARB。

【0127】 例如，特定ACE抑制劑包括雷米普利、貝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、群多普利及其組合。較佳地，與NOX抑制劑組合使用之ACE抑制劑為雷米普利。

【0128】 特定ARB包括阿齊沙坦、坎地沙坦、依普羅沙坦、斯帕森坦、依貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、纈沙坦及其組合。

【0129】 較佳地，組合產品包含：

(a) NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

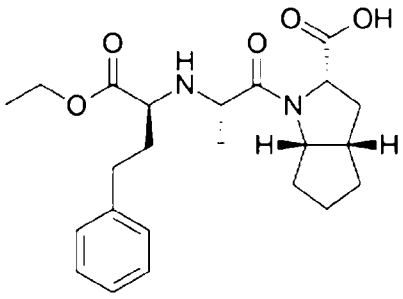
(b) ACE抑制劑或其醫藥學可接受之鹽。

【0130】 甚至更佳地，組合產品包含：

(a) 司他那昔布或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b)　雷米普利或其醫藥學上可接受之鹽。

【0131】 為避免疑問，ACE抑制劑雷米普利亦可以其IUPAC名稱(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[(2S)-1-乙氧基-1-側氧基-4-苯基丁-2-基]胺基]丙醯基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫-2H-環戊并[b]吡咯-2-甲酸提及。化合物(呈非鹽形式)之結構表示如下。



【0132】 本發明之組合產品提供依上文所定義之NOX抑制劑與依上文所定義之ACE抑制劑及/或ARB之結合投與，且因此可以單獨調配物呈現，其中彼等調配物中之至少一者包含NOX抑制劑，且至少一者包含ACE抑制劑及/或ARB，或可以組合製劑形式呈現(亦即調配) (亦即以包括NOX抑制劑及ACE抑制劑或ARB之單一調配物呈現)。

【0133】 實際上，組合產品可以三種單獨調配物呈現，其中彼等調配物中之至少一者包含NOX抑制劑，另一調配物包含ACE抑制劑且另一調配物包含ARB。

【0134】 因此，進一步提供一種根據本發明之組合產品，其包含含有以下組分之分裝部分之套組：

(A)　醫藥調配物，其包括依上文所定義之NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合；及

(B)　醫藥調配物，其包括依上文所定義之ACE抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，及/或ARB或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之

佐劑、稀釋劑或載劑混合，

該等組分(A)及(B)各自以適用於與另一組分結合投與之形式提供。

【0135】 根據本發明之另一態樣，提供一種製備依上文所定義之分裝部分之套組的方法，該方法包含使依上文所定義之組分(A)與依上文所定義之組分(B)結合，從而使得兩種組分適合於彼此組合投與。

【0136】 藉由使兩種組分彼此「結合」，吾等包括分裝部分之套組的組分(A)及(B)可為：

(i)以單獨調配物形式(亦即彼此獨立)提供，其隨後結合在一起以在組合療法中彼此結合使用；或

(ii)包裝且一起呈現為用於在組合療法中彼此結合使用之「組合包裝」的單獨組分。

【0137】 因此，另外提供一種分裝部分之套組，其包含：

(I)依本文所定義之組分(A)及(B)中之一者；及

(II)將該組分與該兩種組分中之另一者結合使用的說明書。

【0138】 本文所描述之分裝部分之套組可包含超過一種包括適當量/劑量之NOX抑制劑/鹽/溶劑合物的調配物，及/或超過一種包括適當量/劑量之ACE抑制劑/鹽/溶劑合物及/或ARB/鹽/溶劑合物的調配物，以便提供重複給藥。若存在超過一種調配物(包含任一活性化合物)，則此類調配物可相同，或就任一化合物之劑量、一或多種化學組合物及/或物理形式而言可不同。

【0139】 根據本發明之組合產品可用於治療艾柏症候群。

【0140】 根據本發明之另一態樣，提供一種治療艾柏症候群之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與根據本發明之組合產品。

【0141】 就依本文所描述之分裝部分之套組而言，藉由「結合投與」，吾等包括包含NOX抑制劑(或其鹽/溶劑合物)及ACE抑制劑(或其鹽/溶劑合物)及/或ARB (或其鹽/溶劑合物)之各別調配物在相關病狀治療過程中依序、分開及/或同時投與。

【0142】 因此，就本發明之組合產品而言，術語「結合投與」包括組合產品之兩種組分(NOX抑制劑及ACE抑制劑及/或ARB)一起或在時間上足夠接近地投與(視情況重複投與)，以使得患者能夠獲得有益的效果，該效果在相關病狀之治療過程中比包含NOX抑制劑之調配物或包含ACE抑制劑及/或ARB之調配物在不存在其他組分的情況下在相同治療過程中單獨投與(視情況重複投與)更佳。組合是否在特定病狀之治療方面及治療過程中提供更佳有益效果之確定將視待治療或預防之病狀而定，但可由熟習此項技術者常規地實現。

【0143】 此外，在根據本發明之分裝部分之套組之情形下，術語「結合」包括兩種調配物中之一者或另一者可在投與另一組分之前、之後及/或同時投與(視情況重複投與)。當在此情形下使用時，術語「同時投與(administered simultaneously)」與「同時投與(administered at the same time as)」包括NOX抑制劑與ACE抑制劑及/或ARB之個別劑量在彼此48小時(例如，24小時)內投與。

【0144】

製備化合物及調配物

本發明之化合物可商業上獲得或可使用熟習此項技術者已知的技術製備，諸如本文中參考之揭示內容中所描述的技術。例如，司他那昔布可根據WO 2010/035221之實例62 (方案2)中所描述之程序製備，該程序之

內容(特定言之，依提供於其中之實例中所描述之程序)以引用之方式併入本文中。

【0145】 依本文所描述，醫藥調配物(包括含有超過一種依本發明之第三態樣中所描述之活性成分的調配物)可使用熟習此項技術者已知之技術製備。類似地，可使用本領域中熟習此項技術者已知之技術製備分裝部分之套組(依本文所描述)。

【0146】 根據本發明之其他態樣，提供：

- 製備依上文所描述之醫藥調配物的方法，該方法包含使依上文關於本發明之相關態樣所描述之組分(a)及(b)視情況與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合(亦即，至相同調配物中)；及

- 製備依上文所描述之分裝部分之套組的方法，該方法包含使依上文關於本發明之相關態樣所描述之組分(A)及(B)結合。

【0147】 為避免疑問，藉由使組分彼此「結合」，吾等包括依上文所描述之分裝部分之套組的組分(A)及(B)可為：

- 以單獨調配物(亦即彼此獨立)形式提供，其隨後結合在一起以在組合療法中彼此結合使用；或

- 包裝且一起呈現為用於在組合療法中彼此結合使用之「組合包裝」的單獨組分。

【0148】 當用於本文所描述之用途及方法時，本發明之化合物可具有以下優點：在艾柏症候群之治療中，與先前技術中已知之類似治療(或預防措施)相比，可對醫師及/或患者更方便、更有效、毒性更小、具有更廣之活性範圍、更有效、產生更少副作用或可具有其他有用藥理學特性。

【0149】

實例

藉由以下實例及附圖進一步說明但不限於本發明，其中：

圖1繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白含量的第一實驗之結果；

圖2繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之肌酸酐含量的第一實驗之結果；

圖3繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白/肌酸酐比率的第一實驗之結果；

圖4繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之血尿素氮(BUN)比率的第一實驗之結果；

圖5繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之胱抑素C的結果；

圖6繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單

獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白含量的第二實驗之結果；

圖7繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之肌酸酐含量的第二實驗之結果；

圖8繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠尿液中之白蛋白/肌酸酐比率的第二實驗之結果；及

圖9繪示與對照組(A組；圖中由術語「媒劑」表示)相比，分析用單獨司他那昔布(B組；圖中由術語「化合物」表示)、單獨雷米普利(C組)以及司他那昔布與雷米普利之組合(D組)處理的同型合子Col4a3 ko/ko小鼠血漿樣品中之血尿素氮(BUN)比率的第二實驗之結果。

