



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108463224 A

(43)申请公布日 2018.08.28

(21)申请号 201680078621.9

(22)申请日 2016.12.13

(30)优先权数据

62/266,988 2015.12.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/066357 2016.12.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/106175 EN 2017.06.22

(71)申请人 铁木医药有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 K·E·卡尔森 J·荣格

M·G·卡里

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 乔雪微 刘依云

(51)Int.Cl.

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/4422(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/197(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

权利要求书19页 说明书148页

(54)发明名称

sGC刺激剂用于胃肠功能障碍治疗的应用

(57)摘要

本发明涉及包含sGC刺激剂或药学上可接受的盐,其单独或与一种或多种另外的治疗剂组合用于胃肠道括约肌障碍的治疗方法、用途、药物组合物和试剂盒。胃肠道括约肌障碍包括,但不限于,胃肠道括约肌失弛缓症,胃肠道括约肌痉挛,或胃肠道括约肌高压。

1. 一种治疗有需要的患者中治疗胃肠括约肌障碍的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述胃肠括约肌障碍是胃肠道括约肌的失弛缓症。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述胃肠括约肌障碍是胃肠道的痉挛性括约肌障碍或括约肌痉挛。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述胃肠括约肌障碍是胃肠道高压括约肌障碍。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述胃肠括约肌选自下食管括约肌(LES),幽门括约肌(幽门),回肠括约肌或瓣膜(ICV),Oddi括约肌(SO,也称格利森氏括约肌)和内肛门括约肌(IAS)。

6. 根据权利要求2所述的方法,其中所述胃肠道括约肌的失弛缓症为食管失弛缓症。

7. 根据权利要求2所述的方法,其中所述胃肠道括约肌的失弛缓症是原发性失弛缓症。

8. 如权利要求2所述的方法,其中所述胃肠道括约肌的失弛缓症是继发性失弛缓症。

9. 根据权利要求6所述的方法,其中所述失弛缓症是原发性食管失弛缓症。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中所述失弛缓症是继发性食管失弛缓症。

11. 如权利要求8或权利要求10所述的方法,其中所述失弛缓症是与查加斯病相关的继发性失弛缓症。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述失弛缓症是与食管癌相关的继发性食管失弛缓症。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述胃肠括约肌障碍选自:下食管括约肌(LES)失弛缓症,食管失弛缓症,痉挛性LES,LES高压症(HTNLES),幽门括约肌(幽门)失弛缓症,幽门痉挛,幽门高压症(hypertensive pylori),回盲部括约肌或瓣膜(ICV)失弛缓症,ICV高压症,痉挛性ICV或ICV痉挛,Oddi括约肌功能障碍(SOD),Oddi括约肌失弛缓症,Oddi括约肌痉挛或SOD痉挛,Oddi括约肌高压症(hypertensive sphincter of Oddi),内肛门括约肌(IAS)失弛缓症,IAS高压症,痉挛性IAS或IAS痉挛。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述胃肠括约肌障碍是与糖尿病、系统性硬化病、查加斯病、神经变性或神经疾病、脑、头或颈部损伤或创伤或副肿瘤综合征相关的继发性胃肠道括约肌障碍。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以单一疗法施用。

16. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中将所述sGC刺激剂或其药学上可接受的盐与治疗或预防有效量的一种或多种另外的治疗剂组合施用。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述另外的治疗剂是钙通道阻断剂。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述另外的治疗剂是硝苯地平。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述硝苯地平是舌下给药的。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中所述另外的治疗剂是肉毒杆菌毒素注射剂。

21. 根据权利要求16所述的方法,其中所述另外的治疗剂是已知上调NO-途径的化合物。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自一氧化氮、NO-供体、sGC刺激剂、sGC激活剂或PDE5抑制剂。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述另外的治疗剂是NO-供体。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述NO供体选自硝酸盐、亚硝酸盐、NONOate或亚硝基硫醇。

25. 根据权利要求22所述的方法, 其中作为sGC刺激剂的另外的治疗剂选自riociguat或vericiguat。

26. 根据权利要求22所述的方法, 其中作为sGC活化剂的所述另外的治疗剂是ataciguat或cinaciguat。

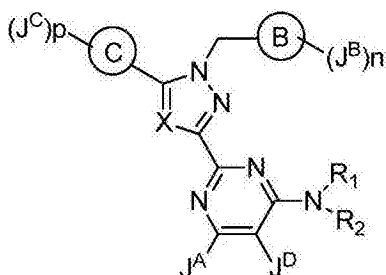
27. 根据权利要求1至26中任一项所述的方法, 其中有此需要的患者是成人。

28. 根据权利要求1至26中任一项所述的方法, 其中有需要的患者是儿童。

29. 根据权利要求16至28中任一项所述的方法, 其中所述sGC刺激剂在所述另外的治疗剂开始治疗之前、同时或之后施用。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法, 其中所述sGC刺激剂选自riociguat、neliciguat、vericiguat、BAY-41-2272、BAY 41-8543或etriciguat。

31. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法, 其中所述sGC刺激剂是式IA或其药学上可接受的盐中的一个,



式 IA

其中:

X选自N、CH、C(C₁₋₄烷基)、C(C₁₋₄卤代烷基)、CC1和CF;

环B为苯基或含有1或2个环氮原子的6元杂芳基环, 或环B是噻吩;

n为0或从1到3的整数;

每个J^B独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基团, -OR^B或C₃₋₈脂环族环; 其中每个所述C₁₋₆脂族基团和每个所述C₃₋₈脂环族基团任选被至多3个卤素取代;

每个R^B独立地选自氢, C₁₋₆脂族或C₃₋₈脂环族环; 其中每个所述R^B为C₁₋₆脂族基, 并且每个作为C₃₋₈脂环族环的所述R^B任选被至多3个卤素取代;

J^A选自氢, 卤素, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或-NR^aR^b, 其中R^a和R^b各自独立地选自氢, C₁₋₆烷基或3-6环烷基环;

J^D为氢或选自卤素, -CN, -CF₃, 甲氧基, 三氟甲氧基, 硝基, 氨基或甲基;

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环或所述5或6元杂芳基环除了与R¹和R²连接的氮原子之外任选地还含有至多3个独立地选自N, O或S的环杂原子, 并且任选地被多达5个R⁵取代; 或者

可替换地, R¹和R²各自独立地选自氢, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 5或6元杂芳基或C₁₋₆烷基-R^Y; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有至多3个独立

地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4-8元杂环基, 每个所述5或6元杂芳基和每个所述C₁₋₆烷基-R^Y的所述C₁₋₆烷基部分任选和独立地被至多5个R^{5a}取代; 条件是R¹和R²不同时为氢; 并且当X是CH, C(C₁₋₄烷基), C(C₁₋₄卤代烷基), CCl或CF之一时, R¹和R²均不是吡啶或嘧啶; 或者

可替换地, J⁰和R¹或R²中的一个可以形成5-6元杂环, 所述5-6元杂环含有至多两个选自O, N和S的杂原子并任选被至多3个氧代或-(Y)-R⁹取代;

其中Y不存在或为任选被至多6个氟取代的C₁₋₆烷基链形式的键;

每个R⁹独立地选自氢, 氟, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆环烷基环, 4-8元杂环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₆环烷基环, 每个所述4-8元杂环和每个所述5-6元杂芳族环任选被至多3个R₁₁取代;

每个R¹¹独立地选自卤素, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹², -SR¹², -COR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)SO₂R¹², -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂, -SO₂N(R¹²)COOR¹², -SO₂N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)SO₂R¹²和-N=OR¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被氟, -OH, -O(C₁₋₄烷基), 苯基或-O(C₁₋₄氟烷基)中的至多3个实例取代;

其中每个R¹⁰独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 和

其中每个R¹²独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环, 每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

R^Y选自C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₈环烷基环、每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳环任选地被至多5个R^{5c}取代;

每个R^{5c}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -COR^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6b}, -C(O)N(R^{6b})₂, -C(O)N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)OR^{6b}, -N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂N(R^{6b})₂, -SO₂N(R^{6b})COOR^{6b}, -SO₂N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -(C=O)NHOR^{6b}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原

子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述C₃₋₈环烷基环,每个所述4至7-元杂环,每个所述5或6-元杂芳环,每个所述苄基和每个所述苯基任选且独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团含有融合或桥连关系的第一环和第二环,所述第一环为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述第二环为含有至多3个选自N,O或S的环杂原子的苯环或5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6b}独立地选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;或者

与R^y的相同或不同环原子连接的两个R^{5c}与所述一个或多个环原子一起可形成C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N,O或S的杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,-C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-NR^{''}(CO)CO(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代;其中R^{''}是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5a}独立地选自卤素,-CN,C₁₋₆烷基,-OR^{6a},-SR^{6a},-COR^{6a},-OC(O)R^{6a},-C(O)OR^{6a},-C(O)N(R^{6a})₂,-C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a},-N(R^{6a})C(O)R^{6a},-N(R^{6a})C(O)OR^{6a},-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂,-N(R^{6a})₂,-SO₂R^{6a},-SO₂N(R^{6a})₂,-SO₂N(R^{6a})COOR^{6a},-SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a},-N(R^{6a})SO₂R^{6a},-(C=O)NHO^{6a},C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子,其中所述C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苄基或苯基任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,-OH,-NH₂,-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N,O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6a}独立地选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-C(O)NH₂,-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂,-C(O)NH(C₁₋₆烷基),-C(O)N(C₁₋₆卤代烷基)₂,-C(O)NH(C₁₋₆卤代烷基),C(O)N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆卤代烷基),-COO(C₁₋₆烷基),-COO(C₁₋₆卤代烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基),或氧代中的至多3个实例取代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂

原子;或者

当 R^1 或 R^2 中的一个为 C_{3-8} 环烷基环,4至8元杂环或被至多5个 R^{5a} 取代的5或6元杂芳基时, R^{5a} 的两个实例连接至相同或不同的环所述 R^1 或 R^2 的原子与所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环,产生双环体系其中所述两个环为螺环、稠合或桥连关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环任选被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,氧代, $-(CO)CO(C_{1-4}烷基)$, $-NR'(CO)CO(C_{1-4}烷基)$ 或卤素中的至多2个实例取代;其中 R' 是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^5 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHR^6$, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个所述5或6元杂芳基环或每个4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 C_{3-8} 环烷基环,每个所述4至7元杂环,每个所述5或6元杂芳基环,每个所述苄基或每个所述苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多6个实例取代;

每个 R^6 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环或4至7元杂环,5或6元杂芳基环;其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基环,每个所述4至7元杂环以及每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;或者

当连接至氮原子的 R^1 和 R^2 形成被至多5个 R^5 取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基环时,连接至所述相同或不同原子的 R^5 的两个实例与所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,所述4至6元杂环,所述苯基或所述5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧代, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}烷基)$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

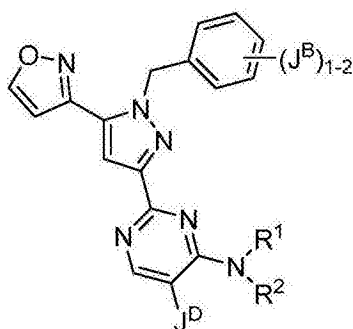
p为选自0,1或2的整数;

环C为含有至多4个选自N, O或S的环杂原子的单环5元杂芳基环;其中所述单环5元杂芳基环不是1,3,5-三嗪基环;

每个 J^c 独立地选自卤素或 C_{1-4} 脂族基团,所述 C_{1-4} 脂族基团任选和独立地被 C_{1-4} 烷氧基,

C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,-C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-NR(CO)CO(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述sGC刺激剂是式IB或其药学上可接受的盐中的一个,



式 IB

其中J^D选自氢或卤素;J^B为卤素

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环;其中所述4至8元杂环或所述5元杂芳基环含有与R¹和R²连接的氮原子,还任选地含有至多3个独立地选自N, O或S的环杂原子,并且任选地被多达5个R^{5e}取代;

每个R^{5e}独立地选自卤素,-CN,C₁₋₆烷基,-(C₁₋₄烷基)-R⁶,C₃₋₈环烷基环,C₁₋₄氰基烷基,-OR⁶,-SR⁶,-OCOR⁶,-COR⁶, (O)OR⁶,-C(O)N(R⁶)₂,-N(R⁶)C(O)R⁶,-N(R⁶)₂,-SO₂R⁶,-SO₂OH,-SO₂NHOH,COR⁶,-SO₂N(R⁶)₂,-N(R⁶)SO₂R⁶,苄基,苯基或氧代基;其中每个所述苯环和每个所述苄基任选和独立地被卤素,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄卤代烷基)中的至多3个实例取代;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,所述-(C₁₋₄烷基)-R⁶部分的每个C₁₋₄烷基部分和每个所述C₃₋₈环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代;其中,

每个R⁶独立地选自氢,C₁₋₆烷基,C₂₋₄链烯基,苯基,苄基或C₃₋₈环烷基环;其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述C₂₋₄烯基,每个所述苯基,每个所述苄基和每个所述C₃₋₈环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代;

与由R¹,R²和与R¹和R²连接的氮形成的环的相同或不同原子连接的所述R^{5e}的两个实例,与所述一个或多个原子一起,可任选形成C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多三个独立地选自N,O或S的环杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-C(O)NH₂,-NR(CO)O(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或C₁₋₂烷基;

可替代地,R¹和R²各自独立地选自氢,C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基环,4至10-元杂环,5或6-元杂芳基,苯基或C₁₋₆烷基-R^Y;其中所述4至10-元杂环和所述5或6-元杂芳基环中的每一个含有至多3个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中所述C₁₋₆烷基,每个所述C₁₋₆烷基-R^Y部分的每个所述C₁₋₆烷基部分,每个所述C₃₋₈环烷基环,每个所述4至10元杂环基团,每个所述5或6元杂芳基,每个所述苯基任选和独立地被至多5个R^{5f}取代;条件是R¹或R²都不是吡啶或噻

啖；

R^Y 选自 C_{3-8} 环烷基环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳族环含有1至4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6元杂芳基环任选地被至多5个 R^{5g} 取代;

每个 R^{5f} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-4}烷基)-R^{6a}$, C_{7-12} 芳烷基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-OCOR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})COR^{6a}$, 苯基或氧代基团; 其中每个所述苯基任选和独立地被卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 中的至多3个实例取代; 并且其中每个所述 C_{7-12} 芳烷基, 每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 $-(C_{1-4}烷基)-R^{6a}$ 的每个所述 C_{1-4} 烷基部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选地和独立地被三个卤素实例取代;

每个 R^{6a} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, 苯基, 苄基或 C_{3-8} 环烷基环; 其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{2-4} 烯基, 每个所述苯基, 每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

当 R^1 或 R^2 中的一个为 C_{3-8} 环烷基环, 或被至多5个 R^{5f} 取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基时, 连接至所述 R^1 或 R^2 的相同或不同的环原子的 R^{5f} 的两个实例, 与所述一个或多个原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环, 产生双环系统, 其中两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环任选被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 氧代, $-(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-NR'(CO)O(C_{1-4}烷基)$ 或卤素中的至多2个实例取代; 其中 R' 是氢或 C_{1-2} 烷基;

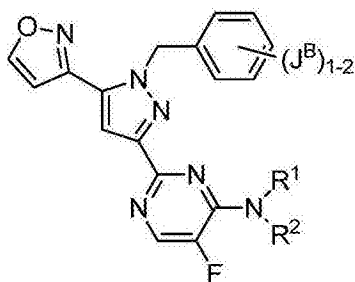
每个 R^{5g} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-4}烷基)-R^{6b}$, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-OCOR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$, 苯基或氧代基; 其中每个所述苯基和每个所述苄基任选和独立地被卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 中的至多3个实例取代; 并且其中每个所述 $(C_{1-4}烷基)-R^{6b}$ 部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基的每个所述 C_{1-6} 烷基, C_{1-4} 烷基部分任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

每个 R^{6b} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, 苯基, 苄基或 C_{3-8} 环烷基环; 其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{2-4} 烯基, 每个所述苯基, 每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选和独立地被至多3个卤素取代;

或者, 连接于 R^Y 的相同或不同环原子的两个 R^{5g} 与所述一个或多个环原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, 氧代, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR''(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代; 和

R'' 是氢或 C_{1-2} 烷基。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述sGC刺激剂是式IC或其药学上可接受的盐中的一个,