【0150】

實例1

Col4A3 Alport小鼠模型之研究

總結

研究之目的為檢查司他那昔布，一種NOX (例如NOX1/4)抑制劑對Col4a3 ko/ko小鼠艾柏症候群小鼠模型的影響。

【0151】 重複研究且各研究在本文中稱為第一實驗及第二實驗。

【0152】 Col4a3 ko/ko靶向突變同型合子小鼠為體染色體隱性艾柏

症候群之模型(Cosgrove等人*Kidney Int.* **2007**, *71*(7), 第615-618頁)。在129/SvJ背景下飼養之動物罹患腎絲球腎炎且在約8.5週齡死亡(傑克遜實驗室(Jackson Laboratory)品系：#002908)。Gross等人*Kidney Int.* **2003**, *63*(2), 第438-446頁)報告10週之平均生存期。因為同型合子Col4a3 ko/ko小鼠反映艾柏症候群之關鍵特徵，所以此小鼠模型可用於測試潛在候選藥物。

【0153】 該研究使用40之同型合子Col4a3 ko/ko小鼠，分為4組(媒劑、司他那昔布、雷米普利及司他那昔布+雷米普利組合)，各組n=10隻動物。自4週齡開始，動物每天經口管飼用媒劑及/或化合物處理，持續4週。參考化合物雷米普利經由飲用水投與，每週製備一次，但最遲在4天後更換。另外，研究中包括一個未經任何處理之野生型對照組(Col4A3+/+)，其中n=6隻動物。

【0154】 自8週齡開始，每天根據需要監測臨床徵象及終止標準直至收集組織。

【0155】 在3個時間點(基線(4週齡)，分別在處理2及4週後的6及8週齡)收集尿液樣品。藉由ELISA評估每個處理組之8隻動物之尿液樣品中的白蛋白及肌酸酐含量。

【0156】 在研究結束時，藉由腹膜內注射戊巴比妥安(pentobarbital)使動物安樂死，且藉由心臟穿刺在EDTA塗佈管中收集末端血液。藉由離心(在室溫下3000×g，10分鐘)收集血漿且將50 μL血漿等分試樣轉移至1.5 mL試管中，在乾冰上冷凍且在-80℃下儲存。

【0157】

處理

本研究使用40隻同型合子Col4a3 ko/ko小鼠，分為4組，各組n=10隻動物。自4週齡開始，動物每天經口管飼用媒劑或化合物處理，持續4週。參考化合物雷米普利經由飲用水投與，每週製備一次，但最遲在4天後更換。另外，研究中包括一個未經任何處理之野生型對照組，其中n=6隻動物。處理組概述於下表中：

組	N	基因型	處理	劑量	頻率	處理持續時間	施加途徑
A	10	ko/ko	媒劑	-	每天	4週	經口管飼
B	10	ko/ko	化合物	60 mg/kg體重	每天	4週	經口管飼
C	10	ko/ko	雷米普利	10 mg/kg體重	任意採食	4週	經口飲用水
D	10	ko/ko	化合物+雷米普利	60 mg/kg體重 10 mg/kg體重	每天 任意採食	4週	化合物：經口管飼 雷米普利：經口飲用水
E	6	wt	未處理	N/A	N/A	N/A	N/A

【0158】

尿液取樣

藉由在處理開始前的基線以及分別在6週齡和8週齡時使用移液管直接抽取所產生之尿液自A組至D組之所有動物收集尿液樣品。倘若在固定過程中未產生尿液，則可按摩腹部。將尿液收集於Eppendorf管中，在室溫下以800×g旋轉10分鐘且將上清液轉移至新試管中且在-20℃冷凍直至使用。

【0159】

生物化學

分析在基線、6及8週齡之3個時間點自A組至D組各8隻動物(n=96)收集之尿液上清液中的肌酸酐及白蛋白含量。

【0160】

肌酸酐含量測定

分析所有動物(每組n=8、4組、3個時間點，總計n=96)之尿液樣品中之肌酸酐含量。出於該目的，使用來自Diazyme® (DZ072B)之酶分析。根據製造商方案進行分析，其中引入少量修改以用於96孔盤中且在標準盤光度計(Cytation 5，Biotek)中進行讀數。

【0161】

白蛋白含量測定

根據製造商方案，使用白蛋白小鼠ELISA套組(ab108792；Abcam)分析自每組各隻動物在3個時間點(總計n=96)收集之尿液上清液中的白蛋白含量。

【0162】 簡言之，尿液樣品在800×g下離心10分鐘且稀釋至稀釋劑N中。每孔添加50 μL白蛋白標準品或樣品且培育2小時。在洗滌步驟後，將50 μL經生物素標記之白蛋白抗體添加至各孔中且培育1小時。洗滌微量盤，隨後每孔添加50 μL鏈黴抗生物素蛋白-過氧化酶結合物且培育30分鐘。其後，再次洗滌微量盤且與每孔50 μL色素原受質一起培育15分鐘。藉由每孔添加50 μL停止溶液來停止反應。白蛋白含量藉由在添加停止溶液後立即讀取450 nm處之吸光度測定。

【0163】

血漿取樣

確認深度麻醉後，打開胸腔且用23號針藉由心臟穿刺收集血液。移除針且將血液轉移至樣品管(MiniCollect® K2EDTA (乙二胺四乙酸鉀))。必須充分倒置試管以促進EDTA之均勻分佈且防止凝血。血液樣品在室溫(22℃)下以3000×g離心10分鐘。將血漿轉移至預標記之1.5 ml LoBind Eppendorf管(50 μl等分試樣+其餘部分)，在乾冰上冷凍且儲存在-80℃

下。

【0164】

血尿素氮(BUN)比色偵測

分析在研究結束時所有動物之BUN血漿含量。出於該目的，使用來自Invitrogen™ (目錄號：EIABUN)之分析。根據製造商方案進行分析。

【0165】

小鼠胱抑素C之定量偵測

分析在研究結束時所有動物之胱抑素C血漿含量。出於該目的，使用來自Abcam® (目錄號：ab119590)之ELISA套組。根據製造商方案進行分析。

【0166】

結果

白蛋白含量

在第一及第二實驗中，對同型合子Col4a3 ko/ko小鼠之尿液中白蛋白含量之評估顯示白蛋白含量會隨時間推移而增加，且結果可見於圖1及圖6中。在4週齡(基線)時，在所有組內觀測到類似白蛋白值。雖然6週齡時之司他那昔布處理(B組)顯示白蛋白含量比媒劑處理組動物增加之趨勢，但雷米普利(C組)在第一實驗中之尿液白蛋白含量略微降低，且在第二實驗中尿液中白蛋白含量的降低程度更大。有趣的是，在兩個實驗中，雷米普利與司他那昔布之組合(D組)之白蛋白含量比媒劑處理組小鼠降低。在8週齡時，在用雷米普利及司他那昔布(D組)處理同型合子Col4a3 ko/ko小鼠後，白蛋白含量比對照小鼠(A組)顯著降低，且單獨用司他那昔布處理顯示平均白蛋白含量降低。

【0167】

肌酸酐含量

尿液中肌酸酐含量之分析顯示在第一及第二實驗兩者中所有測試時間點，各組之間無顯著差異。結果可見於圖2及圖7中。

【0168】

白蛋白/肌酸酐比率

在第一及第二實驗中，與媒劑處理組動物(A組)相比，在用司他那昔布處理後6週齡Col4a3 ko/ko小鼠(B組)之尿液中的白蛋白對肌酸酐之比率之計算顯示增加之趨勢，如圖3及圖8中詳細顯示。反之，雷米普利處理(C組)降低白蛋白對肌酸酐之比率，但在第一實驗中未達到顯著性(在第二實驗中，降幅確實達到顯著性)。組合處理(雷米普利+司他那昔布)進一步降低該比率，其中第一實驗在使用不成對t檢驗進行統計分析後達到顯著性。在8週齡時，與媒劑處理組動物相比，用單獨雷米普利(C組)或與司他那昔布組合(D組)處理之Col4a3 ko/ko小鼠中之白蛋白對肌酸酐之比率顯著降低，且單獨用司他那昔布處理亦顯示平均降低(B組)。

【0169】

血漿樣品中之BUN及胱抑素C含量

第一實驗之血漿樣品中血尿素氮(BUN)及胱抑素C之研究結果分別在圖4及圖5中繪示。第二實驗之血漿樣品中血尿素氮(BUN)之研究結果在圖9中繪示。

在第一實驗中，與單獨媒劑相比，用單獨司他那昔布、單獨雷米普利及兩者之組合處理顯示BUN及胱抑素C血漿含量之顯著降低。所有處理組之降低均類似。在第二實驗中，雷米普利及司他那昔布之組合顯示BUN顯著降低。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療艾柏症候群(Alport syndrome)。

【請求項2】

如請求項1所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為NOX4抑制劑、NOX4/1抑制劑或NOX1抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

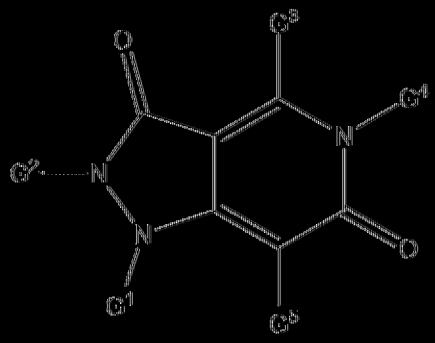
如請求項1或請求項2所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為吡唑并吡啶NOX4或NOX4/1抑制劑、吡唑啉二酮NOX4或NOX4/1抑制劑、醯胺噻唑NOX1或NOX4/1抑制劑或吲哚NOX4/1抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為2,5-二取代苯并噁唑或苯并噻唑NOX4抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為根據式(I)之NOX抑制劑：



(I)

其中：

G^1係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如胺基羰基烷基(例如，苯基乙醯胺)；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基烷基；

視情況經取代之雜環烷基烷基；

芳基烷基，諸如苯基烷基，例如苯基甲基或3-甲基苯基甲基；

經取代之芳基烷基，諸如經取代之苯基烷基，例如經取代之苯基甲基(例如4-氟苯甲基、2-氯苯甲基、4-氯苯甲基、4-甲基苯甲基或4-溴苯甲基)；

雜芳基烷基；及

經取代之雜芳基烷基，諸如經取代之吡啶烷基，例如吡啶-2-基甲基；

G^2係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基，諸如苯基(例如4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、2,5-二氟苯基或2-甲氧基苯基)；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

雜芳基，諸如苯并噻唑基或吡啶基；

經取代之雜芳基，諸如經取代之苯并噻唑基(例如1,3-苯并噻唑-2-基)或經取代之吡啶基(例如吡啶-2-基)；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；及

視情況經取代之雜環烷基烷基；

G^3係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之甲基或視情況經取代

之乙基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；及

視情況經取代之雜環烷基烷基；

G^4係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之戊基(例如異戊基)；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之烷氧基，諸如視情況經取代之甲氧基；(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之烷基芳基；

芳基烷基，諸如苯甲基或苯基乙基(例如2-苯基乙基)；

經取代之芳基烷基，諸如經取代之苯甲基(例如苯甲酸甲基)或經取代之苯基乙基(例如4-甲氧基苯基乙基)；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基，諸如視情況經取代之噻吩基烷基(諸如視情況經取代之噻吩基甲基，例如噻吩-2-基甲基)、視情況經取代之咪唑基烷基(諸如視情況經取代之咪唑基乙基，例如咪唑-4-基乙基)、視情況經取代之吲哚基烷基(諸如視情況經取代之吲哚基乙基，例如吲哚-3-基乙基)、視情況經取代之呋喃基烷基(諸如視情況經取代之呋喃基甲基，例如呋喃-2-基甲基)、視情況經取代之苯并間二氧雜環戊烯基烷基(諸如視情況經取代之苯并間二氧雜環戊烯基甲基，例如1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)或視情況經取代之吡啶基甲基(諸如吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基)；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

雜環烷基，諸如味啉基(例如，5-味啉-4-基)、哌哄基(例如，4-甲基哌哄基)或哌啶基(例如，4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)；

經取代之雜環烷基，諸如經取代之味啉基(例如5-味啉-4-基)、經取代之哌哄基(例如4-甲基哌哄基)或經取代之哌啶基(例如4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

視情況經取代之烷基雜環烷基；

雜環烷基烷基，諸如味啉基烷基(例如味啉基乙基或味啉基丙基，特定言之2-味啉-4-基-乙基或3-(味啉-4-基)丙基)，哌哄基烷基(諸如哌哄基乙基，例如2-(4-乙醯基哌哄-1-基)乙基或2-(4-己醯基哌哄-1-基)乙基)，或吡咯啶基烷基(諸如吡咯啶基丙基，例如3-(2-側氧基吡咯啶-l-基)丙基)，或四氫呋喃基烷基(諸如四氫呋喃基甲基，例如四氫呋喃-2-基甲基)；及

經取代之雜環烷基烷基，諸如經取代之味啉基烷基(例如經取代之味啉基乙基或經取代之味啉基丙基，特定言之經取代之2-味啉-4-基-乙基或經取代之3-(味啉-4-基)丙基)，經取代之哌哄基烷基(諸如經取代之哌哄基乙基，例如經取代之2-(4-乙醯基哌哄-1-基)乙基或經取代之2-(4-己醯基哌哄-1-基)乙基)，或經取代之吡咯啶基烷基(諸如經取代之吡咯啶基丙基，例如經取代之3-(2-側氧基吡咯啶-l-基)丙基)，或經取代之四氫呋喃基烷基(諸如經取代之四氫呋喃基甲基，例

如經取代之四氫呋喃-2-基甲基)；

G^5係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之烷基；

視情況經取代之烯基；

視情況經取代之炔基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之烷基芳基；

視情況經取代之芳基烷基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之烷基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烷基；

視情況經取代之烯基芳基；

視情況經取代之芳基烯基；

視情況經取代之烯基雜芳基；

視情況經取代之雜芳基烯基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷基C_3-C_8-環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8-環烷基烷基；

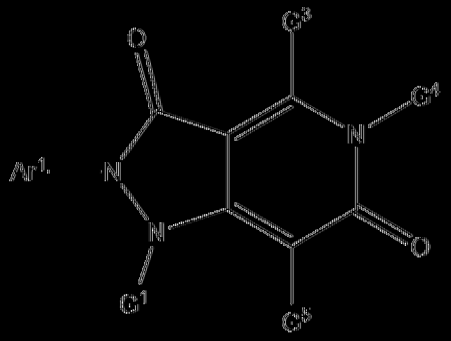
視情況經取代之烷基雜環烷基；及

視情況經取代之雜環烷基烷基；

以及其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項6]

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為根據式(II)之NOX抑制劑：



(II)

其中：

Ar^1係選自由以下組成之清單：

苯基；

經諸如氟之鹵素取代之苯基(例如其中Ar^1為2-氟苯基)；及

經諸如甲氧基之烷氧基取代之苯基

G^1及G^5為H；

G^3係選自由以下組成之清單：

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

苯基；

經鹵素、胺基、烷基胺基或烷氧基取代之苯基，例如其中該苯基為3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氟-2-氟苯基、5-氟-2-氟苯基、3-(二甲胺基)苯基、2-(二甲基胺基)苯基、3-甲基胺基苯基、3-胺基苯基或4-甲氧基苯基；

G^4係選自由以下組成之清單：

H；

C_1-C_6烷基，諸如甲基，

經取代之C_1-C_6烷基，諸如經取代之甲基，視情況其中該C_1-C_6烷基經烷氧基取代，諸如其中該經取代之C_1-C_6烷基係甲氧基乙基，例如2-甲氧基乙基；

雜芳基C_1-C_6烷基，諸如吡啶基C_1-C_6烷基(例如吡啶基甲基，特定言之吡啶基-2-基甲基、吡啶基-3-基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基甲基、2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或吡咪基C_1-C_6烷基，諸如吡咪基-2-基甲基；

經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡啶基C_1-C_6烷基(例如經取代之吡啶基甲基，特定言之經取代之吡啶基-2-基甲基、經取代之吡啶基-3-基甲基、經取代之6-甲氧基吡啶-3-基甲基、經取代之2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或經取代之吡咪基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡咪基-2-基甲基；