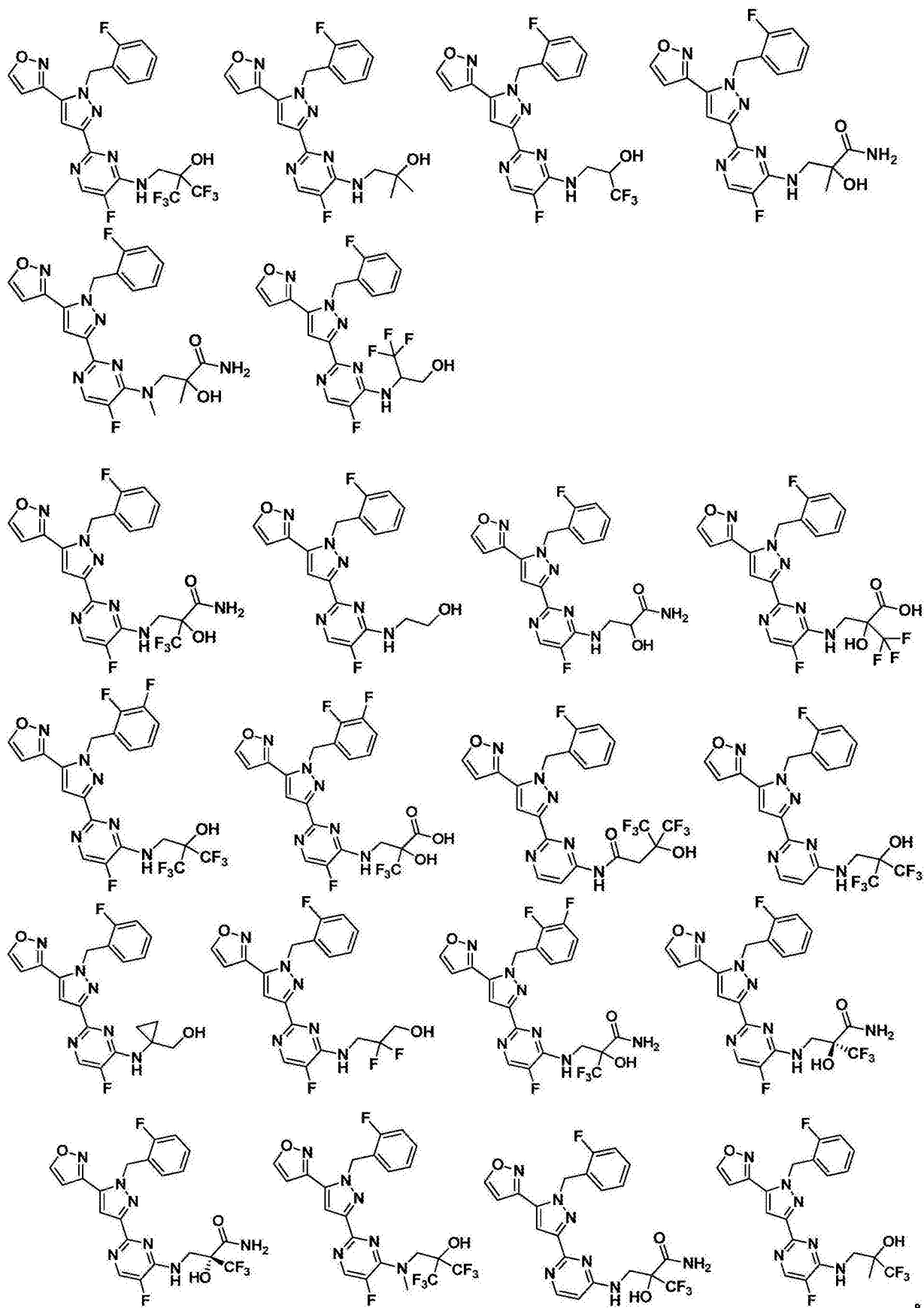
式 IC

其中J^B是卤素;

R¹是氢或C₁₋₆烷基;

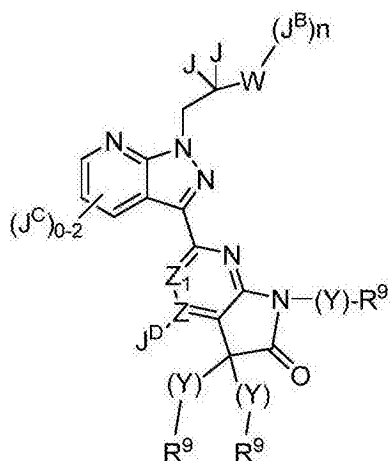
R²是任选地和独立地被最多3个R^{5a}的实例取代的C₁₋₆烷基。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述sGC刺激剂选自一种如下所示的化合物, 或其药学上可接受的盐:



35. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述sGC刺激剂选自表X,XX,XXX,IV,XIV,IZA,IZB或IZC中任一表中所述的一种或其药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法, 其中所述sGC刺激剂是式XZ的化合物或其药学上可接受的盐:



式 XZ

其中,

W为以下二者之一

i) 不存在, 并且 J^B 直接连接到带有两个J基团的碳原子; 各J独立地选自氢或甲基, n为1且 J^B 为任选被2至9个氟取代的 C_{2-7} 烷基链; 其中任选地, 所述 C_{2-7} 烷基链的一个 $-CH_2-$ 单元可以被-O-或-S-代替; 或者

ii) 环B, 选自苯基, 含有1或2个独立地选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环, C_{3-7} 环烷基环, 和含有至多3个独立地选自O、N或S的杂原子的4至7元杂环化合物;

其中, 当W为环B时

每个J是氢;

n是0或选自1或2或3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 脂族基团, $-OR^B$ 或 C_{3-8} 脂环族基团; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团和每个所述 C_{3-8} 脂环族基团任选和独立地被至多3个 R^3 取代;

每个 R^B 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 脂环族基团; 其中每个所述 R^B 为 C_{1-6} 脂族基, 每个所述 R^B 为 C_{3-8} 脂环族环任选和独立地被至多3个 R^{3a} 基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$;

每个 R^{3a} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$;

环D中的 Z^1 选自CH或N; Z选自C或N; 其中如果 Z^1 是CH, 那么Z必须是C; 如果 Z^1 是N, 则Z可以是C或N;

每个 J^D 独立地选自 J^A , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-N(R^D)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, $-N(R^D)SO_2NHR^D$, $-N(R^D)SO_2NHC(O)OR^D$, $-N(R^D)SO_2NHC(O)R^D$, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族基)-R^D$, C_{3-8} 脂环族环, 6-10元芳基环, 4至8元杂环或5至10元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立地选自O、N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, 所述 $-(C_{1-6}脂族基)-R^D$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述6至10元芳环, 每个所述4至8元杂环, 以及每个所述5至10元杂芳基

环任选且独立地被至多5个 R^{5d} 实例取代；

J^A 选自氮,氢,卤素,氧代,甲基,羟基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基或 $-NR^aR^b$ 上的孤对电子(lone pair);其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢, C_{1-6} 烷基或3-6环烷基环;或其中 R^a 和 R^b 与它们都连接的氮原子一起形成4-8元杂环或任选含有最多两个选自N,O和S的其他杂原子的5元杂芳基环;其中所述4-8元杂环和5-元杂芳基环各自任选和独立地被至多6个氟取代;

每个 R^D 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族基)-R^f$, C_{3-8} 脂环族环,4至10-元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至10元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族)-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分,每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至10-元杂环,每个所述苯基并且每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5a} 取代;其中当任何 R^D 是 C_{1-6} 脂族基团或 $-(C_{1-6}脂族基)-R^f$ 基团之一时,形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-CH_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-N(R^d)-$, $-CO-$ 或 $-O-$ 的一个基团替代;

每个 R^d 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族基)-R^f$, C_{3-8} 脂环族环,4至8元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族)-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分,每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至8元杂环,每个所述苯基并且每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5b} 取代;其中当任何 R^d 为 C_{1-6} 脂族或 $-(C_{1-6}脂族)-R^f$ 基团之一时,形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-CH_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-N(R^{dd})-$, $-CO-$ 或 $-O-$ 的一个基团替代;

每个 R^{dd} 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族基)-R^f$, C_{3-8} 脂环族环,4至8元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}脂族)-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分,每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至8元杂环,每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5b} 取代;

每个 R^f 独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{3-8} 脂环族环,4至10元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至10-元杂环和每个所述5至6-元杂芳基环含有1至4个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至10-元杂环,每个所述苯基和每个所述5至6-元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5c} 取代;

当 J^D 为 $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$ 或 $-SO_2N(R^D)_2$ 时,两个 R^D 基团与连接至两个 R^D 基团的氮原子一起可以形成4至8元杂环或5元杂芳基环;其中除了两个 R^D 基团所连接的氮原子之外,每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多3个独立选自N,O或S的另外的杂原子;并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代;

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)R^D$ 时, RD 基团连同与 RD 基团连接的碳原子连同与 Rd 基团连接的氮原子和与 R^d 基团可形成4至8元杂环,5元杂环或5元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环除了连接有所述 R^d 基团的氮原子之外还任选含有至多2个独立地选自N,O或S的另外的杂原子;并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代;当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 时, R^D 基团与连接至 R^D 基团的氧原子一起与 $-N(R^d)C(O)-$ 基团的 $-C(O)-$ 部分的碳原子,与连接至 R^d 基团的氮原子,以及与所述 R^d 基团,可以

形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子, 并且任选和独立地被至多5个R⁵取代;

当J^D为-N(R^d)C(O)N(R^D)₂时, 与氮原子连接的一个R^D基团与所述氮原子一起连接, 且与R^d基团和所述R^d基团连接的N原子可以是形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子, 并且任选和独立地被至多5个R⁵取代;

当J^D为-N(R^d)SO₂R^D时, R^D基团连同与R^D基团连接的硫原子连同氮原子与R^d基团连接, 并与所述R^d基团结合形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子, 并且任选和独立地被至多5个R⁵取代;

每个R⁵独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)N(R⁶)SO₂R⁶, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)COOR⁶, -SO₂N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)SO₂R⁶, -(C=O)NHOR⁶, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团;其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;并且其中所述C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环的C₁₋₆烷基部分, 苄基或苯基任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个取代;

与J^D的相同或不同原子连接的两个R⁵与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧代, C₁₋₄C(O)O(C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -N^R(CO)O(C₁₋₄烷基), -CONH₂, -OH或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5a}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)OR^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N(R^{6a})₂, -SO₂N(R^{6a})COOR^{6a}, -SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -(C=O)NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)R^{6a}部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷

基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{5b}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC (O) R^{6a}, -C (O) OR^{6a}, -C (O) N (R^{6a})₂, -C (O) N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) OR^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) N (R^{6a})₂, -N (R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N (R^{6a})₂, -SO₂N (R^{6a}) COOR^{6a}, -SO₂N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, - (C=O) NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多6个实例取代;

连接到R^d或R^d的相同或不同原子的R^{5a}的两个实例或R^{5b}的两个实例, 分别与它们所连接的所述一个或多个原子一起, 可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环产生双环体系, 其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系; 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄ (O) O (C₁₋₄烷基), -C (O) OH, -C (O) NH₂, -NR (CO) O (C₁₋₄烷基), -OH或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5c}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) -R^{6b}, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -COR^{6b}, -OC (O) R^{6b}, -C (O) OR^{6b}, -C (O) N (R^{6b})₂, -C (O) N (R^{6b}) SO₂R^{6b}, -N (R^{6b}) C (O) R^{6b}, -N (R^{6b}) C (O) OR^{6b}, -N (R^{6b}) C (O) N (R^{6b})₂, -N (R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N (R^{6b})₂, -SO₂N (R^{6b}) COOR^{6b}, -SO₂N (R^{6b}) C (O) R^{6b}, -N (R^{6b}) SO₂R^{6b}, - (C=O) NHOR^{6b}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环组; 其中所述5或6元杂芳基环和所述4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆烷基, 所述- (C₁₋₆烷基) -R^{6b}部分中的C₁₋₆烷基部分, 所述C₃₋₈环烷基环中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个, 所述5或6元杂芳基环, 每个所述苄基和每个所述苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团含有融合或桥连关系的第一环和第二环, 所述第一环为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述第二环为含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的苯环或5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多6个实例取代;

连接至R^f的相同或不同原子的R^{5c}的两个实例与所连接的所述原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系; 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个

独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄C(O)O(C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -CONH₂, -NR(CO)O(C₁₋₄烷基), -OH或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5d}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂OH, -SO₂NHOH, -SO₂N(R⁶)COR⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, C₇₋₁₂芳烷基, C₃₋₈环烷基环, 7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或氧代基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶部分的C₁₋₆烷基部分, C₇₋₁₂芳烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(卤代烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

与J^d的相同或不同原子连接的两个R^{5d}与它们所连接的J^d的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环产生双环体系, 其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系; 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧代, C(O)O(C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -NR(CO)O(C₁₋₄烷基), -C(O)NH₂, -OH或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R⁶独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多1个实例取代, 其中所述5或6元杂芳环或4至7元杂环各自含有独立地选自N, O和S至多4个环杂原子;

每个R^{6a}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)N(C₁₋₆烷基)₂, -C(O)NH(C₁₋₆烷基), -C(O)N(C₁₋₆卤代烷基)₂, -C(O)NH(C₁₋₆卤代烷基), C(O)N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆卤代烷基), -COO(C₁₋₆烷基), -COO(C₁₋₆卤代烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多1个实例取代; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

每个R^{6b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多1个实例取代, 其中所述5或6元杂芳环或4至7元杂环各自含有至多4个环杂原子独立地选自N, O和S;

与R⁵或R^{5d}中的相同氮原子连接的两个R⁶分别与R⁵或R^{5d}中的所述氮原子一起可以形成5

至8元杂环或5元杂芳基环;其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

与 R^{5a} 或 R^{5b} 的氮原子连接的两个 R^{6a} 与所述氮一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环;其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;Y不存在或为 C_{1-6} 烷基链, 任选被至多6个氟取代;并且其中在作为 C_{1-6} 烷基链的所述Y中, 该烷基链的至多3个亚甲基单元可以被选自 $-O-$, $-C(O)-$ 或 $-N(Y^1-R^{90})-$ 的基团代替, 其中

Y^1 不存在或为 C_{1-6} 烷基链, 任选被至多6个氟取代;并且:

当 Y^1 不存在时, 每个 R^{90} 独立地选自氢, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4-8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5-6元杂芳基环任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;

当 Y^1 存在时, 每个 R^{90} 独立地选自氢, 卤素, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4-8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5-6元杂芳基环任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;

每个 R^9 独立地选自氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6元杂芳基环各自任选且独立地被最多3个 R^{11} 实例取代;

每个 R^{10} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述 $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$ 部分的 C_{1-6} 烷基部分, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个 R^{11a} 的实例取代;

每个 R^{13} 独立地选自苯基, 苄基, C_{3-6} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;并且其中每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11} 独立地选自卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ 或 $-N(R^{12})SO_2R^{12}$;其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;

每个 R^{11a} 独立地选自卤素,氧代, C_{1-6} 烷基, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{12}$;其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;

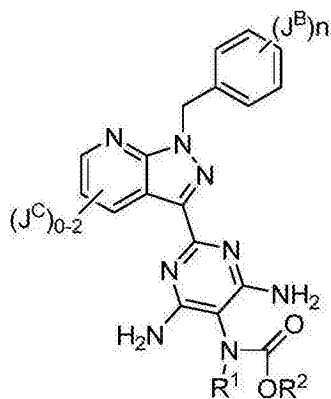
每个 R^{11b} 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基,氧代, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{12}$;其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;

每个 R^{12} 选自氢, C_{1-6} 烷基,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} (氟烷基), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(C_{1-4}\text{氟烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;

每个 R^{121} 选自氢, C_{1-6} 烷基,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} (氟烷基), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(C_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(C_{1-4}\text{氟烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;以及

每个 J^c 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。

37. 根据权利要求1至29中的任一项所述的方法,其中所述sGC刺激剂是式XY的化合物或其药学上可接受的盐:



式 XY

其中,

n 为0或从1到3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 脂族基团, $-\text{OR}^B$ 或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团和每个所述 C_{3-8} 脂环族基团任选地被至多3个卤素取代;

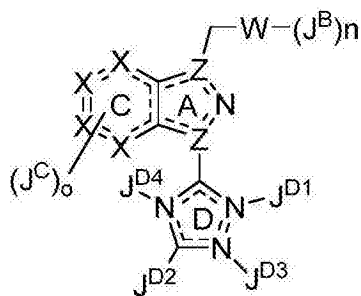
每个 R^B 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个为 C_{1-6} 脂族基的所述 R^B 和每个为 C_{3-8} 脂环族环的所述 R^B 任选地被至多3个卤素取代;

每个 J^c ,如果存在,独立地选自卤素;

R^1 是氢或 C_{1-6} 烷基;和

R^2 是 C_{1-6} 烷基。

38. 根据权利要求1至29中的任一项所述的方法, 其中所述sGC刺激剂是式IZ的化合物或其药学上可接受的盐,



式 IZ

其中:

环A和C构成该分子的核心; 环A和D是杂芳基环; 环C可以是苯基或杂芳基环; 在这些环中的每个键是单键或者双键取决于取代基, 以使每个所述环具有芳香性;

环A上的Z的一个实例是N, Z的另一实例为C;

环C上的X的每个实例独立地选自C或N; 其中X的0, 1个或2个实例可以同时是N;

o 为选自2, 3或4的整数;

每个 J^C 是独立地选自氢, 卤素, $-CN$, C_{1-4} 脂族基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基的碳原子上的取代基; W 是以下二者之一:

i) 不存在, 并且 J^B 直接连接到与核心连接的亚甲基; n 是1; J^B 是任选被至多9个氟取代的 C_{1-7} 烷基链; 或者

ii) 环B, 选自苯基、或者5或6元杂芳基环, 其含有1或2个独立地选自N、O或S的环杂原子; 其中, 当 W 是环B时, n 是0或选自1、2或3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 脂族基团, $-OR^B$ 或 C_{3-8} 脂环族环; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基和每个所述 C_{3-8} 脂环族环任选和独立地被至多3个 R^3 取代;

每个 R^B 独立地选自甲基, 丙基, 丁基, 异丙基, 异丁基或 C_{3-8} 脂环族环; 其中每个所述 R^B 任选和独立地被至多3个 R^{3a} 取代;

每个 R^3 和每个 R^{3a} 分别独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O$ (C_{1-4} 烷基) 或 $-O$ (C_{1-4} 卤代烷基);

J^{D1} 和 J^{D4} 独立地选自它们所连接的氮原子上的孤对电子或氢, 其中 J^{D1} 和 J^{D4} 不同时为氢或两者同时为孤对电子;

J^{D3} 或者是它所连接的氮原子上的孤对电子, 氢或者选自 $-C(O)R^D$, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^D$, C_{3-8} 脂环族环, 苯基环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环和所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 脂族基团, $-(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^D$ 部分, 所述 C_{3-8} 脂环族环, 所述4-8元杂环和所述5或6元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代; 并且其中所述苯环任选和独立地被至多5个 R^{5a} 取代;

J^{D1} 和 J^{D3} 不能同时为氢;

J^{D2} 是氢或选自卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{D1}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-N(R^D)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, C_{1-6} 脂族基, $(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^D$, C_{3-8} 脂环族环,

苯环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环和所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中所述C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆脂族)-R^D部分, 所述C₃₋₈脂环族环, 所述4-8元杂环和所述5或6元杂芳基的所述C₁₋₆脂族部分环任选且独立地被至多5个R⁵的实例取代; 并且其中所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R^D独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆脂族基)-R^f, C₃₋₈脂环族环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆脂族)-R^f部分的每个所述C₁₋₆脂族部分, 每个所述C₃₋₈脂环族环, 每个所述4至8元杂环和每个所述5个至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵取代; 并且其中每个所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