烷氧基C_1-C_6烷基，諸如甲氧基乙基(例如2-甲氧基乙基)；及

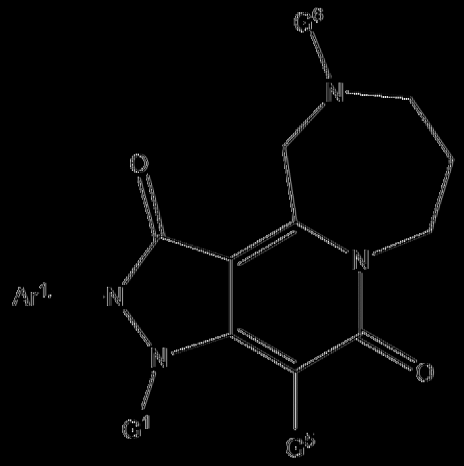
經取代之C_1-C_6烷基，諸如經取代之甲氧基乙基(例如經取代之2-甲氧基乙基)

或G^3及G^4一起形成視情況經取代之包含兩個氮原子的7員雜環烷基環，且其中該兩個氮經由視情況經取代之C_1-C_3烷基部分連接，

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為根據式(III)之NOX抑制劑：



(III)

其中：

Ar^1、G^1及G^5如請求項5或請求項6中所定義；

G^6係選自由以下組成之群：

C_1-C_6烷基；

經取代之C_1-C_6烷基；

芳基C_1-C_6烷基，諸如苯甲基；

經取代之芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之苯基C_1-C_6烷基，例如2-氟苯甲基、3-氟苯甲基、4-氟苯甲基、2-甲氧基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯甲基；

雜芳基C_1-C_6烷基，諸如吡啶基C_1-C_6烷基，例如吡啶基甲基(諸如吡啶基-2-基甲基或吡啶基-3-基甲基)或呋喃基C_1-C_6烷基，例如呋喃基甲基(諸如呋喃-3-基甲基)；

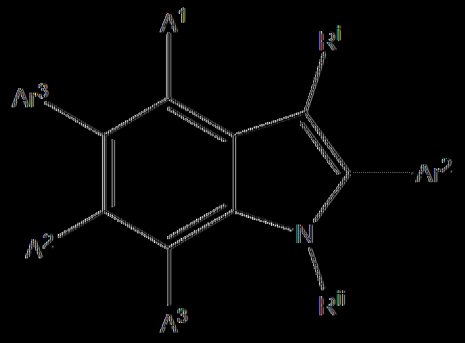
經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如經取代之吡啶基C_1-C_6烷基，例如經取代之吡啶基甲基(諸如經取代之吡啶基-2-基甲基或經取代之吡啶基-3-基甲基)或經取代之呋喃基C_1-C_6烷基，例如經取代之呋喃基甲基(諸如經取代之呋喃-3-基甲基)；

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受

之鹽。

[請求項8]

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為根據式(IV)之NOX抑制劑：



(IV)

其中：

A^1、A^2及A^3係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之胺基；

視情況經取代之羧基；及

視情況經取代之烷氧基羰基；及

R^i係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；及

視情況經取代之羧基；

R^{ii}係選自由以下組成之清單：

氫；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之鹵基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

經取代之雜環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羥基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

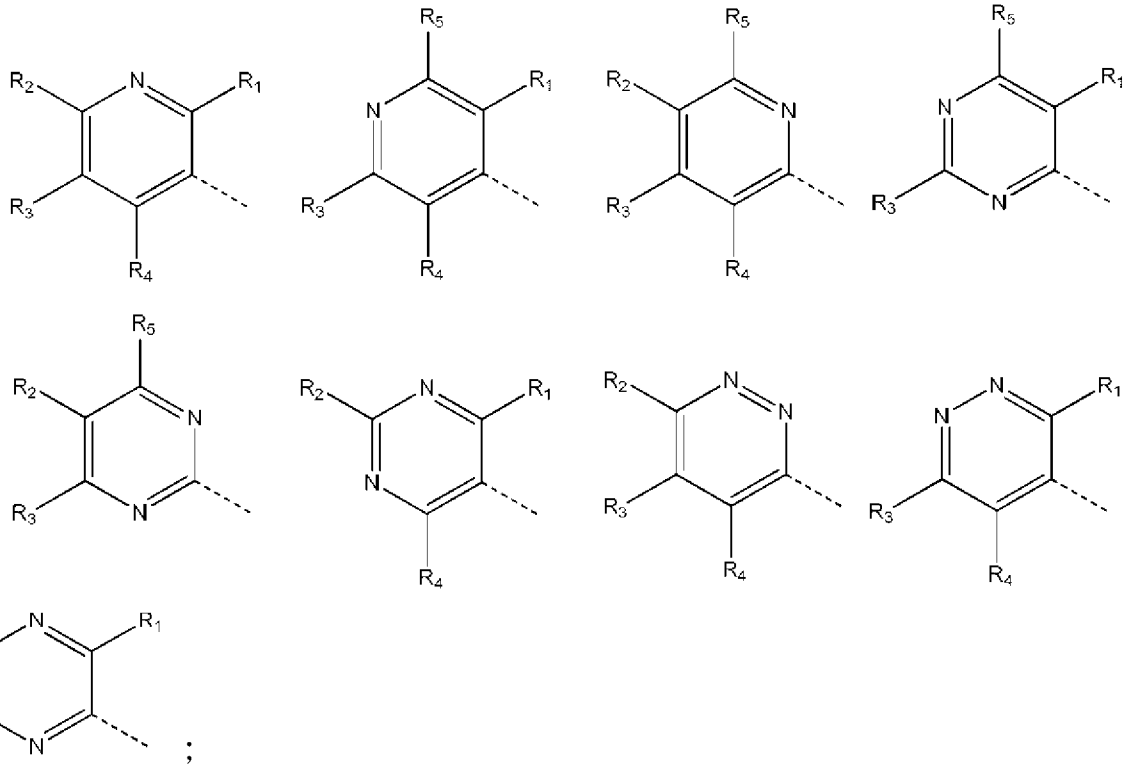
視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之鹵基C_3-C_8環烷基；

Ar^3係選自：



；

R^1及R^4係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^2係選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^3係選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

R^5係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基；

胺基；

視情況經取代之雜環烷基；

羧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

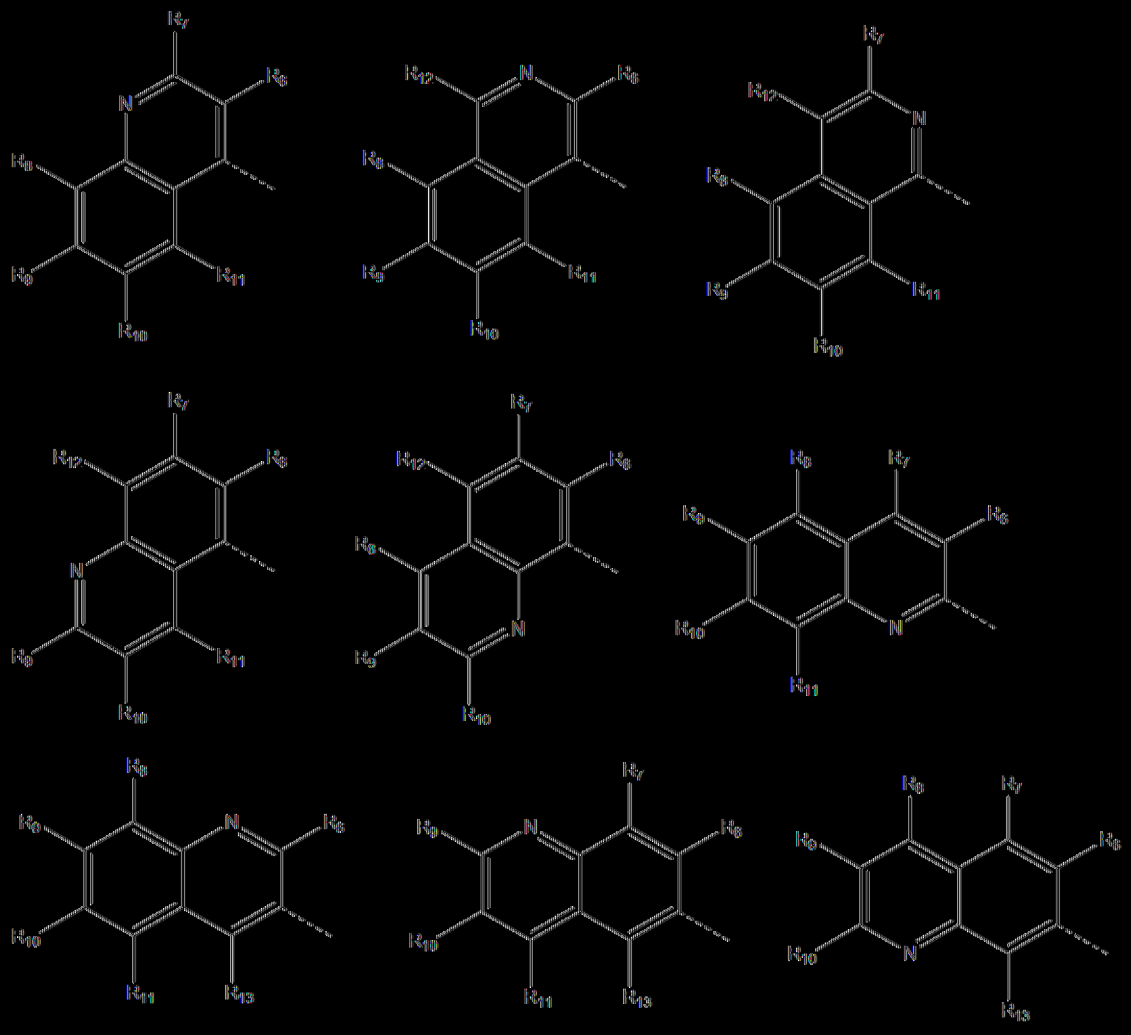
視情況經取代之胺基雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8羧基環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基，

其中當R^1、R^2、R^3及R^4中之一者不為H時，此基團中之另一者為H，或R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中之任一者可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

Ar^3亦選自視情況經取代之雙環雜芳基，特定言之選自由以下組成之群：



其中R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}各自獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

R^{14}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，

羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

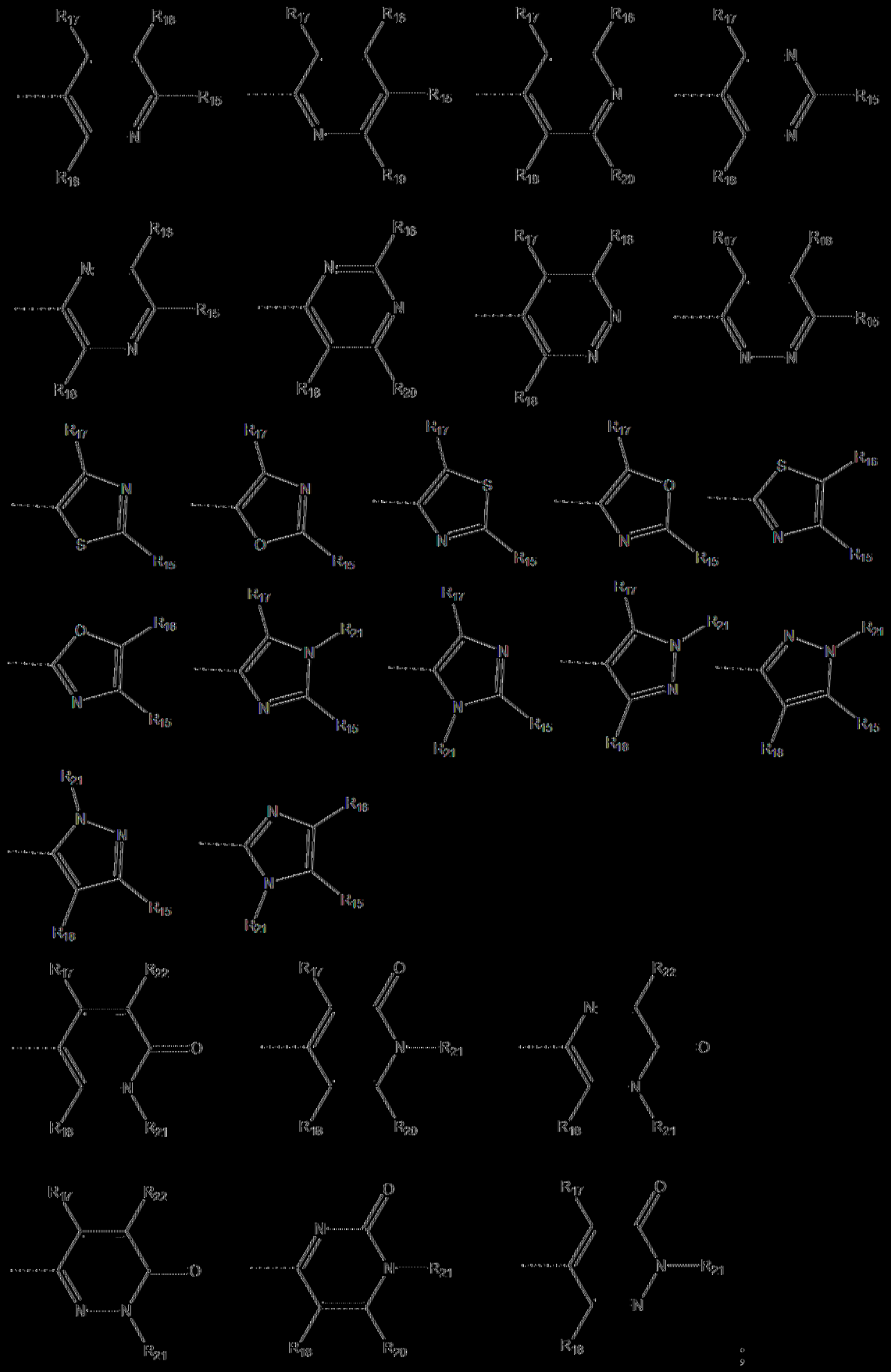
視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基，及

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

Ar^2係選自以下基團：



其中R^{15}、R^{16}及R^{19}獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烯基；

炔基；

視情況經取代之鹵烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

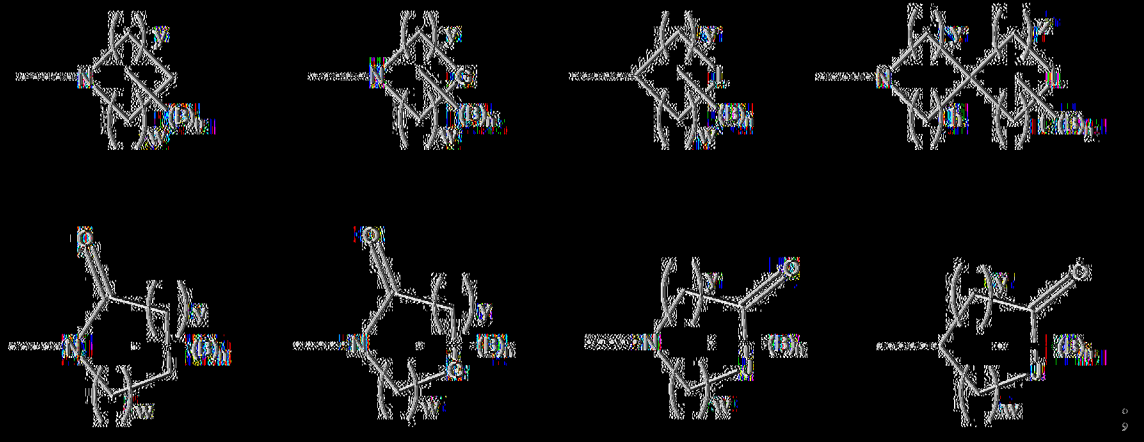
視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；及

磺醯基；或

其中R^{15}、R^{16}及R^{19}可進一步選自以下基團：



；

其中y、w、z及1獨立地為：

1至3範圍內之整數；

其中h為：

0至3範圍內之整數；

其中n為：

0至4範圍內之整數；

其中G係選自由以下組成之清單：

$N\text{-}R^{23}$；

O；

S；及

SO_2；

其中J係選自由以下組成之清單：

C(B)n；及

$N\text{-}R^{23}$；

其中L係選自由以下組成之清單：

C-(B)n；

$N\text{-}R^{23}$；

O；

S；及

SO_2；

其中R^{23}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；及

胺基磺醯基；

其中B係選自由以下組成之群：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{17}及R^{18}獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；