R^{D1}选自C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆脂族基)-R^f, C₃₋₈脂环族基, 4至8元杂环基, 苯基环或5至6元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环和所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中所述C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆脂族)-R^f部分的所述C₁₋₆脂族部分, 所述C₃₋₈脂环族环, 所述4至8元杂环和所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵的实例取代; 其中所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R^f独立地选自C₃₋₈脂环族环, 4至8元杂环, 苯环或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₈脂环族环, 每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵取代; 并且其中每个所述苯基任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R⁵独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶, -OR⁶, -COR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基或氧代基; 其中如果R⁵的两个实例是氧代和-OH或氧代和-OR⁶, 则它们不是同一碳原子上的取代基; 其中所述5或6元杂芳基环或4至8元杂环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶部分的每个所述C₁₋₆烷基部分, 所述C₃₋₈环烷基环, 所述5或6元杂芳基环各自并且各自表示4至8元杂环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -CONH₂, -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果R⁵上的取代基的两个实例是a) 氧代和-OH或b) 氧代和-O(C₁₋₄烷基)或c) 氧代和-O(C₁₋₄卤代烷基), 则它们不是同一取代基碳原子; 其中每个所述苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -CONH₂, -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)中的至多3个实例取代;

每个R^{5a}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶, -OR^{6a}, -COR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)OR⁶, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基或氧代基; 其中所述5或6元杂芳基环和所述4至8元杂环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆脂族基, -(C₁₋₆烷基)-R⁶部分的每个所述C₁₋₆烷基部分, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -CONH₂, -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果在R^{5a}上的取代基的两个实例是a) 氧代和-OH或b) 氧代和-O(C₁₋₄烷基)或c) 氧代和-O(C₁₋₄卤代烷基), 它们不是同一个碳原子上的取代基; 并且其中每个所述苄基和每个所述苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -

CONH₂, -O (C₁₋₄烷基) 或 -O (C₁₋₄卤代烷基) 中的至多3个实例取代;

每个R⁶独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至8元杂环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 其中所述C₁₋₆脂族基, 所述C₃₋₈环烷基环中的每一个, 所述4至8元杂环中的每一个以及所述5或6元杂芳基环中的每一个任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基-OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -C (O) NH₂, -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果R⁶上的取代基的两个实例是a) 氧代和-OH或b) 氧代和-O (C₁₋₄烷基) 或c) 氧代和-O (C₁₋₄卤代烷基), 则它们不是同一碳原子上的取代基; 其中每个所述苯基和每个所述苄基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -C (O) NH₂, -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代;

每个R^{6a}独立地选自C₁₋₆脂族基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至8元杂环含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 其中每个所述C₁₋₆脂族基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至8元杂环以及每个所述5或6元杂芳基环任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -C (O) NH₂, -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果两个R^{6a}的实例是a) 氧代和-OH或b) 氧代和-O (C₁₋₄烷基) 或c) 氧代和-O (C₁₋₄卤代烷基), 它们不是同一碳原子上的取代基; 其中所述苯甲基和所述苄基中的每一个任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -C (O) NH₂, -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代;

可替代地, J^{D2}和J^{D3}与它们所连接的原子一起形成5或6元杂芳基环或5至8元杂环; 其中所述杂芳基环或杂环含有1至3个独立地选自N, O或S的杂原子, 包括与J^{D3}连接的N; 其中所述杂环或杂芳基环可以被至多三个J^E取代; 和

J^E选自卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基或氧代。

39. 一种包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物, 用于在有需要的患者中治疗胃肠括约肌障碍。

40. 一种包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物和一种或多种另外的治疗剂, 用于在有需要的患者中治疗胃肠括约肌障碍。

sGC刺激剂用于胃肠功能障碍治疗的应用

交叉引用相关申请

[0100] 本申请要求2015年12月14日提交的美国临时申请62/266988的优先权,其全部公开内容通过引用的方式并入本文中。

技术领域

[0101] 本公开内容涉及单独或与一种或多种另外的治疗剂组合使用的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂及其药学上可接受的盐用于治疗胃肠括约肌功能障碍或疾病的方法,所述胃肠道括约肌功能障碍或疾病诸如胃肠道括约肌失弛缓症,胃肠道括约肌高压症和胃肠道的痉挛性括约肌障碍。

背景技术

胃肠道括约肌功能障碍

[0102] 所述的胃肠道通常划分为几个部分:口腔、咽喉、食道、胃、小肠和大肠。这些部分通过被称为括约肌的特殊肌肉彼此分开,所述括约肌通常保持紧闭,并调节食物从一部分到另一部分的运动,并且从嘴到肛门大多是单向的。

[0103] 人体在不同的身体系统中含有超过60种括约肌。胃肠道含有几种重要的括约肌:上下食道括约肌(分别为UES和LES),幽门括约肌或幽门(位于胃的下端),回肠括约肌或小肠的最后部分(回肠)和大肠的交界处的瓣膜,其作用是限制结肠内容物回流回到回肠,Oddi括约肌(也称为格利森氏括约肌),控制肝脏、胰腺和胆囊的分泌物进入十二指肠,在肛门处,存在两种括约肌,其控制粪便从身体的排出(肛门内括约肌和肛门外括约肌)。肛门内括约肌的控制是不自主的,外括约肌的控制是自主的。

[0104] 失弛缓症是指圆形平滑肌纤维松弛失败,其可导致括约肌保持闭合并且在需要时不能打开,并且经常导致肌肉收缩上方的结构变宽。胃肠道括约肌萎缩的特点是括约肌压力测量值极高。

[0105] 当其吞咽后其静息压(例如,通过测压法测量)高于正常但不如失弛缓症中高时,其被认为是高压的。括约肌仍然部分打开,因此相关症状不太严重。

[0106] 例如,在食管失弛缓症或简单失弛缓症中,下咽食道括约肌(LES)在湿吞咽时不能松弛(观察到<75%的松弛)并且通过测压获得的值高于100mmHg(低于26毫米汞柱被认为是正常的)。在26mmHg和100mmHg之间的值落入LES高压症(HTLES)。HTLES通常由静止测压时呼吸反转点测得的静息压大于26mmHg(正常值的百分之九十五)来定义。HTLES患者最常见的症状是返流(75%),胃灼热(71%),吞咽困难(71%)和胸痛(49%)。最常见的主要症状是烧心和吞咽困难。

[0107] 痉挛性括约肌是能够放松到正常程度的痉挛性括约肌,但它可以在错误的时间或保持错误的持续时间(导致痉挛)。痉挛性括约肌通常会发炎,导致疼痛。痉挛性括约肌也可能使胃肠内容物泄漏到胃肠道的错误部位(例如,结肠内容物进入小肠)。

[0108] 在没有修饰语和限定词时,术语“失弛缓症(achalasia)”通常指由于LES的功能障

碍导致的食道的失弛缓症 (achalasia of the esophagus)。它也被称为“食管失弛缓症 (esophageal achalasia)”、“贲门失弛缓症 (achalasia cardiae)”、“贲门痉挛 (cardiospasm)”, 或有时称为“食管蠕动停止 (esophageal aperistalsis)” (因为LES的功能障碍经常但并非总是与食管体蠕动功能障碍相关)。然而, 弛缓症可能发生在胃肠道的不同部位; 肛门内括约肌的失弛缓症, 例如, 是先天性巨结肠症 (Hirschsprung's disease)。

[0109] 贯穿本公开, 术语失弛缓症 (作为单数使用) 和食道失弛缓症可互换使用。当提到不影响LES的失弛缓症时, 将使用修饰符或限定符。例如, 本公开中考虑的其他类型的失弛缓症是: 幽门括约肌的失弛缓症 (幽门失弛缓症), 回盲部括约肌的失弛缓症 (回盲部失弛缓症), Oddi括约肌或格利森氏括约肌的失弛缓症 (Oddi括约肌的失弛缓症或功能障碍, SOD) 和肛门内括约肌的失弛缓症 (先天性巨结肠症)。

[0110] 食管失弛缓症是吞咽困难 (dysphagia) 的一种形式。这是一种罕见的疾病, 其特征在于LES放松和响应于脱落的食管体蠕动的失败。其是涉及食道平滑肌层和LES的运动障碍。其年发病率约为10万分之2, 患病率为10万分之10。疾病发生没有性别优势。

[0111] 失弛缓症的特征性临床表现难以吞咽固体或液体, 未消化的食物返流, 并且有时胸痛 (心悸) 或胃灼热。在许多情况下, 这组症状导致体重减轻。有些人躺在水平位置时也可能会出现咳嗽。食物和液体通常保留在食管中, 并可能被吸入肺部 (误吸 (aspiration))。另外, 40%失弛缓症患者报告至少有一种呼吸道症状, 包括咳嗽、声音嘶哑、气喘、气促和喉咙痛。

[0112] 临床症状最初可以在任何年龄出现, 但通常出现在25至60岁之间。通过食管测压 (食管动力测量) 和钡吞咽射线照相研究达到诊断。

[0113] 各种治疗都是可用的, 尽管它们都是姑息治疗并且没有治愈病症。舌下含服硝苯地平 (钙通道阻滞剂) 可显著改善75%轻度或中度疾病患者的预后。某些药物或Botox (用于化学去神经支配) 可能在某些情况下使用, 但通过食管气动扩张 (气囊扩张) 和手术切除肌肉 (腹腔镜海勒肌切开术) 可以获得更持久的缓解。目前所有的治疗方式都有效力低下或最初有效, 但疗效随着时间的推移而减少或复发率高。在大多数情况下, 后续治疗涉及累积风险。

[0114] 压力测量是建立失弛缓症诊断的金标准。失弛缓症的一些特征性压力测量结果如下: 湿吞咽时LES无法松弛 (观察到<75%的松弛); LES压力<26mmHg是正常的, 而其值>100被认为是失弛缓症; 观察食管体内的蠕动, 并且与胃内压力相比可以测量食管内压力的相对增加。所有疑似失弛缓症的患者也接受上消化道内镜检查以排除其他原因, 如由于肿瘤引起的机械性阻塞。值在26mm Hg和100mm Hg之间落入LES高压症 (HTLES)。失弛缓症最常见的形式是原发性失弛缓症 (primary achalasia), 也被称为特发性失弛缓症 (idiopathic achalasia), 其没有已知的根本原因。这被认为是由于远端食管抑制性神经元的损失。然而, 小部分发生继发于其他疾病, 如食管癌或南美锥虫病 (南美洲常见的一种传染病)。

[0115] 几种类型的遗传性失弛缓症 (hereditary achalasia) 也是已知的。这些极为罕见的形式有婴儿发作, 通常在出生后2-22个月内出现初始症状。它们与单个基因中的突变相关, 例如涉及神经元一氧化氮合酶 (nNOS) 或可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的功能丧失。

[0116] 尽管失弛缓症是一种相对罕见的病症, 但其存在并发症的风险, 包括吸入性肺炎和食道癌。

[0117] 其他失弛缓症也同样具有并发症风险。

括约肌功能障碍和NO/cGMP途径

[0118] 肌间神经丛的节后肌间神经元负责控制食管收缩性。在这个过程中涉及两个神经元群体：兴奋性神经元（使用乙酰胆碱或ACh作为神经递质）和抑制性神经元（使用一氧化氮（NO）或血管活性肠肽（VIP）作为神经递质）。两种类型的神经元都支配固有肌层和LES的肌肉。肌间神经丛是位于两层平滑肌之间的一层神经组织，所述平滑肌形成固有肌层。圆形和纹状体平滑肌组织形成食管体的肌层。LES由圆形平滑肌形成。任何时候LES压力都反映了兴奋性和抑制性神经传递之间的平衡。在LES中，抑制性神经元主要使用NO作为神经递质。

[0119] 失弛缓症被认为是由于抑制性肌间神经元的丧失所致。在早期疾病阶段，（通过尸检和肌切开术获得的组织）已经发现肌间神经元被炎性细胞包围。抗体的存在也被认为提示了自身免疫机制。在该疾病的最后阶段，肌间神经节显著消耗并发生纤维化。在严重的情况下，发现肌间神经几乎完全被胶原所取代。然而在LES中，失去抑制性肌间神经元导致放松失败，在蠕动食管体中，失弛缓症的特征是含内源乙酰胆碱的神经的丧失，这导致过度放松和蠕动不足。然而，通常仅解决LES问题已经导致患者的主要症状缓解。

[0120] 类似地，除了食道的第一部分，UES和肛门外括约肌之外，沿着消化系统的壁和括约肌的大部分肌肉是平滑肌。胃肠道在平滑肌水平的运动由肠肌神经系统通过肌间神经丛来控制。因此，沿着胃肠道位置的括约肌松弛受到肌间神经丛抑制性细胞的神经元合成的一氧化氮组织浓度来控制。

[0121] 在细胞中，NO由精氨酸和氧通过各种一氧化氮合酶（NOS）酶合成并通过无机硝酸盐顺序还原而合成。已经鉴定了三种不同的NOS异构体：在活化的巨噬细胞中发现的诱导型NOS（iNOS或NOS II），组成性神经元型NOS（nNOS或NOS I），参与神经传递、长期增强和胃肠运动等等；以及调节血管和血压中平滑肌松弛的组成型内皮NOS（eNOS或NOS III）。

[0122] 可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）是体内NO的主要受体或靶标。sGC在平滑肌以及胃肠道的其他细胞中表达。sGC可以通过NO依赖性和NO非依赖性机制激活。为了响应这种激活，sGC将鸟苷三磷酸（GTP）转化为次级信使环鸟苷单磷酸（cGMP）。反过来，cGMP水平的升高调节下游效应子的活性，包括蛋白激酶、磷酸二酯酶（PDEs）和离子通道。

[0123] 实验和临床证据表明，通过抑制性肌间神经元减少内源性产生的NO的可用性有助于失弛缓症的发展。例如，缺乏神经元型一氧化氮合酶（nNOS）的小鼠表现出失弛缓症样症状，包括舒张功能受损的LES高压症。与这种动物模型一致，一些失弛缓症患者具有编码NO合酶（NOS）的基因的多态性。在失弛缓症患者的食道外肌肉的活组织检查中也观察到低nNOS活性。此外，在最近的一项遗传研究中，9例显示有导致sGC酶功能丧失的突变的个体发生严重的烟雾病（moyamoya）和早发性失弛缓症（early-onset achalasia）。所报道的用硝酸盐供体和磷酸二酯酶5（PDE5）抑制剂治疗（非标记）的益处提供了进一步证据，证明NO-sGC-cGMP途径在失弛缓症中的潜力。已经显示，增加NO浓度的硝酸盐和阻断cGMP降解的PDE5抑制剂西地那非均可降低失弛缓症患者的LES压力。

[0124] 与其他类型的sGC调节剂相比，NO非依赖性血红素依赖性sGC刺激剂（例如本公开中所提供的sGC刺激剂）具有若干重要的区别特征，包括它们的活性对还原型假体血红素部分存在的关键依赖性，与NO结合时具有强协同酶活性，并且通过直接刺激sGC刺激cGMP的合成，而与NO无关。苄基吡啶化合物YC-1是第一个待鉴定的sGC刺激剂。此后已开发出具有提

高的sGC效力和特异性的其他sGC刺激剂。

[0125] 因此,在患有胃失弛缓症的患者中,响应于NO信号传导受损的sGC刺激剂产生的cGMP产生的增强可以改善LES中和食道体内其他地方的过度压力,并且因此可以改善失弛缓症。

[0126] 类似地,实验和临床证据支持以下观点:功能失调的NO-sGC-cGMP途径是许多括约肌功能障碍影响沿胃肠道括约肌的原因,包括胃肠道括约肌的其他失弛缓症,胃肠道括约肌高压症和痉挛性胃肠道括约肌或痉挛。

[0127] 取决于疾病,影响胃肠道不同部分的功能失调的NO-sGC-cGMP途径可能是肌间抑制性神经元受损(从而减少NOS表达和NO合成)或损害平滑肌(从而降低NO的靶标,sGC酶的表达)。在一些情况下,两种组织可能相对完整,但由于例如氧化应激,NO可用性可能降低。在痉挛性括约肌中,松弛仍然发生,但是收缩的模式受到影响,可能是由于各种组织之间的不协调或无组织信号。

[0128] 当括约肌功能障碍不与另一种全身性疾病相关时,它被认为是原发的。

[0129] 括约肌功能障碍也可以继发于其他疾病。例如,糖尿病的代谢/内分泌状况可能导致肠神经系统神经的损伤,导致胃、食道或肠中的糖尿病括约肌功能障碍。例如,在系统性硬化症或其他结缔组织疾病中,平滑肌被纤维化组织取代,使得肌肉僵硬并且不能松弛。

[0130] 类似地,肠神经系统(ENS)在神经或神经退行性疾病以及神经元损伤中所起的作用也变得越来越明显。引起CNS紊乱的致病机制也可能导致ENS功能障碍,特别是括约肌功能障碍,并且将ENS和CNS相互连接的神经可以成为疾病传播的管道。ENS功能障碍已在自闭症谱系障碍,运动神经元疾病如肌萎缩侧索硬化症(ALS)、传染性海绵状脑病、帕金森病(PD)和阿尔茨海默病(AD)的发病机制中显示出来。动物模型表明,常见的病理生理机制解释了这些情况下胃肠道合并症的频率。其他伴有胃肠道功能障碍成分的神经疾病或神经退行性疾病为痴呆、突触核蛋白病、多系统萎缩(MSA)、路易小体痴呆、朊病毒病、多发性硬化症、额颞叶变性、亨廷顿舞蹈病和脊髓小脑性共济失调(脊髓性肌萎缩症)。

[0131] ENS特别是括约肌的功能障碍,也可能由于脑血管损伤、中风、脑外科手术、头部或颈部创伤而发展。

[0132] 作为副肿瘤综合征(一种自身免疫性疾病,其攻击肠神经系统神经元并与不同癌症如小细胞肺癌、乳腺癌或卵巢癌、多发性骨髓瘤和何杰金氏淋巴瘤相关)的结果,ENS的功能障碍,特别是括约肌功能障碍也可能发展。

[0133] 硝酸盐型NO供体,例如舌下异山梨醇二硝酸酯已被用于失弛缓症的治疗。但是,硝酸盐的作用持续时间较短。另外,已知硝酸盐具有妨碍其长期使用的限制,例如耐受性的发展。这种疗法很少产生令人满意的长期缓解。

[0134] 也有使用PDE5抑制剂(例如西地那非)治疗失弛缓症的报道。根据2000年的报告,西地那非能够降低LES压力,但临床症状没有改善。此外,患者报告有副作用,如头晕和头痛。

发明内容

发明简述

[0135] 由于刺激sGC的化合物与NO协同并且以不依赖NO的方式提供优于目标功能失调的

NO-sGC-cGMP途径的其它现有替代疗法的显著优点,因此需要开发通过施用sGC的刺激剂治疗涉及胃肠括约肌功能障碍的疾病的方法,如失弛缓症、括约肌痉挛和括约肌高压症。

[0136] 仍然需要针对这些疾病的新型治疗。通过使用本公开的sGC刺激剂来靶向异常的NO途径是用于治疗与这些疾病中的NO功能受损相关的症状的新颖有用的治疗方法。

[0137] 在一个方面,本发明提供了治疗胃肠括约肌障碍的方法,包括单独或联合给予治疗或预防有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,其中治疗或预防有效量的一种或多种另外的治疗剂给予有需要的患者。

[0138] 另一方面,本发明提供了包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗有需要的患者的胃肠括约肌障碍。

[0139] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂,用于治疗有需要的患者的胃肠括约肌障碍。

[0140] 在一些实施方案中,胃肠道括约肌障碍选自胃肠道括约肌失弛缓症、胃肠道痉挛性括约肌障碍或胃肠道括约肌高压症。

[0141] 另一方面,本发明提供了一种治疗胃肠道括约肌失弛缓症的方法,其包括将治疗或预防有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐单独或与治疗或预防有效量的一种或多种另外的治疗剂一起给予有需要的患者。

[0142] 另一方面,本发明提供了包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗有需要的患者的胃肠道括约肌失弛缓症。

[0143] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂,用于治疗胃肠道括约肌失弛缓症有需要的患者。

[0144] 另一方面,本发明提供治疗胃肠道痉挛性括约肌障碍的方法,其包括将治疗或预防有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐单独或与治疗或预防有效量的一种或多种另外的治疗剂联合给予有此需要的患者。

[0145] 另一方面,本发明提供了用于治疗有需要的患者的胃肠道痉挛性括约肌障碍的药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐。

[0146] 另一方面,本发明提供了用于在有需要的患者中治疗胃肠道的痉挛性括约肌障碍的药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂。

[0147] 另一方面,本发明提供用于治疗胃肠道高压括约肌障碍的方法,其包括将治疗或预防有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐单独或与预防有效量的一种或多种另外的治疗剂给予有需要的患者。

[0148] 另一方面,本发明提供了包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于在有需要的患者中治疗胃肠道的括约肌高压症。

[0149] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的组合,用于在有需要的患者中治疗胃肠道中的括约肌高压症。

[0150] 又一方面,本发明提供了包含至少两种分开的单位剂型(A)和(B)的试剂盒,其中(A)是治疗剂,多于一种治疗剂、其药学上可接受的盐或其药物组合物的组合,(B)是包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,或含有sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于在有需要的患者中治疗哺乳动物的胃肠括约肌障碍。

[0151] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌选自:下食管括约肌(LES),幽门括约

肌(幽门),回盲括约肌或瓣膜(ICV),Oddi括约肌(SO,也称为格利森氏括约肌)和肛门内括约肌(IAS)。

[0152] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌功能障碍或疾病选自:下食管括约肌(LES)失弛缓症,食管失弛缓症,痉挛性LES,LES高压症(HTNLES),幽门括约肌(幽门)失弛缓症,幽门痉挛(pylorospasm),幽门高压症(hypertensive pylori),回盲部括约肌或瓣膜(ICV)失弛缓症,ICV高压症,痉挛性ICV或ICV痉挛,Oddi括约肌功能障碍(SOD),Oddi括约肌失弛缓症,Oddi括约肌痉挛或SOD痉挛,Oddi括约肌高压症(hypertensive sphincter of Oddi),内肛门括约肌(IAS)失弛缓症,IAS高压症,痉挛性IAS或IAS痉挛。

[0153] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠道括约肌失弛缓症选自下食道括约肌(LES)失弛缓症,幽门括约肌(幽门)失弛缓症,回盲部括约肌或瓣膜(ICV)失弛缓症,Oddi括约肌失弛缓症和内肛门括约肌(IAS)失弛缓症。

[0154] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠道的痉挛性括约肌障碍选自痉挛性LES,幽门痉挛(幽门痉挛),痉挛性ICV或ICV垃圾,Oddi痉挛性括约肌和痉挛性IAS或IAS痉挛。

[0155] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠道括约肌高压症选自LES高压症(HTNLES),幽门高压症,ICV高压症,Oddi括约肌高压症和IAS高压症。

[0156] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌障碍与代谢或内分泌障碍相关。

[0157] 在一些实施方案中,代谢或内分泌疾病是糖尿病。

[0158] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌障碍与结缔组织疾病有关。在一些实施方案中,结缔组织疾病是系统性硬化症。

[0159] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌障碍与神经疾病或神经退行性疾病有关。

[0160] 在一些实施方案中,神经病或神经变性疾病选自自闭症谱系障碍,运动神经元病,肌萎缩侧索硬化症(ALS),传染性海绵状脑病,帕金森病(PD),阿尔茨海默病(AD),痴呆,突触核蛋白病,多系统萎缩(MSA),路易体痴呆,朊病毒病,多发性硬化症(MS),额颞叶变性,亨廷顿病(HD)或脊髓小脑性共济失调(脊髓性肌萎缩)。

[0161] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌功能障碍或疾病与脑血管损伤,中风,脑外科手术,头部或颈部外伤有关。

[0162] 在以上方面的一些实施方案中,胃肠括约肌功能障碍或疾病与副肿瘤综合征相关。

[0163] 在上述方面的一些实施方案中,胃肠括约肌功能障碍与糖尿病,系统性硬化病,查加斯病,神经变性或神经疾病,脑、头或颈部损伤或创伤或副肿瘤综合征有关。

发明详述

[0164] 现在将详细参考本发明的某些实施例,其实例在所附结构和式中示出。虽然本发明将结合所列举的实施例进行描述,但是应该理解,它们并不意图将本发明限制于那些实施例。相反,本发明旨在覆盖可以包括在由权利要求限定的本发明的范围内的所有替代方案、修改和等同物。本发明不限于本文所述的方法和材料,而是包括与本文所述的可用于实施本发明的那些相似或等同的任何方法和材料。如果纳入的文献参考文献,专利或类似材料中的一个或多个与本申请不同或矛盾,包括但不限于定义的术语,术语使用,所描述的技术等,则本申请控制。本文所述的化合物可以由其化学结构和/或化学名称来定义。如果化

合物是由化学结构和化学名称提及的,并且化学结构和化学名称相冲突,则化学结构决定化合物的身份。

治疗方法

[0165] 术语“疾病”、“病症”和“病症”在本文中可互换使用以指代sGC,cGMP和/或NO介导的医学或病理状况。

[0166] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用以指代动物(例如,诸如鸡,鹌鹑或火鸡或哺乳动物的鸟),优选地为包括非灵长类动物(例如,牛,猪,马,绵羊,兔,豚鼠,大鼠,猫,狗和小鼠)和灵长类动物(例如猴,黑猩猩和人),更优选人。在一个实施方案中,受试者是非人类动物,例如农场动物(例如,马,牛,猪或绵羊)或宠物(例如狗,猫,豚鼠或兔)。在一个优选的实施方案中,受试者或患者是人。

[0167] 如本文所用,术语“有需要的患者”用于指患有本文描述的胃肠括约肌疾病之一的患者,例如胃肠括约肌弛缓性痉挛,痉挛性括约肌或括约肌高血压症。

[0168] 在一些实施方案中,“有需要的患者”是患有失弛缓症(例如特发性失弛缓症)或已被诊断患有失弛缓症或患有失弛缓症的遗传倾向的患者。在其他实施方案中,需要其的患者是经过基因检测并发现具有突变的患者(通常是儿童,有时是婴儿),该患者诱发他或她发展为失弛缓症,即使他或者她可能还没有表现出任何失弛缓症的身体症状。在某些情况下,即使尚未做出诊断,“有需要的患者”也会出现失弛缓症的症状。

[0169] 如本文所用,关于病症或疾病的术语“治疗”是指减轻或消除病症或疾病的原因和/或作用或症状或临床表现。如本文所用,术语“治疗”是指减少或改善或减缓胃肠括约肌功能障碍的进展、严重性和/或持续时间,例如,胃肠道括约肌的失弛缓症,胃肠道的痉挛性括约肌或胃肠道的括约肌高血压症。

[0170] 在一些实施方案中,术语“治疗”是指一种或多种症状或临床表现的进展,严重程度和/或持续时间的减少、改善或减缓(优选,一种或多种可测量的症状或临床表现),作为一种或多种疗法(例如sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,单独或联合治疗)的施用的结果。

[0171] 在一些实施方案中,术语“治疗”是指延迟症状或一组症状或临床表现的发作或延迟某些身体功能的丧失的发作(例如,LES或其他胃肠括约肌松弛的能力)。

[0172] 在一些实施方案中,术语“治疗”是指改善胃肠道括约肌失弛缓症或LES的失弛缓症(如蠕动停止(aperistalsis))的至少一种可测量的身体参数。在其他实施方案中,术语“治疗”是指减少,抑制或减缓所述病症的进展,身体上通过例如稳定可测量的症状或症状组(例如,返流或疼痛),或者生理上通过例如稳定可测量的参数(增加LES或其他括约肌的压力),或通过以上两者。如本文所用,术语“治疗”也称为避免在疾病或病症完全显现之前由于疾病或病症而发展的疾病或病症或其中一种症状的原因和/或作用或临床表现。

[0173] “治疗”可以涉及将本文所述的化合物给予这里描述的诊断患有胃肠括约肌功能障碍的患者,并且可以包括将该化合物给予没有活动症状的患者。相反,治疗可能涉及将组合物给予处于发展特定疾病风险中的患者,或向报告一种或多种疾病生理症状的患者施用,即使可能尚未诊断出该疾病。

[0174] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医学博士(medical doctor)或其他外科医生正在寻求的在组织、系统、动物或人体中引发生物或医学反应的活性化合物或药剂的量。待施用的化合物的治疗有效量将受这些考虑因素支配,并且是改善、

治愈或治疗疾病或病症或其一种或多种症状所需的最小量。

[0175] 术语“预防有效量”是指在其获得之前或症状全面发展之前的严重程度的量有效预防或基本上减少获得障碍或降低障碍或其一种或多种症状。

[0176] 在一个方面,本发明提供了治疗失弛缓症的方法,其包括将治疗或预防有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐单独或与治疗或预防有效量的一种或多种其他治疗剂给予有需要的患者。

[0177] 另一方面,本发明提供了sGC刺激剂或其药学上可接受的盐在制备用于在有此需要的患者中治疗失弛缓症的药物中的用途。

[0178] 另一方面,本发明提供了包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗有此需要的患者的失弛缓症。另一方面,本发明提供了用于治疗有需要的患者的失弛缓症的药物组合物,其包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂。

[0179] 另一方面,本发明提供了包含至少两种独立单位剂型(A)和(B)的试剂盒,其中(A)是治疗剂,多于一种治疗剂、药学上可接受的盐或其药物组合物的组合,(B)为sGC刺激剂,其药学上可接受的盐或包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于在有此需要的患者中治疗失弛缓症。

[0180] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,有此需要的患者是成人。在其他实施例中,患者是儿童。在其他实施例中,有需要的患者是婴儿。

[0181] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致失败程度的可观察或可测量的降低吞咽后食管平滑肌放松。在其他实施方案中,其导致LES在吞咽后松弛的失败程度的可观察或可测量的降低。在其它实施方案中,其导致响应于吞咽而导致的食管体的蠕动程度的可观察或可测量的降低。在其他实施方案中,其导致吞咽困难程度的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致未消化食物的反流的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致食管纤维化进展的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致肌肉神经丛周围炎症的可观察或可测量的减少。

[0182] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致可观察或可测量的胃灼热减少。在其他实施方案中,其导致胸部疼痛的可测量或可观察的减少。在其他实施方案中,其导致喘息的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致咳嗽的可观察或可测量的减少。在其他实施例中,其导致沙哑度的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致喉咙痛的可观察或可测量的减少。在其它实施例中,当处于水平位置时,其导致咳嗽的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致食道中食物滞留程度的可观察或可测量的减少。在其他实施方案中,其导致食物吸入肺中的可观察或可测量的减少。在其它实施方案中,其导致心脏痉挛的可观察或可测量的减少。

[0183] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致体重减轻的可观察或可测量的抑制。

[0184] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致可观察或可测量的吞咽后食管平滑肌纤维

松弛。在其他实施方案中,其导致LES在吞咽后松弛的能力的可观察或可测量的改善。在其他实施方案中,其导致食管蠕动的可观察或可测量的改善。在其他实施方案中,其导致吞咽液体或固体的能力的可观察或可测量的改善。在其它实施方案中,其导致胸痛的可观察或可测量的改善。在其他实施方案中,其导致胃灼热的可观察或可测量的改善。

[0185] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致吞咽后通过测压测量的LES压力的可测量的降低。

[0186] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致吞咽后通过测压测量的LES的松弛百分比可测量地增加。

[0187] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致吞咽后的通过测压法测量的食道内压力比胃内压力可测量的降低。

[0188] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,单独或组合使用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐或包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物与另一种治疗剂一起导致改善或减少,或减缓选自以下的一种或多种症状的发展:吞咽困难,食管胃蠕动,吞咽困难,未消化食物的反流,胸痛,心悸,胃灼热,气促,喘息,咳嗽,卧位时咳嗽,食物滞留,食物吸入肺部,呕吐,喷射性呕吐,便秘,腹痛,腹胀,胀满,恶心。

[0189] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,将sGC刺激剂或其药学上可接受的盐或包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物单独或与另一种治疗剂给予有需要的患者旨在治疗选自以下的一种或多种症状:吞咽困难,食管胃蠕动,吞咽困难,未消化食物返流,胸痛,心痉挛,胃灼热,气促,喘鸣,咳嗽,卧位时咳嗽,食道滞留食物,食物吸入肺部,呕吐,喷射性呕吐,便秘,腹痛,腹胀,胀满,恶心。

[0190] 幽门瓣膜是一种括约肌型瓣膜,其控制胃的底端和小肠的开端之间的开口。它位于肚脐上方约2英寸处。

[0191] 幽门瓣的主要功能是控制部分消化的物质从胃流入十二指肠(小肠的最上部分),其中大部分营养物质从食物中提取。当幽门瓣工作良好时,每分钟打开几次,让少量食物进入十二指肠。其次要功能是防止胆汁从小肠回流入胃(胆汁返流)。

[0192] 当幽门瓣发生故障时,它会产生不适和许多严重的医疗问题。该幽门瓣功能障碍导致失弛缓症(或松弛失败),高压症或痉挛(不适当地发生松弛,例如在错误的时间或保持错误的持续时间)。

[0193] 当幽门瓣痉挛时,它会发炎,当食物尝试从胃进入小肠时导致疼痛。如果痉挛严重,当胃试图清除自己时,可能导致恶心和剧烈呕吐。痉挛性幽门瓣通常不能正常打开的症状是腹胀和进食后剧烈疼痛。

[0194] 幽门痉挛可能与其他疾病有关,例如糖尿病或系统性硬化症。

[0195] 当在幽门失弛缓症中发生幽门瓣完全不能打开时,最常见的症状是射流或严重呕吐,伴随着胃和疼痛的扩张,因为部分未消化的食物积聚并且不能进入肠内。例如,这发生在幽门狭窄以及婴儿肥厚性幽门狭窄中。后者可能是家族性或特发性的。

[0196] 回盲瓣(ICV)是位于小肠末端与大肠开始连接处的括约肌。它的目的是双重的:1)

保持足够长的消化过程的小肠内容物;2) 作为防止大肠中的细菌负荷物质“回流”进入小肠并污染它的屏障。

[0197] 当回盲瓣闭合时,部分消化的食物停留在小肠中,在小肠中,身体呈现和吸收营养。一旦允许物质通过回盲瓣进入大肠,瓣膜再次关闭以防止大肠回流。如果回盲瓣未能放松并停留在关闭位置,则会导致排便或便秘。如果它变得痉挛,可能会使大肠内容物泄漏到小肠中,并伴随着所有下游的后果。例如一种并发症是小肠细菌过度生长(SIBO)。

[0198] Oddi括约肌是一种肌肉瓣,其控制消化液(胆汁和胰液)通过导管从肝脏和胰腺进入小肠的第一部分(十二指肠)的流动。Oddi括约肌功能障碍(SOD)描述了括约肌在适当的时候没有松弛(由于疤痕或痉挛)的情况。果汁的回流(back-up)导致严重腹痛发作。Oddi括约肌功能障碍还可能包括完全不能放松(失弛缓症)或括约肌高压症。

[0199] Oddi括约肌测压(SOM)涉及在内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP)期间将导管送入胆汁和/或胰管以测量胆道和/或胰括约肌的压力。它被认为是SOD的金标准诊断模式。

[0200] 具有类似疼痛问题但在血液测试和标准扫描(包括MRCP)上几乎没有异常或没有异常的患者被归类为具有SOD III型。由于括约肌间歇性痉挛,假定发作性疼痛。有效评估和管理III型SOD患者是非常困难的。