胺基磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{20}及R^{22}係獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

烷氧基；

胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

及視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

其中R^{21}係選自由以下組成之清單：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

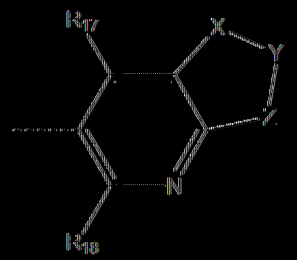
視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；及

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

其中R^{15}及R^{16}可連接在一起以形成具有下式之視情況經取代之雙環雜芳基：



其中X、Y及Z各自獨立地選自由以下組成之清單：

$C(R^{24}R^{25})$；

$CH_2C(R^{24}R^{25})$；

C(=O)；

O；及

$N\text{-}R^{26}$；

其中R^{24}及R^{25}各自獨立地選自由以下組成之清單：

氫；

鹵素；

羥基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

胺基；

羧基；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；

醯胺基；

脲基；

磺醯基；及

磺醯基胺基；

其中R^{24}及R^{25}可連接在一起以形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之雜環烷基；

其中R^{26}係選自由以下組成之群：

氫；

胺基羰基；

烷氧基羰基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之鹵基烷基；

視情況經取代之雜烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之芳基；

視情況經取代之雜芳基；

視情況經取代之C_3-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之羧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之雜芳基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之烷氧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之羧基C_3-C_8環烷基；

視情況經取代之胺基羰基C_3-C_8環烷基；及

胺基磺醯基；

其中R^{15}及R^{19}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

其中R^{15}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

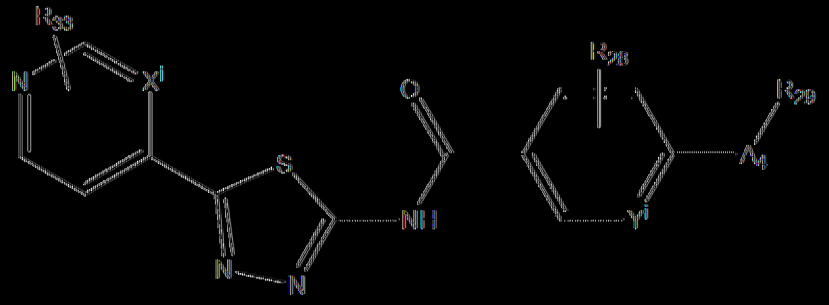
其中R^{17}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

其中R^{20}及R^{21}可連接在一起以形成視情況經取代之雙環雜芳基；

以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式及醫藥學上可接受之鹽。

[請求項9]

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為根據式(V)之NOX抑制劑：



(V)

其中：

X^1係選自由CH、CR^{27}及N組成之清單；

Y^1係選自由CH及N組成之清單；

A_4係選自由以下組成之清單：

-OCHR^{31}-；

-NR^{30}-CHR^{31}-；

$-CH_2NR^{30}-$；及

$-CH_2-O-$；

其中R^{27}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素；

及視情況經取代之C_1-C_6烷基；

其中R^{28}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素(例如氯、氟)；

視情況經取代之烷氧基，諸如視情況經取代之甲氧基(例如甲氧基、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基、哌啶-4-基甲氧基)或視情況經取代之乙氧基(例如2-(二甲胺基)乙氧基、2-羥基乙氧基、1-苯基乙氧基、2-甲氧基乙氧基)；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

視情況經取代之胺基，諸如視情況經取代之C_1-C_6烷基胺基(例如甲基胺基、((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基、((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基、二甲胺基、視情況經取代之乙基胺基，諸如2-味啉基乙基胺基或2-(二甲胺基)乙基胺基或甲氧基乙基胺基，視情況經取代之甲基胺基，諸如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基胺基或(2-羥乙基)胺基，視情況經取代之丙基胺基，諸如二甲胺基丙基胺基)；

視情況經取代之雜環烷基，諸如視情況經取代之哌咁(例如甲基哌咁-1-基)；

視情況經取代之C_1-C_6烷基雜環烷基，諸如視情況經取代之C_1-C_6烷基哌啉(例如甲基哌啉-1-基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

-O-R^{34}；及

-$NR^{35}R^{36}$；

其中R^{29}為式-$(CHR^{32})n$-A_5之基團；或

R^{29}與來自A_4之部分體CHR^{31}形成選自以下之視情況經取代之環：視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基(例如苯基或經諸如氟基之鹵素取代之苯基、經諸如甲氧基之烷氧基取代之苯基)及視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之1,3-二氫-1H-茚基(例如1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基、2,3-二氫-1H-茚-1-基)或視情況經取代之6,7-二氫-5H-環戊并吡啶基(例如6,7-二氫-5H-環戊并[*b*]吡啶-5-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或視情況經取代之1,2,3,4-四氫萘基(例如1,2,3,4-四氫萘-1-基)或視情況經取代之2,3-二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫苯并呋喃-3-基、2,3-二氫-1H-茚-1-基)或視情況經取代之噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或視情況經取代之異噁唑基(例如5-甲基異噁唑-3-基)或視情況經取代之吡唑基(例如1-甲基-1H-吡唑-3-基)或視情況經取代之咪唑基(例如1-甲基-1H-咪唑-2-基)；或

R^{29}與來自A_4之部分體NR^{30}形成選自由以下組成之清單的視情況經取代之環：視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之異吲哚啉基(例如異吲哚啉-2-基、1H-吲哚-1-基)；

其中n為0至4之整數(諸如0、1、2、3或4)；

其中R^{30}係選自H及視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之甲基；

其中A_5為選自以下之視情況經取代之環：視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基(例如甲氧基苯基、氟苯基、氯苯基)，視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之吡啶(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或視情況經取代之吡唑基(例如1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基)或視情況經取代之噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或視情況經取代之咪唑基(例如1H-咪唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基)或視情況經取代之1,2,4-三唑基(例如1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)或視情況經取代之異噁唑基(例如1-環丙基異噁唑-3-基)或視情況經取代之噁二唑基(例如5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)或視情況經取代之嘧啶基(例如嘧啶基-2-基)；

其中R^{31}係選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基(例如甲氧基甲基、3,3-二氟吡咯啶-1-基甲基、4-甲基哌啡-1-基甲基、羥甲基)或視情況經取代之乙基或視情況經取代之丙基(例如甲基、羥甲基、羥乙基、2-丙醇基、羥基異丙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基甲基(例如二甲胺基甲基、甲胺基甲基)；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷

基甲基，例如視情況經取代之吡咯啶C_1-C_6烷基(例如3,3-二氟吡咯啶-1-基甲基)或經取代之哌啡C_1-C_6烷基(例如4-甲基哌啡-1-基甲基)或雜環烷基乙基，例如視情況經取代之味啉基C_1-C_6烷基(例如味啉基甲基、味啉基乙基)或視情況經取代之吡咯啶C_1-C_6烷基(例如吡咯啶甲基、吡咯啶乙基)；

視情況經取代之胺基羰基(例如二甲胺基羰基)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基，諸如視情況經取代之環丙基；及

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如二甲胺基乙基)或視情況經取代之胺基甲基(例如二甲胺基甲基)；

其中R^{32}係選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基；

視情況經取代之胺基；

視情況經取代之C_1-C_6烷基胺基(例如二甲胺基)；及

羥基；及

其中對於各重複單元(CHR^{32})，R^{32}基團獨立地選擇；

其中R^{33}係選自由以下組成之清單：

H；

鹵素(例如氟)；及

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如甲基；

其中R^{34}係選自由以下組成之群：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基或視情況經取代之乙基(例如甲氧基乙基、2-(二甲胺基)乙基、羥乙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之雜環烷基；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷基甲基，例如視情況經取代之四氫哌喃C_1-C_6烷基(例如四氫-2H-哌喃-4-基)或視情況經取代之哌啶烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如2-(二甲胺基)乙基)；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；及

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基；

其中R^{35}及R^{36}係獨立地選自由以下組成之清單：

H；

視情況經取代之C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之甲基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)或視情況經取代之乙基(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基(例如二甲胺基乙基)或諸如視情況經取代之胺基丙基(例如二甲胺基)丙基)；

視情況經取代之雜環烷基，諸如視情況經取代之哌啶(例如1-甲基哌啶)；

視情況經取代之C_2-C_8環烷基；

視情況經取代之雜環烷基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之雜環烷基乙基，例如視情況經取代之味啉基C_1-C_6烷基(例如2-味啉基乙基)或視情況經取代之雜環烷基甲基，例如視情況經取代之四氫呋喃C_1-C_6烷基(例如四氫-2H-哌喃-4-基甲基)或哌啶C_1-C_6烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)甲基或視情況經取代之咪唑基C_1-C_6烷基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)視情況經取代之C_2-C_8環烷基C_1-C_6烷基；

視情況經取代之烷氧基；

視情況經取代之烷氧基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之烷氧基乙基(例如2-甲氧基乙基)；

視情況經取代之芳基C_1-C_6烷基；及

視情況經取代之雜芳基C_1-C_6烷基，諸如雜芳基C_1-C_6烷基甲基，例如視情況經取代之咪唑基C_1-C_6烷基(例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)，視情況經取代之胺基C_1-C_6烷基，諸如視情況經取代之胺基乙基或視情況經取代之胺基丙基(例如2-(二甲胺基)乙基、2-(二甲胺基)丙基))；以及其互變異構體、幾何異構體、光學活性形式、醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上活性衍生物。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑係選自由以下組成之群：

2-(2-氯苯基)-4-甲基-5-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮；

2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲胺基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-

3,6(2H,5H)-二酮；

4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)-5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮；

(R)-3-甲氧基-4-(2-味啉基-1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；

10-苯甲基-2-(2-氯苯基)-2,3,8,9,10,11-六氫-1H-吡唑并[4',3':3,4]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮呼-1,5(7H)-二酮；

(S)-3-甲氧基-4-(1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；

(R)-4-(2-羥基-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺；及

(R)-4-(2-(二甲胺基)-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺。

【請求項11】

如請求項8所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑係選自由以下組成之群：

5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2,5-雙(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺；

5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-氯吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-異丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

N,N-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-3-胺；

5-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚；

2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-1H-苯并[d]咪唑；

2-(2-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吲哚；

4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基噻唑；

2-(2-環丙基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-醇；

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

N,N-二甲基-5-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷；

6-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-醇；

6-氯-2-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-基)甲醇；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

N-(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲磺醯胺；

(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-基)甲醇；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-氟吡啶-2-基)味啉；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚；

6-氯-2-(6-(4-乙基哌啡-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物；

6-氯-2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-1-甲基哌啡-2-酮；

3'-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-5'H-螺[氮雜

環丁烷-3,7'-呋喃并[3,4-b]吡啶]；

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)(氧雜環丁烷-3-基)甲醇；

6-氯-2-(6-(甲氧基(氧雜環丁烷-3-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)丙-1-醇；

5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

4-(5-(7-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(4,6-二氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

4-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

6-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

4-(5-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑

6-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲唑；

N,N-二甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-胺；

5-(6-環丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-環丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

5-(5-環丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑；

7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)喹啉；

N-甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)味啉；

5-(6-氯-2-(6-味啉吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)喹啉-2-醇；

4-(5-(6-氯-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-吲唑-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氯-5-(2-甲氧基喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

4-(5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

4-(5-(異喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺；

N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺；

3-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚；

4-(2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉；

4-(2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉；

2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2,5-二(吡啶-3-基)-1H-吲哚；

2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(2-(4-甲基哌呾-1-基)吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1H-吲哚；

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(3-氟吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-異丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)味啉；

1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(2-甲氧基乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-甲基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-乙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(環丙基甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-(苯甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

7-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁呯；

1-環丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

1-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚；及

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項所使用之NOX抑制劑，其中該NOX抑制劑為2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲胺基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮。

【請求項13】

一種組合產品，其包含：

(a)　NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中該NOX抑制劑如請求項2至12中任一項所定義；及

(b)　ACE抑制劑或其醫藥學可接受之鹽，及/或ARB或其醫藥學可接受之鹽，

其用於治療艾柏症候群。

【請求項14】

如請求項13所使用之組合產品，其包含醫藥調配物，該醫藥調配物包括NOX抑制劑；ACE抑制劑及/或ARB；及醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

【請求項15】

如請求項13或請求項14所定義使用之組合產品，其中該ACE抑制劑係選自由以下組成之清單：雷米普利(ramipril)、貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)及群多普利(trandolapril)。

【請求項16】

如請求項13至15中任一項所定義使用之組合產品，其中該組合產品包含：

(a)　2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲胺基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b)　雷米普利或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項13或請求項14所使用之組合產品，其中該ARB係選自由以下組成之清單：阿齊沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、斯帕森坦(sparsentan)、依貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦

(losartan)、奧美沙坦(Olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)及纈沙坦(valsartan)。

【請求項18】

如請求項13至17中任一項所使用之組合產品，其包含含有以下組分之分裝部分之套組：

(A)　醫藥調配物，其包括NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合，視情況其中該NOX抑制劑如請求項2至12中任一項所定義；及

(B)　醫藥調配物，其包括ACE抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，及/或ARB或其醫藥學上可接受之鹽，與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合，

該等組分(A)及(B)各自以適用於與另一組分結合投與之形式提供。

【請求項19】

一種分裝部分之套組，其包含：

(I)　如請求項18所定義之組分(A)及(B)中之一者；及

(II)　指示由該組分與該兩種組分中之另一者結合使用的說明書。

【請求項20】

一種治療艾柏症候群之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與如請求項1至12中任一項所定義之NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項21】

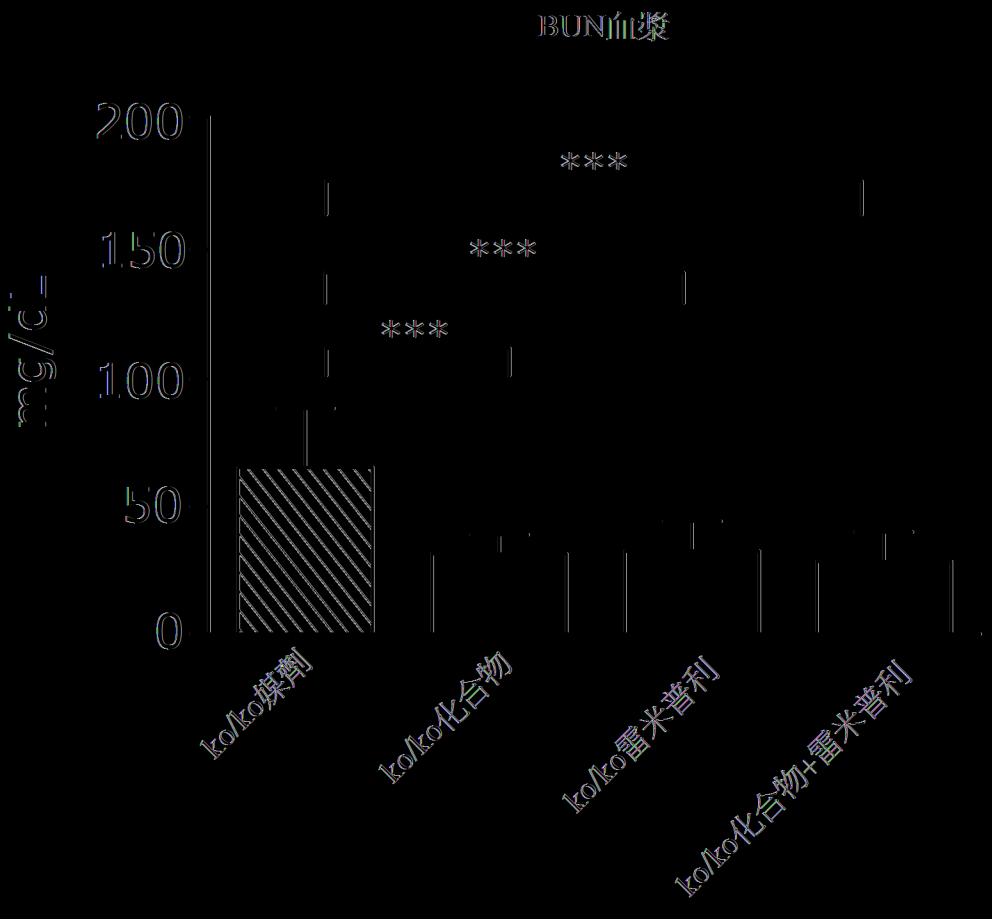
一種如請求項1至12中任一項所定義之NOX抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療艾柏症候群之藥劑。