[0201] 先天性巨结肠症(HD)是当部分或全部大肠或胃肠道的在前部分(antecedent parts)不具有神经节细胞并因此不能发挥功能时发生的巨结肠(megacolon)的一种形式。在正常的产前发育期间,来自神经嵴的细胞迁移到大肠(结肠)中以形成被称为肠肌神经丛(奥尔巴赫神经丛)(在胃肠道壁的平滑肌层之间)和粘膜下神经丛(麦斯纳氏神经丛)(在胃肠道壁的粘膜下层内)。在先天性巨结肠症中,移行不完全,部分结肠缺乏调节结肠活动的神经体。受影响的结肠段不能放松并使大便通过结肠,造成阻塞。在大多数受影响的人群中,该病症影响最接近肛门的结肠部分,即肛门括约肌和相关区域。在极少数情况下,缺少神经体涉及更多的结肠。在5%的病例中,整个结肠受到影响。胃和食道也可能受到影响。

[0202] 先天性巨结肠症的发生率约为1/5000。它通常在儿童中被诊断出来,并且比男孩更多地影响男孩。约10%的病例是家族性的。

[0203] 通常,先天性巨结肠病在出生后不久即被诊断出,尽管由于存在巨结肠,或者因为婴儿在分娩48小时内未能通过第一个粪便(胎粪),它可能很好地发育到成年期。通常,90%的婴儿在24小时内通过他们的第一胎粪,48小时内通过99%。其他症状包括绿色或棕色呕吐物,医生将手指插入直肠后出现爆发性粪便,腹部肿胀,大量气体以及血性腹泻。

[0204] 稍后诊断一些病例进入儿童期,但通常在10岁之前。该孩子可能经历粪便潴留、便秘或腹胀。发病率为新生儿的五千分之一,最常被引用的特征是没有神经节细胞:特别是在男性中,75%在结肠末端没有(直肠-乙状结肠),8%在整个结肠中缺乏神经节细胞。肠的扩大部分在近端找到,而狭窄的无节性部分在括约肌区域中向远端发现,更接近肠的末端。神经节细胞的缺失导致受影响区域的神经持续过度刺激,导致收缩。

[0205] 在先天性巨结肠病(Hirschsprung's disease)中证实肌间和粘膜下丛神经节细胞的缺乏。缺乏神经元的节段(无神经节)变得收缩,导致肠的正常近端部分变得与粪便扩张。确定性诊断是通过对远侧狭窄段的抽吸活检进行的。对组织的组织学检查将显示缺乏神经节神经细胞。诊断技术涉及肛门直肠测压,钡剂灌肠和直肠活检。吸入式直肠活检被认为是目前诊断先天性巨结肠症的国际黄金标准。

[0206] 放射学发现也可以辅助诊断。造影术 (Cineanography) (通过肛门直肠区域的造影剂透视) 有助于确定受影响肠道的水平。先天性巨结肠症的治疗包括手术摘除 (切除) 结肠异常部分, 然后再吻合。

sGC刺激剂: 定义和一般术语

[0207] 为了本公开的目的, 化学元素根据元素周期表 (CAS版) 和化学和物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 1994) 确定。此外, 有机化学的一般原理在《有机化学》(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito; 1999) 和《March's Advanced Organic Chemistry》(第5版, Smith, M.B. 和 March, J. 编辑, John Wiley & Sons, New York; 2001), 其全部内容通过引用并入本文。

[0208] 本文公开的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如通常如下所示, 或如本发明的特定类别、亚类和物种所示例的。短语“任选取代的”与短语“取代或未取代的”可互换使用。通常, 术语“取代的”是指用指定取代基的基团置换给定结构中的一个或多个氢基团。除非另外指明, 否则任选取代的基团可在该基团的每个可取代位置上具有取代基。当给定结构中多于一个位置可以被选自特定基团的多于一个取代基取代时, 除非另有说明, 取代基在每个位置可以相同或不同。对于本领域普通技术人员而言显而易见的是, 诸如-H, 卤素, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂或-OCF₃的基团不会是可取代的基团。

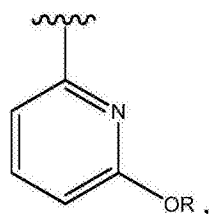
[0209] 如本文所用, 短语“至多”是指等于或小于短语后面的数字的零或任何整数。例如, “至多3个”表示0、1、2或3中的任何一个。如本文所述, 原子的指定数量范围包括其中的任何整数。例如, 具有1-4个原子的基团可以具有1、2、3或4个原子。当任何变量在任何位置出现一次以上时, 其在每次出现时的定义都与每一次出现都是独立的。

[0210] 本公开所设想的取代基和组合的选择只是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些取代基和组合。这样的选择和组合对于本领域的普通技术人员将是显而易见的, 并且可以在没有过度实验的情况下确定。如本文所用, 术语“稳定的”是指当经历以使其生产、检测以及在一些实施方案中, 用于公开目的的一个或多个的回收、纯化和用途的条件下时, 化合物基本上未改变。在一些实施方案中, 稳定的化合物是在不存在水分或其他化学反应条件下保持在25℃或更低的温度下至少一周时基本上未改变的化合物。化学上可行的化合物是可以由本领域技术人员根据本文公开的内容补充的化合物, 必要时补充本领域的相关知识。

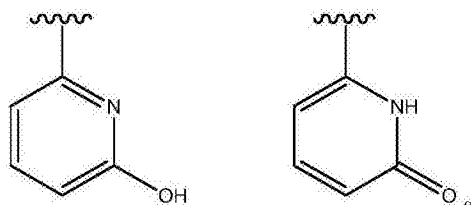
[0211] 诸如本文公开的那些的化合物可以以其游离形式 (例如无定形形式、或结晶形式或多晶型物) 存在。在某些条件下, 化合物也可以形成共形式。如本文所用, 术语共形式与术语多组分结晶形式同义。当共形式中的一种组分清楚地将质子转移到另一种组分时, 所得到的共形式被称为“盐”。盐的形成取决于形成混合物的伙伴之间pK_as的差异有多大。为了本公开的目的, 即使未明确指出术语“药学上可接受的盐”, 化合物也包括药学上可接受的盐。

[0212] 除非特别画出或命名了一种异构体, 否则本文所述的结构还意味着包括该结构的所有立体异构 (例如对映异构, 非对映异构, 构象异构 (atropoisomeric) 和顺-反异构) 形式; 例如每个不对称中心的R和S构型, 每个不对称轴的R_a和S_a构型, (Z) 和 (E) 双键构型以及顺式和反式构象异构体。因此, 本发明化合物的单一立体化学异构体以及外消旋体以及对映异构体, 非对映异构体和顺式-反式异构体 (双键或构象) 的混合物在本公开的范围内。除

非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式也在本发明的范围内。作为一个例子,一个取代如下:



其中R可以是氢,将包括下面所示的两种化合物:



[0213] 本发明的一个实施方案包括与本文所述相同的同位素标记的化合物,但是由于一个或多个原子被原子质量或质量数不同于原子质量或质量数的原子替代通常在自然界发现。所指定的任何特定原子或元素的所有同位素均涵盖在本发明化合物及其用途的范围内。可掺入本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素因其易于制备和检测而有用。此外,用更重的同位素例如氙(即 ^2H)取代可以提供由更高的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)导致的某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。正电子发射同位素如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。

[0214] 如本文所用的术语“脂肪族”或“脂肪族基团”是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元的直链(即非支链)或支化,取代或未取代的烃链。除非另有说明,脂族基团含有1-20个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有1-8个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子,并且在其他实施方案中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链,取代或未取代的烷基,烯基或炔基。脂族基团的具体实例包括但不限于:甲基,乙基,丙基,丁基,异丙基,异丁基,乙烯基,仲丁基,叔丁基,丁烯基,炔丙基,乙炔等。为了清楚起见,术语“脂族链”可以与术语“脂族”或“脂族基团”互换使用。

[0215] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和的直链或支链一价烃基。除非另有说明,否则烷基含有1-20个碳原子(例如,1-20个碳原子,1-10个碳原子,1-8个碳原子,1-6个碳原子,1-4个碳原子或1-3个碳原子原子)。烷基的实例包括但不限于甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基,庚基,辛基等。

[0216] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点即碳-碳双键的直链或支链一价烃基,其中该链烯基包括具有“顺”和“反”取向,或者“E”和“Z”取向。除非另有说明,烯基含有2-20个碳原子(例如2-20个碳原子,2-10个碳原子,2-8个碳原子,2-6个碳原子,2-4个碳原子或2-3个碳原子)。实例包括但不限于乙烯基,烯丙基等。

[0217] 术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点,即碳-碳三键的直链或支链一价烃基。除非另有说明,否则炔基含有2-20个碳原子(例如2-20个碳原子,2-10个碳原子,2-8个碳原子,2-6个碳原子,2-4个碳原子或2-3个碳原子原子)。实例包括但不限于乙炔基,丙炔基等。

[0218] 术语“碳环”是指仅由碳原子和氢原子形成的环体系。除非另外指明,否则贯穿本公开内容,碳环被用作“非芳族碳环”或“脂环族”的同义词。在一些情况下,该术语可以用在短语“芳香碳环”中,并且在这种情况下它是指如下定义的“芳基”。

[0219] 术语“脂环族”(或“非芳族碳环”,“非芳族碳环基”)是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但是它不是芳香族的,并且与分子的其余部分具有单一的连接点。除非另有说明,脂环族基团可以是单环,双环,三环,稠合,螺合或桥连。在一个实施方案中,术语“脂环族”是指单环 C_3-C_{12} 烃或双环 C_7-C_{12} 烃。在一些实施方案中,双环或三环系统中的任何单环具有3-7个成员。合适的脂环族基团包括但不限于环烷基,环烯基和环炔基。脂族基团的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环戊烯基,环己基,环己烯基,环庚基,环庚烯基,降冰片基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基等。

[0220] 术语“脂环族”还包括多环体系,其中非芳族碳环可以与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合“稠合”,只要该基团或点附着在非芳族碳环上。

[0221] 如本文所用,“环烷基”是指其中完全饱和并且具有与分子其余部分的单一连接点的环体系。除非另有说明,否则环烷基可以是单环,双环,三环,稠合,螺合或桥连。在一个实施方案中,术语“环烷基”是指单环 C_3-C_{12} 饱和烃或双环 C_7-C_{12} 饱和烃。在一些实施方案中,双环或三环系统中的任何单环具有3-7个成员。合适的环烷基包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环庚烯基,降冰片基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基等。

[0222] 如本文所用,“杂环”(或“杂环基”或“杂环的”)是指环系统,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子,其完全饱和或含有一个或多个不饱和但不是芳族的,并且具有与分子其余部分的单一连接点。除非另外指明,否则通过本公开内容,将杂环用作“非芳族杂环”的同义词。在一些情况下,该术语可以用在短语“芳香族杂环”中,并且在这种情况下它是指如下定义的“杂芳基”。术语杂环还包括稠合的,螺环或桥连的杂环体系。除非另有说明,杂环可以是单环,双环或三环。在一些实施方案中,杂环具有3-18个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧,硫或氮的杂原子,并且系统中的每个环含有3至7个环成员。在其它实施方案中,杂环可以是具有3-7个环成员(2-6个碳原子和1-4个杂原子)的单环或具有7-10个环成员(4-9个碳原子和1-6个杂原子)的双环。双环杂环系统的例子包括但不限于:金刚烷基,2-氧杂-二环[2.2.2]辛基,1-氮杂-二环[2.2.2]辛基。

[0223] 如本文所用,术语“杂环”还包括其中杂环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合的多环系统,只要其基团或点附着在杂环上。

[0224] 杂环的实例包括但不限于以下单环:2-四氢呋喃基,3-四氢呋喃基,2-四氢噻吩基,3-四氢噻吩基,2-吗啉基,3-吗啉基,4-吗啉基,2-硫代吗啉基,3-硫代吗啉基,4-硫代吗啉基,1-吡咯烷基,2-吡咯烷基,3-吡咯烷基,1-四氢哌嗪基,2-四氢哌嗪基,3-四氢哌嗪基,1-哌啶基,2-哌啶基,3-哌啶基,1-吡唑啉基,4-吡唑啉基,5-吡唑啉基,1-哌啶基,2-哌啶基,3-哌啶基,4-哌啶基,2-噻唑烷基,3-噻唑烷基,4-噻唑烷基,1-咪唑烷基,2-咪唑烷基,4-咪唑烷基,5-咪唑烷基;和以下的双环:3-1H-苯并咪唑-2-酮,3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-

酮,二氢吡啶基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,苯并硫杂环戊烷,苯并二噻烷和1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0225] 如本文所用,如在“芳烷基”,“芳烷氧基”,“芳氧基烷基”中单独或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”(如在“芳环”或“芳基”指的是碳环系统,其中系统中的至少一个环是芳族的并且具有与分子其余部分的单个连接点。除非另有说明,否则芳基可以是单环,二环或三环并且含有6-18个环成员。该术语还包括其中芳环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或它们的组合稠合的多环体系,只要该连接的基团或连接点位于芳环中。芳环的实例包括但不限于苯基,萘基,茚满基,茚基,四氢化萘,茚基和蒽基。

[0226] 术语“芳烷基”是指具有被亚烷基取代的芳环的基团,其中亚烷基的开放端允许芳烷基与化合物的另一部分键合。亚烷基是二价的直链或支链饱和烃基。如本文所用,术语“C₇₋₁₂芳烷基”意指其中芳基环和亚烷基组合中的碳原子总数为7至12的芳烷基。“芳烷基”的实例包括但不限于被C₁₋₆亚烷基取代的苯环,例如苄基和苯乙基,以及被C₁₋₂亚烷基取代的萘基。

[0227] 单独或作为“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”(或“芳香杂环”)是指一种环系统,其中至少该系统中的一个环是芳族的并且含有一个或多个杂原子,其中该体系中的每个环包含3至7个环成员并且具有与该分子其余部分的单一连接点。除非另外指明,否则杂芳基环系可以是单环,双环或三环并且具有总共五至十四个环成员。在一个实施方案中,杂芳基系统中的所有环是芳族的。该定义还包括其中杂芳基环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合的杂芳基,只要连接基团或连接点位于杂芳基环中。本文所用的双环6,5杂芳族体系例如是与第二个五元环稠合的六元杂芳族环,其中连接基或连接点位于六元环上。

[0228] 杂芳环包括但不限于以下单环:2-呋喃基,3-呋喃基,N-咪唑基,2-咪唑基,4-咪唑基,5-咪唑基,3-异噁唑基,4-异噁唑基,5-异噁唑基,2-噁唑基,4-噁唑基,5-噁唑基,N-吡咯基,2-吡咯基,3-吡咯基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,2-嘧啶基,4-嘧啶基,5-嘧啶基,哒嗪基(例如3-哒嗪基),2-噻唑基,4-噻唑基,5-噻唑基,四唑基(例如5-四唑基),三唑基(例如2-三唑基和5-三唑基),2-噻吩基,3-噻吩基,吡唑基(例如2-吡唑基),异噻唑基,1,2,3-噁二唑基,1,2,5-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基,1,2,3-三唑基,1,2,3-三唑基,噻二唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,5-噻二唑基,吡嗪基,1,3,5-三嗪基和以下双环:苯并咪唑基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并吡嗪基,苯并吡喃酮基,吡啶基(例如2-吡啶基),嘌呤基,喹啉基(例如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基)和异喹啉基(例如1-异喹啉基,3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0229] 如本文所用,“环”(或“环状”或“环状部分”)涵盖包括脂环族,杂环,芳基或杂芳基的单环,双环和三环环系,其中每一个先前已经定义。

[0230] “稠合”双环系统包含共享两个相邻环原子的两个环。

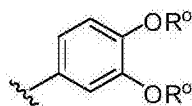
[0231] “桥连”双环系统包含共享三个或四个相邻环原子的两个环。如本文所用,术语“桥”是指连接分子的两个不同部分的原子或原子链。通过桥连接的两个原子(通常但不总是两个叔碳原子)被称为“桥头”。除桥之外,两个桥头由至少两个单独的原子或原子链连接。桥连双环体系的实例包括但不限于金刚烷基,降冰片烷基,双环[3.2.1]辛基,双环[2.2.2]辛基,双环[3.3.1]壬基,双环[3.2.3]壬基,2-氧杂-双环[2.2.2]辛基,1-氮杂-双环[2.2.2]辛基,3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。“螺”双

环系统在两个环之间仅共享一个环原子(通常为季碳原子)。

[0232] 术语“环原子”是指作为芳香环,脂环族环,杂环或杂芳基环的一部分的诸如C,N,O或S的原子。“可取代的环原子”是与至少一个氢原子键合的环碳或氮原子。氢可以任选地被合适的取代基取代。因此,术语“可取代的环原子”不包括当两个环稠合时共享的环氮或碳原子。另外,当结构描述它们已经连接到除氢以外的一个或多个部分并且没有氢可用于取代时,“可取代的环原子”不包括环碳或氮原子。

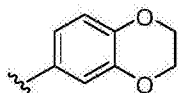
[0233] “杂原子”是指氧,硫,氮,磷或硅中的一种或多种,包括氮,硫,磷或硅的任何氧化形式,任何碱性氮的季铵化形式,或杂环或杂芳基环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中),NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0234] 在一些实施方案中,两个独立出现的变量可以与每个变量所结合的原子一起形成5-8-元,杂环基,芳基或杂芳基环或3-8-元杂环元脂环族环。当两个独立出现的取代基与每个变量所结合的原子一起形成时,所形成的示例性环包括但不限于以下:a)两个独立出现的与相同的原子并且与该原子一起形成环,其中两个出现的取代基与它们所连接的原子一起形成杂环基,杂芳基,脂环族或芳基环,其中该基团连接到分子的其余部分通过单个附着点;和b)两个独立出现的与不同原子结合的取代基,并与两个原子一起形成杂环基,杂芳基,脂环族或芳基环,其中所形成的环具有两个连接点的分子。例如,当如式D₁中苯基被两个出现的-OR⁰取代时:



D₁

这两次出现的-OR⁰与它们所键合的碳原子一起形成如式D₂中的稠合的6-元含氧环:



D₂

[0235] 应该理解,当两个独立出现的取代基与每个取代基所结合的原子一起形成时,可以形成各种其他的环,并且以上详述的实例并非旨在限制。

[0236] 在一些实施方案中,烷基或脂族链可以任选地被另一个原子或基团中断。如果是这种情况,则这将在特定的烷基或脂族链的定义中清楚地表明(例如,某些变量将被描述为C 1-6烷基,其中所述烷基任选被特定的组)。除非另有说明,否则烷基和脂肪族链将被视为仅由碳原子形成而不会中断。这意味着烷基或脂族链的亚甲基单元可以任选地被所述其它原子或基团取代。除非另有说明,否则可选的替代物形成化学稳定的化合物。可选中断可能发生在链内和/或链的任一端;即在与分子其余部分的连接点处和/或在末端处。只要产生化学稳定的化合物,两个可选的替代物也可以在链内彼此相邻。除非另有说明,否则如果替换或中断发生在链的末端,则替换原子与末端的H绑定。例如,如果-CH₂CH₂CH₃任选地被-O-中断,则所得化合物可以是-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃或-CH₂CH₂OH。在另一个实例中,如果二价连接基团-CH₂CH₂CH₂-任选地被-O-中断,则所得化合物可以是-OCH₂CH₂、-CH₂OCH₂或-CH₂CH₂O-。可选的替代物也可以完全替代链中的所有碳原子。例如,C₃脂族基团可以被-N(R')-, -C(O)-

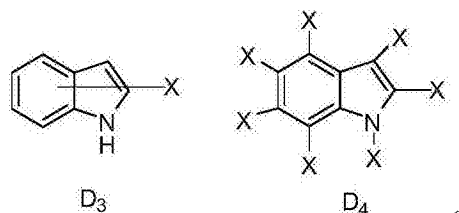
和N(R')-任选地取代以形成-N(R')C(O)N(R')-(尿素)。

[0237] 通常,术语“连位”是指在包括两个或更多个碳原子的基团上放置取代基,其中取代基连接到相邻的碳原子。

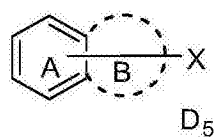
[0238] 通常,术语“孪位”是指在包含两个或更多个碳原子的基团上放置取代基,其中取代基连接到相同的碳原子。

[0239] 术语“末端”和“内部”是指取代基内基团的位置。当该基团存在于不与其他化学结构进一步结合的取代基的末端时,基团为末端。羧基烷基即RXO(O)C-烷基是末端使用的羧基的例子。当该基团存在于与化学结构的其余部分结合的取代基末端的取代基的中间时,该基团是内部的。烷基羧基(例如烷基-C(O)O-或烷基-O(CO)-)和烷基羧基芳基(例如烷基-C(O)O-芳基-或烷基-O(CO)-芳基)为内部使用的羧基。

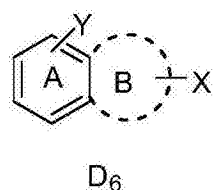
[0240] 如本文所述,从多环体系内的取代基到一个环的中心(如下所示)的键表示取代基在多环体系内的任何环中的任何可取代位置处的取代。例如,式D3代表式D4所示的任何位置中的可能取代:



[0241] 这也适用于融合到可选的环系统(将由虚线表示)的多个环系统。例如,在式D5中,X是环A和环B的任选取代基。



[0242] 然而,如果多环系统中的两个环各自具有取自每个环中心的不同取代基,则除非另有说明,否则每个取代基仅代表其所连接的环上的取代基。例如,在式D6中,Y仅为环A的任选取代基,且X仅为环B的任选取代基。



[0243] 如本文所用,术语“烷氧基”或“烷硫基”是指如先前所定义的烷基通过氧(“烷氧基”即,-O-烷基)或硫(“烷硫基”即,S-烷基)原子连接到分子或另一个链或环。

[0244] 术语C_{n-m}“烷氧基烷基”,C_{n-m}“烷氧基烯基”,C_{n-m}“烷氧基脂肪族”和C_{n-m}“烷氧基烷氧基”是指烷基,烯基,脂族或烷氧基,其中视情况可被一个或多个烷基和烷氧基取代,其中,根据具体情况,烷基和烷氧基、链烯基和烷氧基、脂族和烷氧基的总碳原子总数在n和m的数值之间。例如,C₄₋₆烷氧基烷基在烷基和烷氧基部分之间总共具有4-6个碳原子;例如,可以是-CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₂OCH₃。

[0245] 当前段中描述的部分任选被取代时,它们可以在氧或硫的任一侧的任一部分或两部分中被取代。例如,任选取代的C₄烷氧基烷基可以是例如-CH₂CH₂OCH₂(Me)CH₃或-CH₂(OH)O

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; C_5 烷氧基烯基可以是,例如, $-\text{CH}=\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0246] 术语芳氧基,芳硫基,苄氧基或苄硫基是指通过氧(“芳氧基”,苄氧基如 $-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$)或硫(“芳硫基”,例如 $-\text{S}-\text{Ph}$, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{Ph}$)原子连接到分子或另一个链或环上的芳基或苄基。此外,术语“芳氧基烷基”,“苄氧基烷基”“芳氧基链烯基”和“芳氧基脂肪族”是指烷基,烯基或脂肪族基团,视情况可被一个或多个芳氧基或苄氧基取代。在这种情况下,每个芳基,芳氧基,烷基,链烯基或脂肪族的原子数将分开表示。因此,5-6-元芳氧基(C_{1-4} 烷基)是5-6元芳环,通过氧原子连接到 C_{1-4} 烷基链上,而 C_{1-4} 烷基链又通过其连接到分子的其余部分 C_{1-4} 烷基链的末端碳。

[0247] 如本文所用,术语“卤素”或“卤代”是指F,Cl,Br或I。

[0248] 术语“卤代烷基”,“卤代链烯基”,“卤代脂肪族”和“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基,烯基,脂肪族或烷氧基,视情况而定。例如 C_{1-3} 卤代烷基可以是 $-\text{CFHCH}_2\text{CHF}_2$ 和 C_{1-2} 卤代烷氧基可以是 $-\text{OC}(\text{Br})\text{HCHF}_2$ 。该术语包括全氟烷基,例如 $-\text{CF}_3$ 和 CF_2CF_3 。

[0249] 如本文所用,术语“氰基”是指 $-\text{CN}$ 或 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 。

[0250] 术语“氰基烷基”,“氰基烯基”,“氰基脂肪族”和“氰基烷氧基”是指被一个或多个氰基取代的烷基,烯基,脂肪族基或烷氧基,视情况而定。例如, C_{1-3} 氰基烷基可以是 $-\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 并且 C_{1-2} 氰基烯基可以是 $=\text{CHC}(\text{CN})\text{H}_2$ 。

[0251] 如本文所用,“氨基”基团是指 $-\text{NH}_2$ 。

[0252] 术语“氨基烷基”,“氨基链烯基”,“氨基脂肪族”和“氨基烷氧基”是指烷基,链烯基,脂肪族或烷氧基,视情况可被一个或多个氨基取代。例如, C_{1-3} 氨基烷基可以是 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, C_{1-2} 氨基烷氧基可以是 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0253] 术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 。

[0254] 术语“羟基烷基”,“羟基烯基”,“羟基脂肪族”和“羟基烷氧基”是指烷基,烯基,脂肪族或烷氧基,视情况可被一个或多个 $-\text{OH}$ 基团取代。例如, C_{1-3} 羟基烷基可以是 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3$, C_4 羟基烷氧基可以是 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_3$ 。

[0255] 如本文所用,单独使用或与另一基团结合使用的“羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。例如,如本文所用,“烷氧基羰基”是指诸如 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (烷基)的基团。

[0256] 如本文所用,“氧代”是指 $=\text{O}$,其中氧代通常但不总是与碳原子连接(例如,它也可以连接到硫原子上)。脂肪族链可以任选地被羰基中断或者可以任选地被氧代基取代,并且两个表述都指代相同的:例如, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 。

[0257] 如本文所用,在树脂化学的上下文中(例如使用固体树脂或可溶性树脂或珠),术语“接头”是指将化合物连接至固体载体或可溶性载体的双功能化学部分。

[0258] 在所有其他情况下,如本文所用,“接头”是指其中两个自由价在不同原子上(例如碳或杂原子)或者在相同原子上但可以被两个不同取代基。例如,亚甲基可以是可以被两个不同基团取代的 C_1 烷基连接基($-\text{CH}_2-$),一个用于每个自由价(例如在 $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ 中,其中亚甲基充当两个之间的连接基苯环)。乙烯可以是 C_2 烷基连接基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$),其中两个自由价在不同的原子上。例如,酰胺基团当放置在链的内部位置(例如 $-\text{CONH}-$)时可以充当接头。接头可以通过某些官能团中断脂肪族链或通过所述官能团置换所述链上的亚甲基单元的结果。例如。接头可以是其中至多两个亚甲基单元被 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-$ 取代的 C_{1-6} 脂肪族链(如在-

CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂-或-CH₂-NH-C(O)-CH₂-)。定义相同的-CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂-和-CH₂-NH-C(O)-CH₂-基团的备选方式是作为任选被至多两个-C(O)-或-NH-部分。环状基团也可以形成连接基团：例如1,6-环己烷二基可以是两个R基团之间的连接体，如在R--R中。

接头可以另外任意地在任何部分或位置被取代。

[0259] 类型R-CH=或R₂C=的二价基团也是可能的，其中两个自由价在相同的原子中并连接到相同的取代基上。在这种情况下，他们将被他们的IUPAC接受的名词引用。例如亚烷基（例如亚甲基(=CH₂)或亚乙基(=CH-CH₃)）将不被本公开内的连接基定义所涵盖。

[0260] 如本文所用，术语“保护基”是指用于暂时阻断多官能化合物中的一个或多个所需反应位点的试剂。在某些实施方案中，保护基团具有以下特征中的一个或多个或优选全部：a) 以良好产率选择性地反应以产生对在一个或多个其他反应位点处发生的反应稳定的受保护底物；和b) 通过不侵袭再生官能团的试剂可以选择性地高产率地除去。示例性的保护基在Greene, T.W.等,《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》(第三版, John Wiley&Sons, 纽约:1999)中有详细描述,其全部内容在此引入作为参考。如本文所用,术语“氮保护基”是指用于暂时阻断多官能化合物中的一个或多个所需氮反应性位点的试剂。优选的氮保护基还具有上面例举的特征,某些示例性的氮保护基在Greene, T.W.和Wuts, P.G《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》(第三版, John Wiley&Sons, 纽约:1999)的第7章中,其全部内容通过引用结合于此。

[0261] 本发明的化合物在本文中通过它们的化学结构和/或化学名称来定义。如果化合物是由化学结构和化学名称提及的,并且化学结构和化学名称相冲突,则化学结构决定化合物的身份。

[0262] 在上述方法,用途,药物组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂选自专利申请公开W02013101830(例如,化合物I至I22中的任一个),W02012064559(例如,化合物I-1至I-68中的任一种),W02014047111(化合物I-1至I-5中的任一种),W02014047325(例如,化合物I-1至I-10中的任何一种);W02014144100(例如,化合物I-1至I-634中的任一种),W02015089182(例如化合物I-1至I-72中的任一个),W02016044447(例如化合物I-217中的任一个),W02016044446(例如化合物I-1至I-94中的任一个),W02016044445(化合物I-1至I-39中的任一种),W02016044441(例如,化合物I-1至I-20中的任一种)或者是其药学上可接受的盐。

[0263] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的其他实施方案中,sGC刺激剂是在以下出版物中的一个或多个中描述的化合物:US20140088080(W02012165399),W02014084312,US 6414009,US 6462068,US 6387940(WO 9816507),US 6451805(WO 9823619),US 6180656(WO 9816223),US20040235863(W02003004503),US 20060052397,US 7173037(W02003095451),US 20060167016,US 7091198(W02004009589),US 20060014951(W02004009590),US 20100004235(W02007124854,例如实施例1、2、3、6、7、18或19),US20100029653(W02008031513,例如实施例1、2、3、4或7),US20100113507(W02007128454,例如实施例1、4或7),US20110038857,US8114400(W02008061657),US20110218202(W02010065275,例如实施例1、3、59、60或111),US20110245273(W02010078900,例如实施例

1或5),US2012029002(WO 2010079120),US20120022084,US 20130237551,US 8420656(WO 2011147809,WO 2011147810),US20130210824(WO2013104598),US2013017237 2(WO2012004259,例如实施例2、3或4),US20130267548(WO2012059549,例如实施例1、2、7、8或13),WO2012143510(例如实施例1、2、3、4、5、6、7、8或10),WO2012004258(例如,实施例1、18、19或27),WO2012152629(例如实施例11或12),WO2012152630(例如实施例1、5、8、11、15或19),WO2012010577(例如实施例3-1、4、5或6),WO2012028647(例如实施例1、2或3),WO2013104597(例如实施例16、18、22或23),WO2013131923(例如实施例1、2、7、8或9),WO2013104703,WO2013004785(例如实施例1、3或6),WO2013030288,US20090209556,US8455638,US20110118282(WO2009032249),US20100292192,US20110201621,US7947664,US8053455(WO2009094242),US20100216764,US8507512,(WO2010099054),US20110218202(WO2010065275),US20130012511(WO2011119518),US20130072492(WO2011149921,例如,实施例#160,实施例#164和实施例#181),US20130210798(WO2012058132),US8796305(WO2014068095),US20140128372和US20140179672(WO2014068099),US8778964(US20140128386,US20140128424,WO2014068104),WO2014131741,US20140249168(WO2014131760),WO2011064156,WO2011073118,W01998023619,W02000006567,W02000006569,W02000021954,W02000066582,W02001083490,W02002042299,W02002042300,W02002042301,W02002042302,W02002092596,W02003097063,W02004031186,W02004031187,W02014195333,W02015018814,W02015082411,W02015124544,US 6833364(DE19834047),WO2001017998(DE19942809),WO2001047494(DE19962926),WO2002036120(DE10054278),WO2011064171,W02013086935,W02014128109,W02012010578,W02013076168,W02000006568,W02015124544,W02015150366,W02015150364,W02015150363,W02015150362,W02015140199,W02015150350,W02015140254,W02015088885和W02015088886。

[0264] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些进一步的实施方案中,sGC刺激剂是在一个或多个以下出版物中描述的化合物:WO2000006568,W02001017998,W02001047494和W02002036120。

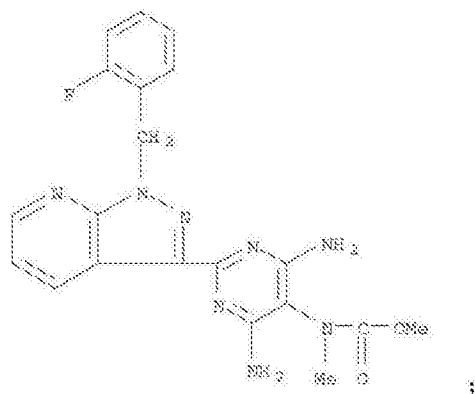
[0265] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些其他实施方案中,sGC刺激剂是在以下出版物中的一个或多个中描述的化合物:US20110131411,W02011064156和W02011073118。

[0266] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些其他实施方案中,sGC刺激剂是在以下出版物中的一个或多个中描述的化合物:US20140315926,W02003095451,W02011064171,W02013086935和W02014128109。

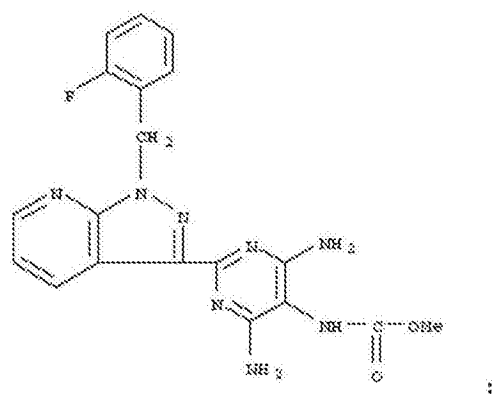
[0267] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些其他实施方案中,sGC刺激剂是在以下出版物中的一个或多个中描述的化合物:WO2011147809,W02012010578,W02012059549和W02013076168。

[0268] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是如下所示的化合物:

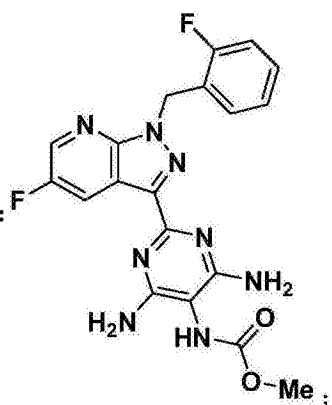
[0269] riociguat (BAY 63-2521, Adempas®,FDA批准的 药物,在DE19834044中描述)



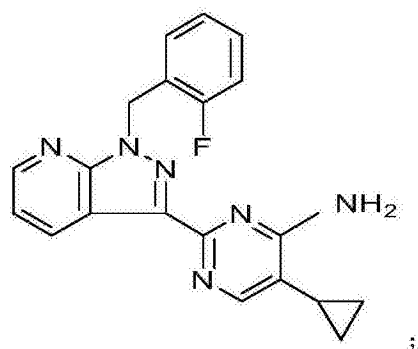
[0270] nelicigat (BAY 60-4552, WO 2003095451中描述) :



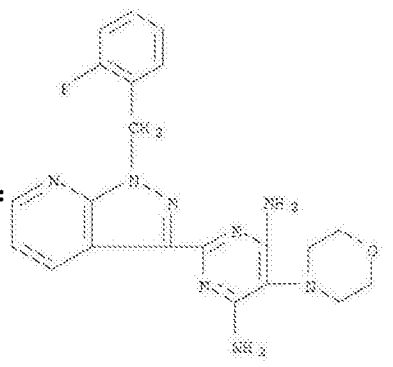
[0271] vericigat (BAY 1021189) :