（後切試式）

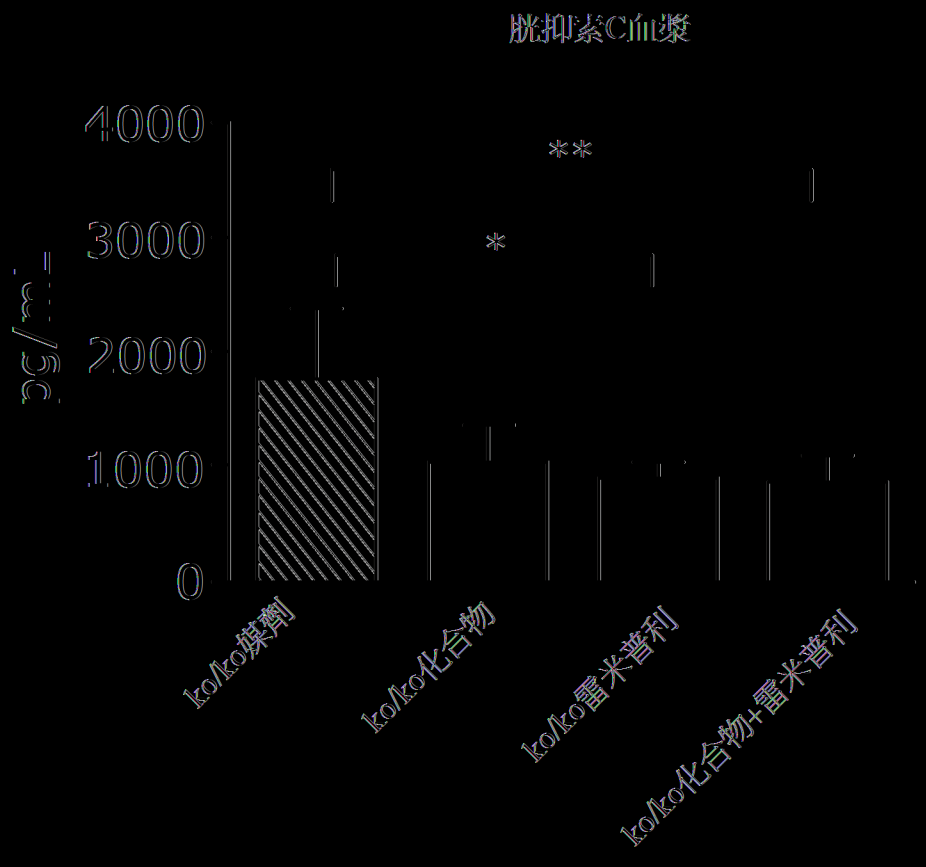
A：ふるい鉄管
B：ふるい合物
C：ふるい図米管
D：ふるい合物＝図米管
μg/ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
時間
時間
時間
時間
時間
（ふ）

圖2

A: xx/xx 構成
B: xx/xx 合物
C: xx/xx 重水素
D: xx/xx 合物+重水素
xx
xx xx xx
xx 割合
xx 割合
xx 割合


BUN血漿
mg/dL
200
150
100
50
0
***
***
***
ko/ko媒劑
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

|(圖4)|


胱抑素C血漿
4000
3000
2000
1000
0
**
*
ko/ko媒劑
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

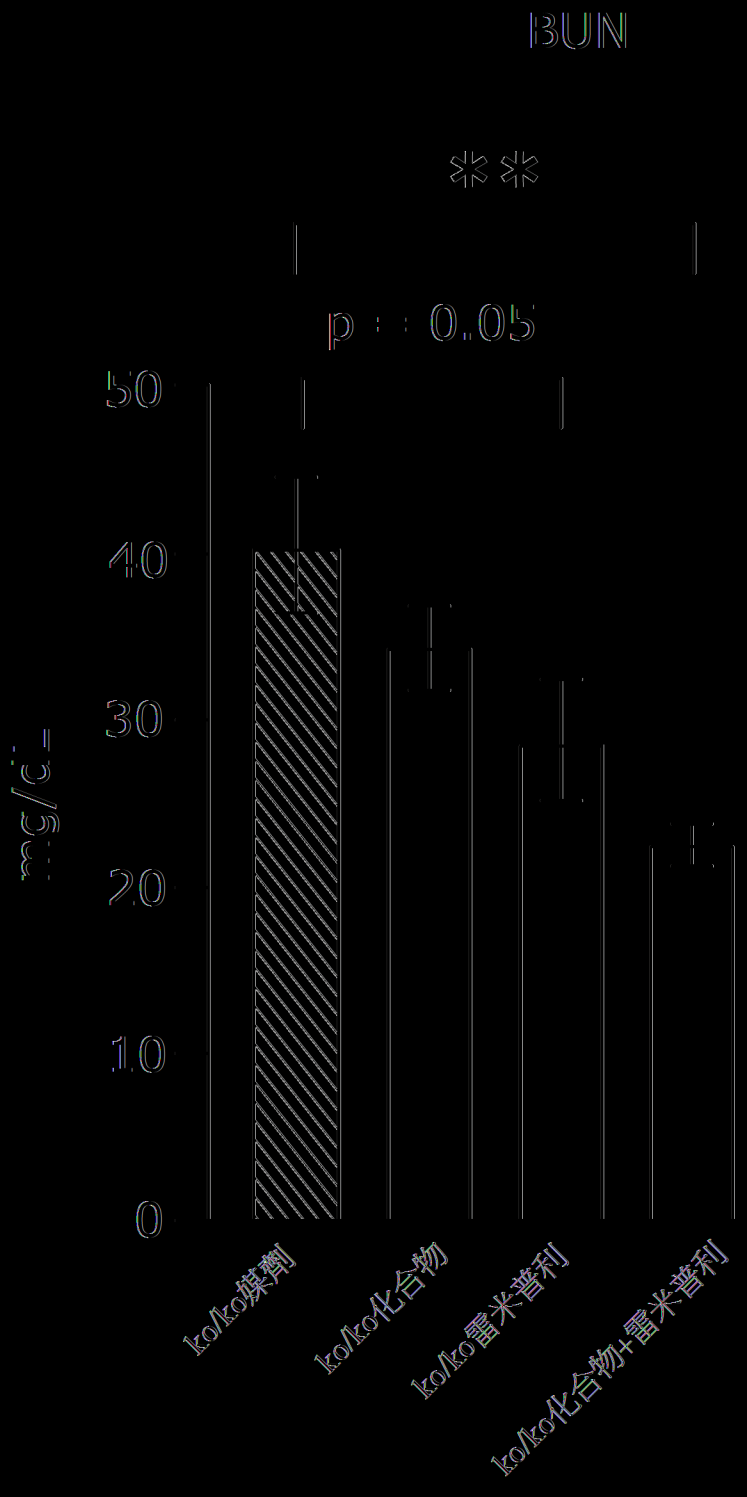
|(圖5)|

6000
4000
2000
0
μg/mL
A. ××××
B. ××××
C. ××××
D. ××××
6hd
6hd
6hd
圖(6)

A. xx公頃
B. xx公噸
C. xx百萬美元
D. xx公噸一百萬美元
mg/dl
20
15
10
5
0
X
甲
乙
丙
丁
戊
己
庚
辛
壬
癸

圖（一）

A. ㄨㄛˇ紫檀
B. ㄨㄛˇ二合物
C. ㄨㄛˇ巨米蛋
D. ㄨㄛˇ二合物－巨米蛋
單位：公噸
60
40
30
20
10
0
47
29
8
4
圖(八)


BUN
**
p = 0.05
50
40
30
20
10
0
mg/dL
ko/ko媒劑
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

圖(圖9)