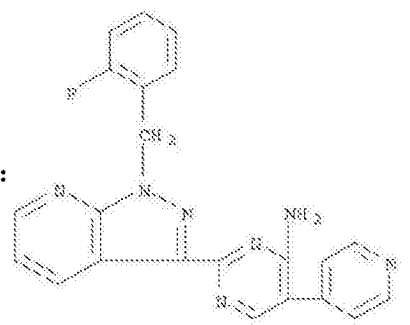
[0272] BAY 41-2272 (在DE19834047和DE9942809中描述)



[0273] BAY 41-8543 (在DE19834044中描述):

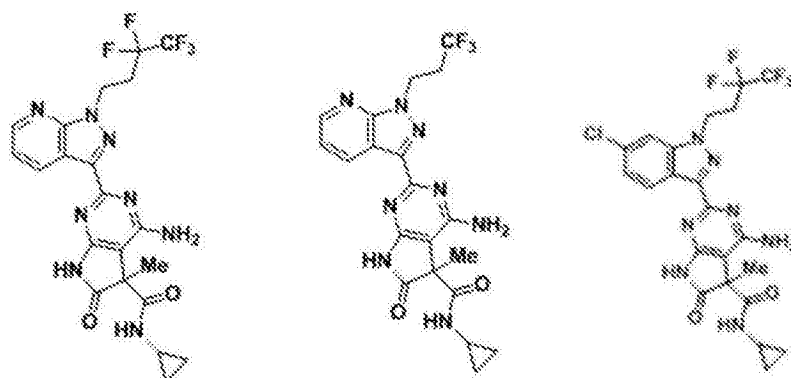


[0274] etriciguat (在WO 2003086407中描述):

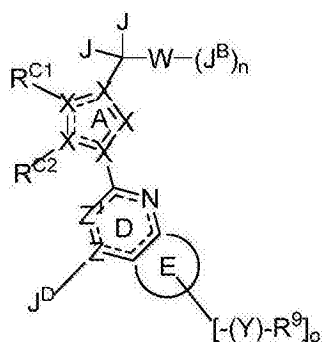


或

[0275] 下面示出的和在US20130072492 (W02011149921) 中描述的化合物中的一种:



[0276] 另一方面,本发明涉及根据式I'的化合物或其药学上可接受的盐



式 I'

其中:

环A是5元杂芳基环;X的每个实例独立地选自C或N,并且每两个X之间的键为单键或双键以使环A成为芳香族杂环;其中环A中最少2个X和最多3个X可同时为N;

W为

i) 不存在,并且J^B直接连接到带有两个J基团的碳原子上;各J独立地选自氢或甲基,n

为1且J^B为任选被2至9个氟取代的C₂₋₇烷基链;其中任选地,所述C₂₋₇烷基链的一个-CH₂-单元可以被-O-或-S-代替;或者

ii) 选自苯基环B,5元或6元杂芳环(含有1或2个环杂原子独立地选自N, O或S), C₃₋₇环烷基环和4至7-元杂环(含有选择至多3个杂原子独立地选自O, N或S);

其中,当W为环B时,

每个J是氢;

n是0或选自1、2或3的整数;

每个J^B独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基团, -OR^B或C₃₋₈脂环族基团;其中每个所述C₁₋₆脂族基团和每个所述C₃₋₈脂环族基团任选和独立地被至多3个R³取代;

每个R^B独立地选自氢, C₁₋₆脂族或C₃₋₈脂环族基团;其中每个所述R^B为C₁₋₆脂族基, 每个所述R^B为C₃₋₈脂环族环任选和独立地被至多3个R^{3a}基团取代;

每个R³独立地选自卤素, -CN, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -O (C₁₋₄烷基) 或-O (C₁₋₄卤代烷基);

每个R^{3a}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -O (C₁₋₄烷基) 或-O (C₁₋₄卤代烷基); 环D中的Z¹选自CH, CF或N; Z选自C或N; 其中如果Z¹是CH或CF, 则Z必须是C; 如果Z¹是N, 则Z可以是C或N;

每个JD独立地选自J^A, -CN, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C (O) R^D, -C (O) OR^D, -OC (O) R^D, -C (O) N (R^D)₂, -N (R^D)₂, -N (R^D) C (O) R^D, -N (R^D) C (O) OR^D, -N (R^D) C (O) N (R^D)₂, -OC (O) N (R^D)₂, -SO₂R^D, -SO₂N (R^D)₂, -N (R^D) SO₂R^D, -N (R^D) SO₂NHR^D, -N (R^D) SO₂NHC (O) OR^D, -N (R^D) SO₂NHC (O) R^D, C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族基) -R^D, C₃₋₈脂环族环, 6-10元芳基环, 4至8元杂环或5至10元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族) -R^D部分的每个所述C₁₋₆脂族部分, 每个所述C₃₋₈脂环族环, 每个所述6至10-元芳环, 每个所述4至8元杂环, 并且每个所述5至10元杂芳基环任选且独立地被至多5个R^{5d}取代;

J^A选自氮, 氢, 卤素, 氧代, 甲基, 羟基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或-NR^aR^b上的孤对电子; 其中R^a和R^b各自独立地选自氢, C₁₋₆烷基或3-6环烷基环; 或其中R^a和R^b与它们都连接的氮原子一起形成4-8元杂环或任选含有最多两个选自N, O和S的其他杂原子的5元杂芳基环; 其中所述4-8元杂环和5-元杂芳基环各自任选和独立地被至多6个氟取代;

每个R^D独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族基) -R^f, C₃₋₈脂环族环, 4至10-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至10元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族) -R^f部分的每个所述C₁₋₆脂族部分, 每个所述C₃₋₈脂环族环, 每个所述4至10-元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代; 其中当任何R^D是C₁₋₆脂族基团或- (C₁₋₆脂族基) -R^f基团之一时, 形成所述C₁₋₆脂族链的一个或两个-CH₂-单元可任选地被独立地选自-N (R^d) -, -CO-或-O-的一个基团替代;

每个R^d独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族基) -R^f, C₃₋₈脂环族环, 4至8-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆脂族基, - (C₁₋₆脂族) -R^f部分的每个所述C₁₋₆脂族部分, 每个所述C₃₋₈脂环族环, 每个所述4至8-元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6

元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5b} 取代；其中当任何 R^d 是 C_{1-6} 脂族基团或 $-(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^f$ 基团之一时，形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-CH_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-N(R^{dd})-$ 、 $-CO-$ 或 $-O-$ 的一个基团替代；

每个 R^{dd} 独立地选自氢， C_{1-6} 脂族基， $-(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^f$ ， C_{3-8} 脂环族环，4至8-元杂环，苯基或5至6元杂芳基环；其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O，N或S的杂原子；并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基， $-(C_{1-6}$ 脂族基) $-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分，每个所述 C_{3-8} 脂环族环，每个所述4至8-元杂环，每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5b} 取代；

每个 R^f 独立地选自 C_{1-3} 烷基， C_{3-8} 脂环族环，4至10元杂环，苯基或5至6元杂芳基环；其中每个所述4至10-元杂环和每个所述5至6-元杂芳基环含有1至4个独立地选自O，N或S的杂原子；并且其中每个所述 C_{3-8} 脂环族环，每个所述4至10-元杂环，每个所述苯基和每个所述5至6-元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5c} 取代；

当 J^D 为 $-C(O)N(R^D)_2$ ， $-N(R^D)_2$ ， $-N(R^D)C(O)N(R^D)_2$ ， $-OC(O)N(R^D)_2$ 或 $-SO_2N(R^D)_2$ 时，两个 R^D 基团与连接至两个 R^D 基团的氮原子一起可以形成4至8元杂环或5元杂芳基环；其中除了两个 R^D 基团所连接的氮原子之外，每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多3个独立选自N，O或S的另外的杂原子；并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)R^D$ 时， R^D 基团连同与 R^D 基团连接的碳原子、与 R^d 基团连接的氮原子和 R^d 基团可形成4至8元杂环，或5元杂芳基环；其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环除了连接有所述 R^d 基团的氮原子之外还任选含有至多2个独立地选自N，O或S的另外的杂原子；并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 时， R^D 基团与连接至 R^D 基团的氧原子、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 基团的 $-C(O)-$ 部分的碳原子、与 R^d 基团连接的氮原子和所述 R^d 基团一起，可以形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$ 时，与氮原子连接的一个 R^D 基团与所述氮原子，且与连接至所述 R^d 基团的N原子和所述 R^d 基团一起，可以形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)SO_2R^D$ 时， R^D 基团与连接至 R^D 基团的硫原子、连接至 R^d 基团的氮原子和所述 R^d 基团一起结合形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

每个 R^5 独立地选自卤素， $-CN$ ， C_{1-6} 烷基， $-(C_{1-6}$ 烷基) $-R^6$ ， $-OR^6$ ， $-SR^6$ ， $-COR^6$ ， $-OC(O)R^6$ ， $-C(O)OR^6$ ， $-C(O)N(R^6)_2$ ， $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$ ， $-N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^6)C(O)OR^6$ ， $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$ ， $-N(R^6)_2$ ， $-SO_2R^6$ ， $-SO_2OH$ ， $-SO_2NHOH$ ， $-SO_2N(R^6)_2$ ， $-SO_2N(R^6)COOR^6$ ， $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^6)SO_2R^6$ ， $-(C=O)NHOR^6$ ，一个 C_{3-8} 环烷基环，4至7元杂环，5或6元杂芳基环，苯基，苄基，氧代基或双环基团；其中所述的5或6元杂芳环或4-至7-元杂环中的每一个含有至多选自N，O和S的独立选择的4个环杂原子；且其中所述 C_{1-6} 烷基，所述 $-(C_{1-6}$ 烷基) $-R^6$ 的 C_{1-6} 烷基部分， C_{3-8} 环烷基环，4至7元杂环，5或6元杂芳环基，苯基或苄基中的每一个任选和独立地被卤素， C_{1-4} 烷

基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选和独立地被卤素, $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多六个实例取代;

与 J^{D} 的相同或不同原子连接的两个 R^5 与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基}$, $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$, $\text{C}_{1-4}\text{卤代烷氧基}$, 氧, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{N}^{\text{R}}(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OH}$ 或卤素中的至多3个取代; 其中R是氢或 $\text{C}_{1-2}\text{烷基}$;

每个 $\text{R}^{5\text{a}}$ 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{SR}^{6\text{a}}$, $-\text{COR}^{6\text{a}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{COOR}^{6\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHO}\text{R}^{6\text{a}}$, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{R}^{6\text{a}}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多六个实例取代;

每个 $\text{R}^{5\text{b}}$ 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{SR}^{6\text{a}}$, $-\text{COR}^{6\text{a}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{COOR}^{6\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{6\text{a}})\text{SO}_2\text{R}^{6\text{a}}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHO}\text{R}^{6\text{a}}$, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{R}^{6\text{a}}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多六个实例取代;

与 R^d 或 R^d 的相同或不同原子连接的两个 R^{5a} 实例或两个 R^{5b} 实例分别与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-N^R(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-CONH_2$, $-OH$ 或卤素中的至多3个取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^{5c} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHO R^{6a}$, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子,其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苄基或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N,0或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多六个实例取代;

与 R^f 的相同或不同原子连接的两个 R^{5c} 与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-N^R(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-CONH_2$, $-OH$ 或卤素中的至多3个取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^{5d} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHO R^{6a}$, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子,其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苄基或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N,0或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$

基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多六个实例取代;

与J⁰的相同或不同原子连接的两个R^{5d}与它们所连接的J⁰的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧, -C(O)O (C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -N^R(CO)O (C₁₋₄烷基), -CONH₂, -OH或卤素中的至多3个取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R⁶独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多1个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

每个R^{6a}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)N (C₁₋₆烷基)₂, -C(O)NH (C₁₋₆烷基), -C(O)N (C₁₋₆卤代烷基)₂, -C(O)NH (C₁₋₆卤代烷基), C(O)N (C₁₋₆烷基) (C₁₋₆卤代烷基), -COO (C₁₋₆烷基), -COO (C₁₋₆卤代烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多3个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

每个R^{6b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多3个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

与R⁵或R^{5d}中的相同氮原子连接的两个R⁶分别与R⁵或R^{5d}中的所述氮原子一起可以形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

与R^{5a}或R^{5b}的氮原子连接的两个R^{6a}与所述氮一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子; 与R^{5c}的氮原子连接的两个R^{6b}与所述氮一起可以形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

环E是5至7元杂环或5元杂芳基环; 所述杂环或杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O和S的杂原子;

o是0或选自1、2、3或4的整数;

Y不存在或为C₁₋₆烷基链, 任选被至多6个氟取代; 并且其中在作为C₁₋₆烷基链的所述Y

中,该烷基链的至多3个亚甲基单元可以被选自 $-O-$, $-C(O)-$ 或 $-N(Y^1-R^{90})-$,其中

Y^1 不存在或为 C_{1-6} 烷基链,任选被至多6个氟取代;和:

当 Y^1 不存在时,每个 R^{90} 独立地选自氢, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环,4-8-元杂环,苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N,O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-6} 环烷基环中的每一个,所述4-8-元杂环中的每一个,所述苯基中的每一个和所述5-6-元杂芳基环中的每一个任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;和

当存在 Y^1 时,每个 R^{90} 独立地选自氢,卤素, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环,4-8-元杂环,苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N,O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-6} 环烷基环中的每一个,所述4-8-元杂环中的每一个,所述苯基中的每一个和所述5-6-元杂芳基环中的每一个任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;

每个 R^9 独立地选自氢,卤素, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$,6环烷基环,4-8-元杂环,苯环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N,O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 烷基,所述 C_{3-6} 环烷基环中的每一个,所述4至8元杂环中的每一个,所述苯基中的每一个和所述5至6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被最多3个 R^{11} 实例取代;

每个 R^{10} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 烷基,所述 $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$ 部分的 C_{1-6} 烷基部分中的每一个,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个 R^{11a} 的实例取代;

每个 R^{13} 独立地选自苯基,苄基, C_{3-6} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7-元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个 R^{11b} 取代;

每个 R^{11} 独立地选自卤素,氧代, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ 或 $-N(R^{12})SO_2R^{12}$;其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;

每个 R^{11a} 独立地选自卤素,氧代, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ 或 $-N(R^{12})SO_2R^{12}$;其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;和

每个 R^{11b} 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基,氧代, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$,

$N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ 或 $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; 其中所述 C_{1-6} 烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个 R^{121} 取代;

每个 R^{12} 选自氢, C_{1-6} 烷基, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} (氟烷基), $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (C_{1-4} 烷基), $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 氟烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;

每个 R^{121} 选自氢, C_{1-6} 烷基, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} (氟烷基), $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (C_{1-4} 烷基), $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 氟烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;

R^{C1} 是以下任一

i) 环C; 或者

ii) 选自氮原子上的孤对电子, 氢, 卤素, 氧代, $-CN$, C_{1-6} 脂族基团, $-(C_{1-6} \text{ 脂族基团})-R^N$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$,

$-C(O)N(R^7)SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)COOR^7$, $-SO_2N(R^7)C(O)R^7$ 或 $-N(R^7)SO_2R^7$; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团, 所述 $-(C_{1-6} \text{ 脂族基团})-R^N$ 的每个 C_{1-6} 脂族基团部分任选和独立地被至多6个氟和 $-CN$, $-OR^8$, 氧代, $-N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NHOR^8$, $-SO_2N(R^8)COOR^8$, $-SO_2N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)SO_2R^8$ 中的至多2个实例取代;

其中每个 R^7 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 氟烷基, C_{3-8} 环烷基环, 苯基, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述苯基中的每一个, 所述 C_{3-8} 环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (C_{1-4} 烷基), $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个取代;

每个 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 氟代烷基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述苯基中的每一个, 所述 C_{3-8} 环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (C_{1-4} 烷基), $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, $-O(C_{1-4} \text{ 卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个取代;

每个 R^N 独立地选自苯环, 单环5或6元杂芳基环, 单环 C_{3-6} 脂环族环或单环4至6元杂环; 其中所述单环5或6元杂芳基环或所述单环4至6元杂环含有1至4个选自N, O或S的杂原子; 其中所述单环5或6元杂芳基环不是1, 3, 5-三嗪基环; 并且其中所述苯基, 所述单环5至6元杂芳基环, 所述单环 C_{3-6} 脂环族环或所述单环4至6元杂环任选且独立地被至多6个氟和/或至

多3个J^M的实例取代;

每个J^M独立地选自-CN, C¹⁻⁶脂族基, -OR^M, -SR^M, -N(R^M)₂, C₃₋₈脂环族环或4至8元杂环; 其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自N, O或S的杂原子; 其中每个所述C₁₋₆脂族基, 每个所述C₃₋₈脂环族环和每个所述4至8元杂环任选和独立地被至多3个R^{7c}取代;

每个R^M独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, C₃₋₈脂环族环或4至8元杂环; 其中每个所述4至8元杂环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中

环C为苯环, 单环5或6元杂芳环, 双环8-10元杂芳环, 单环3-10元脂环族环或单环4-10元杂环; 其中所述单环5或6元杂芳基环, 所述双环8至10元杂芳基环或所述单环4至10元杂环含有1至4个选自N, O或S的杂原子; 其中所述单环5或6元杂芳基环不是1, 3, 5-三嗪基环; 并且其中所述苯基, 单环5至6元杂芳基环, 双环8至10元杂芳基环, 单环3至10元脂环族环或单环4至10元杂环任选且独立地被至多p个实例取代的J_C; 其中p是0或选自1, 2或3的整数。

每个J^C独立地选自卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₆脂族基团, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, C₃₋₈脂环族环或4至8元杂环; 其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自N, O或S的杂原子; 其中每个所述C₁₋₆脂族基, 每个所述C₃₋₈脂环族环和每个所述4至8元杂环任选和独立地被至多3个R^{7d}取代; 或者

可替换地, 与两个连位环C原子连接的两个J^C基团与所述两个连位环C原子一起形成5至7元杂环, 其是与环C耦合的新环; 其中所述5至7元杂环含有1至2个独立地选自N, O或S的杂原子;

每个R^H独立地选自氢, C₁₋₆脂族基, C₃₋₈脂环族环或4至8元杂环; 其中每个所述4至8元杂环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 或者, 与-N(R^H)₂的相同氮原子连接的两个R^H与-N(R^H)₂的所述氮原子一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立地选自N, O或S的另外的杂原子;

每个R^{7c}独立地选自卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₃₋₈环烷基环, -OR^{8b}, -SR^{8b}, -N(R^{8b})₂, -C(O)O(C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -NR(CO)CO(C₁₋₄烷基)或氧代基团; 其中每个所述环烷基任选和独立地被至多3个卤素取代;

每个R^{7d}独立地选自卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₃₋₈环烷基环, -C(O)O(C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -OR^{8b}, -SR^{8b}, -N(R^{8b})₂或氧代基团; 其中每个所述环烷基任选和独立地被至多3个卤素取代;

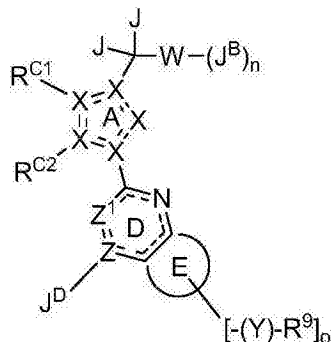
每个R^{8b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆氟烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆烷基, 所述苯基中的每一个, 所述C₃₋₈环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个取代;

每个R^{8c}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆氟烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆烷基, 所述苯基中的每一个, 所述C₃₋₈环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷

基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个取代; 和

R^{C2}选自氮原子上的孤电子对, 氢, 卤素, -OH, -O (C₁₋₆烷基), -O (卤代C₁₋₆烷基), -O (C₁₋₆卤代烷基), -O (环丙基), 环丙基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆卤代烷基和-CN。

[0277] 在式I'的化合物的一些实施方案中, 化合物是式I的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式 I

其中:

环A是5元杂芳基环; X的每个实例独立地选自C或N, 并且每两个X之间的键为单键或双键以使环A成为芳香族杂环; 其中环A中最少2个X和最多3个X可同时为N;

W是以下二者之一

i) 不存在, 并且J^B直接连接到带有两个J基团的碳原子上; 各J独立地选自氢或甲基, n为1且J^B为任选被2至9个氟取代的C₂₋₇烷基链; 其中任选地, 所述C₂₋₇烷基链的一个-CH₂-单元可以被-O-或-S-代替。

ii) 环B选自苯基, 含有1或2个独立地选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环, C₃₋₇环烷基环和4至7元杂环化合物, 含有至多3个独立地选自O, N或S的杂原子;

其中, 当W为环B时

每个J是氢;

n是0或选自1、2或3的整数;

每个J^B独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基团, -OR^B或C₃₋₈脂环族基团; 其中每个所述C₁₋₆脂族基团和每个所述C₃₋₈脂环族基团任选和独立地被至多3个R³取代;

每个R^B独立地选自氢, C₁₋₆脂族或C₃₋₈脂环族基团; 其中每个所述R^B为C₁₋₆脂族基, 每个所述R^B为C₃₋₈脂环族环任选和独立地被至多3个R^{3a}基团取代;

每个R³独立地选自卤素, -CN, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -O (C₁₋₄烷基) 或-O (C₁₋₄卤代烷基);

每个R^{3a}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -O (C₁₋₄烷基) 或-O (C₁₋₄卤代烷基);

环D中的Z¹选自CH或N; Z选自C或N; 其中如果Z¹是CH, 则Z必须是C; 如果Z¹是N, 则Z可以是C或N;

每个J^D独立地选自J^A, -CN, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -OC(O)R^D, -C(O)N(R^D)₂, -N(R^D)₂, -N(R^D)C(O)R^D, -N(R^D)C(O)OR^D, -N(R^D)C(O)N(R^D)₂, -OC(O)N(R^D)₂, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^D)SO₂R^D, -N(R^D)SO₂NHR^D, -N(R^D)SO₂NHC(O)OR^D, -N(R^D)SO₂NHC(O)R^D, C₁₋₆脂族

基, $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^D$, C_{3-8} 脂环族环, 6-10元芳基环, 4至8元杂环或5至10元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族})-R^D$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述6至10-元芳环, 每个所述4至8元杂环, 并且每个所述5至10元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5d} 取代;

J^A 选自氮, 氢, 卤素, 氧代, 甲基, 羟基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或 $-NR^aR^b$ 上的孤对电子; 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢, C_{1-6} 烷基或3-6环烷基环; 或其中 R^a 和 R^b 与它们都连接的氮原子一起形成4-8元杂环或任选含有最多两个选自N, O和S的其他杂原子的5元杂芳基环; 其中所述4-8元杂环和5-元杂芳基环各自任选和独立地被至多6个氟取代;

每个 R^D 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至10-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至10元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族})-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至10-元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5a} 取代; 其中当任何 R^D 是 C_{1-6} 脂族基团或 $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^f$ 基团之一时, 形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-\text{CH}_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-\text{N}(R^d)-$, $-\text{CO}-$ 或 $-\text{O}-$ 的一个基团替代;

每个 R^d 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至8-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族})-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至8-元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5b} 取代; 其中当任何 R^d 是 C_{1-6} 脂族基团或 $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^f$ 基团之一时, 形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-\text{CH}_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-\text{N}(R^{dd})-$, $-\text{CO}-$ 或 $-\text{O}-$ 的一个基团替代;

每个 R^{dd} 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族基})-R^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至8-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{脂族})-R^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至8-元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5b} 取代;

每个 R^f 独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{3-8} 脂环族环, 4至10元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至10-元杂环和每个所述5至6-元杂芳基环含有1至4个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至10-元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6-元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5c} 取代;

当 J^D 为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^D)_2$, $-\text{N}(R^D)_2$, $-\text{N}(R^d)\text{C}(\text{O})\text{N}(R^D)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^D)_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(R^D)_2$ 时, 两个 R^D 基团与连接至两个 R^D 基团的氮原子一起可以形成4至8元杂环或5元杂芳基环; 其中除了两个 R^D 基团所连接的氮原子之外, 每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多3个独立选自N, O或S的另外的杂原子; 并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代;

当 J^D 为 $-\text{N}(R^d)\text{C}(\text{O})R^D$ 时, R^D 基团连同与 R^D 基团连接的碳原子、与 R^d 基团连接的氮原子和 R^d 基团可形成4至8元杂环, 或5元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳

基环除了连接有所述 R^d 基团的氮原子之外还任选含有至多2个独立地选自N, O或S的另外的杂原子;并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代;

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 时, R^D 基团与连接至 R^D 基团的氧原子、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 基团的 $-C(O)-$ 部分的碳原子、与 R^d 基团连接的氮原子和所述 R^d 基团一起,可以形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子,并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代;

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$ 时,与氮原子连接的一个 R^D 基团与所述氮原子,且与连接至所述 R^d 基团的N原子和所述 R^d 基团一起,可以形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子,并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代;

当 J^D 为 $-N(R^d)SO_2R^D$ 时, R^D 基团与连接至 R^D 基团的硫原子、连接至 R^d 基团的氮原子和所述 R^d 基团一起结合形成4至8元杂环;其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子,并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代;

每个 R^5 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOH$, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基或双环基团;其中所述的5或6元杂芳环或4-至7-元杂环中的每一个含有至多选自N, O和S的独立选择的4个环杂原子;且其中所述 C_{1-6} 烷基,所述 $-(C_{1-6}烷基)-R^6$ 的 C_{1-6} 烷基部分, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基中的每一个任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多六个实例取代;

与 J^D 的相同或不同原子连接的两个 R^5 与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-N^R(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-CONH_2$, $-OH$ 或卤素中的至多3个取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^{5a} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$,

$-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOH$, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子,其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ 部

分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多六个实例取代;

每个R^{5b}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC (O) R^{6a}, -C (O) OR^{6a}, -C (O) N (R^{6a})₂, -C (O) N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) OR^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) N (R^{6a})₂, -N (R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N (R^{6a})₂, -SO₂N (R^{6a}) COOR^{6a}, -SO₂N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, - (C=O) NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多六个实例取代;

与R^d或R^d的相同或不同原子连接的两个R^{5a}实例或两个R^{5b}实例分别与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧, -C (O) O (C₁₋₄烷基), -C (O) OH, -N^R (CO) O (C₁₋₄烷基), -CONH₂, -OH或卤素中的至多3个取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5c}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC (O) R^{6a}, -C (O) OR^{6a}, -C (O) N (R^{6a})₂, -C (O) N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) OR^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) N (R^{6a})₂, -N (R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N (R^{6a})₂, -SO₂N (R^{6a}) COOR^{6a}, -SO₂N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, - (C=O) NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷

基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多六个实例取代;

与R^f的相同或不同原子连接的两个R^{5c}与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧, -C (O) O (C₁₋₄烷基), -C (O) OH, -N^R (CO) O (C₁₋₄烷基), -CONH₂, -OH或卤素中的至多3个取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5d}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC (O) R^{6a}, -C (O) OR^{6a}, -C (O) N (R^{6a})₂, -C (O) N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) OR^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) N (R^{6a})₂, -N (R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NH₂, -SO₂N (R^{6a})₂, -SO₂N (R^{6a}) COOR^{6a}, -SO₂N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, - (C=O) NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, - (C₁₋₆烷基) R^{6a}部分, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多六个实例取代;

与J⁰的相同或不同原子连接的两个R^{5d}与它们所连接的J⁰的所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺合、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多四个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧, -C (O) O (C₁₋₄烷基), -C (O) OH, -N^R (CO) O (C₁₋₄烷基), -CONH₂, -OH或卤素中的至多3个取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

每个R⁶独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C (O) NH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多1个实例取代, 其中所述5或6元杂芳环或4至7元杂环各自含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

每个R^{6a}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C (O) NH₂, -C (O) N (C₁₋₆烷基)₂, -C (O) NH (C₁₋₆烷基), -C (O) N (C₁₋₆卤代烷基)₂, -C (O)

NH (C₁₋₆卤代烷基), C (O) N (C₁₋₆烷基) (C₁₋₆卤代烷基), -COO (C₁₋₆烷基), -COO (C₁₋₆卤代烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多3个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

每个R^{6b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C (O) NH₂, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中至多3个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子;

与R⁵或R^{5d}中的相同氮原子连接的两个R⁶分别与R⁵或R^{5d}中的所述氮原子一起可以形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

与R^{5a}或R^{5b}的氮原子连接的两个R^{6a}与所述氮一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子; 与R^{5c}的氮原子连接的两个R^{6b}与所述氮一起可以形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

环E是5至7元杂环或5元杂芳基环; 所述杂环或杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O和S的杂原子;

o是0或选自1、2、3或4的整数;

Y不存在或为C₁₋₆烷基链, 任选被至多6个氟取代; 并且其中在作为C₁₋₆烷基链的所述Y中, 该烷基链的至多3个亚甲基单元可以被选自-O-, -C (O) -或-N (Y¹ -R⁹⁰) -, 其中

Y¹不存在或为C₁₋₆烷基链, 任选被至多6个氟取代; 和:

当Y¹不存在时, 每个R⁹⁰独立地选自氢, -COR¹⁰, -C (O) OR¹⁰, -C (O) N (R¹⁰)₂, -C (O) N (R¹⁰) SO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂N (R¹⁰)₂, -SO₂N (R¹⁰) COOR¹⁰, -SO₂N (R¹⁰) C (O) R¹⁰, - (C=O) NHOR¹⁰, C₃₋₆环烷基环, 4-8-元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₆环烷基环中的每一个, 所述4-8-元杂环中的每一个, 所述苯基中的每一个和所述5-6-元杂芳基环中的每一个任选且独立地被至多3个R¹¹取代; 和

当存在Y¹时, 每个R⁹⁰独立地选自氢, 卤素, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC (O) R¹⁰, -C (O) OR¹⁰, -C (O) N (R¹⁰)₂, -C (O) N (R¹⁰) SO₂R¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) R¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) OR¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) N (R¹⁰)₂, -N (R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N (R¹⁰)₂, -SO₂N (R¹⁰) COOR¹⁰, -SO₂N (R¹⁰) C (O) R¹⁰, -N (R¹⁰) SO₂R¹⁰, - (C=O) NHOR¹⁰, C₃₋₆环烷基环, 4-8-元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₆环烷基环中的每一个, 所述4-8-元杂环中的每一个, 所述苯基中的每一个和所述5-6-元杂芳基环中的每一个任选且独立地被至多3个R¹¹取代;

每个R⁹独立地选自氢, 卤素, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC (O) R¹⁰, -C (O) OR¹⁰, -C (O) N (R¹⁰)₂, -C (O) N (R¹⁰) SO₂R¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) R¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) OR¹⁰, -N (R¹⁰) C (O) N (R¹⁰)₂, -N (R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N (R¹⁰)₂, -SO₂N (R¹⁰) COOR¹⁰, -SO₂N (R¹⁰) C (O) R¹⁰, -N (R¹⁰) SO₂R¹⁰, - (C=O) NHOR¹⁰, 6环

烷基环, 4-8-元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆烷基, 所述C₃₋₆环烷基环中的每一个, 所述4至8元杂环中的每一个, 所述苯基中的每一个和所述5至6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被最多3个R¹¹实例取代;

每个R¹⁰独立地选自氢, C₁₋₆烷基, -(C₁₋₆烷基)-R¹³, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述C₁₋₆烷基, 所述-(C₁₋₆烷基)-R¹³部分的C₁₋₆烷基部分中的每一个, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个R^{11a}的实例取代;

每个R¹³独立地选自苯基, 苄基, C₃₋₆环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个R^{11b}取代;

每个R¹¹独立地选自卤素, 氧代, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代;

每个R^{11a}独立地选自卤素, 氧代, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代; 和

每个R^{11b}独立地选自卤素, C₁₋₆烷基, 氧代, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代;

每个R¹²选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

每个R¹²¹选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

R^{C1}是以下二者之一

i) 环C; 或者

ii) 选自氮原子上的孤对电子, 氢, 卤素, 氧代, -CN, C₁₋₆脂族基团, -(C₁₋₆脂族基团)-R^N, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -O(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -COR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)SO₂R⁷, -

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)\text{COOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 或 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团, 所述 $-(\text{C}_{1-6}$ 脂族基团) $-\text{R}^N$ 的每个 C_{1-6} 脂族基团部分任选和独立地被至多6个氟和 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, 氧代, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHOR}^8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{COOR}^8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^8$ 中的至多2个实例取代;

其中每个 R^7 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 氟烷基, C_{3-8} 环烷基环, 苯基, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自 N , O 和 S 的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述苯基中的每一个, 所述 C_{3-8} 环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个取代;

每个 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 氟代烷基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自 N , O 和 S 的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述苯基中的每一个, 所述 C_{3-8} 环烷基中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个和所述5或6元杂芳基环中的每一个各自任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个取代;

每个 R^N 独立地选自苯环, 单环5或6元杂芳基环, 单环 C_{3-6} 脂环族环或单环4至6元杂环; 其中所述单环5或6元杂芳基环或所述单环4至6元杂环含有1至4个选自 N , O 或 S 的杂原子; 其中所述单环5或6元杂芳基环不是1, 3, 5-三嗪基环; 并且其中所述苯基, 所述单环5至6元杂芳基环, 所述单环 C_{3-6} 脂环族环或所述单环4至6元杂环任选且独立地被至多6个氟和/或至多3个 J^M 的实例取代; 每个 J^M 独立地选自 $-\text{CN}$, C^{1-6} 脂族基, $-\text{OR}^M$, $-\text{SR}^M$, $-\text{N}(\text{R}^M)_2$, C_{3-8} 脂环族环或4至8元杂环; 其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自 N , O 或 S 的杂原子; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环和每个所述4至8元杂环任选和独立地被至多3个 R^{7c} 取代;

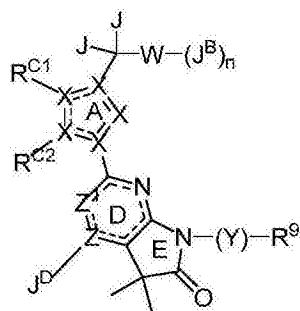
每个 R^M 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, C_{3-8} 脂环族环或4至8元杂环; 其中每个所述4至8元杂环含有1至3个独立地选自 O , N 或 S 的杂原子; 并且其中

环 C 为苯环, 单环5或6元杂芳环, 双环8-10元杂芳环, 单环3-10元脂环族环或单环4-10元杂环; 其中所述单环5或6元杂芳基环, 所述双环8至10元杂芳基环或所述单环4至10元杂环含有1至4个选自 N , O 或 S 的杂原子; 其中所述单环5或6元杂芳基环不是1, 3, 5-三嗪基环; 并且其中所述苯基, 单环5至6元杂芳基环, 双环8至10元杂芳基环, 单环3至10元脂环族环或单环4至10元杂环任选且独立地被至多 p 个实例取代的 J_c ; 其中 p 是0或选自1、2或3的整数。

每个 J^c 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-6} 脂族基团, $-\text{OR}^H$, $-\text{SR}^H$, $-\text{N}(\text{R}^H)_2$, C_{3-8} 脂环族环或4至8元杂环; 其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自 N , O 或 S 的杂原子; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环和每个所述4至8元杂环任选和独立地被至多3个 R^{7d} 取代; 或者

可替换地, 与两个连位环 C 原子连接的两个 J^c 基团与所述两个连位环 C 原子一起形成5至7元杂环, 其是与环 C 耦合的新环; 其中所述5至7元杂环含有1至2个独立地选自 N , O 或 S 的杂原子;

每个 R^H 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, C_{3-8} 脂环族环或4至8元杂环; 其中每个所述4至8元杂环含有1至3个独立地选自 O , N 或 S 的杂原子; 或者, 与 $-\text{N}(\text{R}^H)_2$ 的相同氮原子连接的两个 R^H 与-

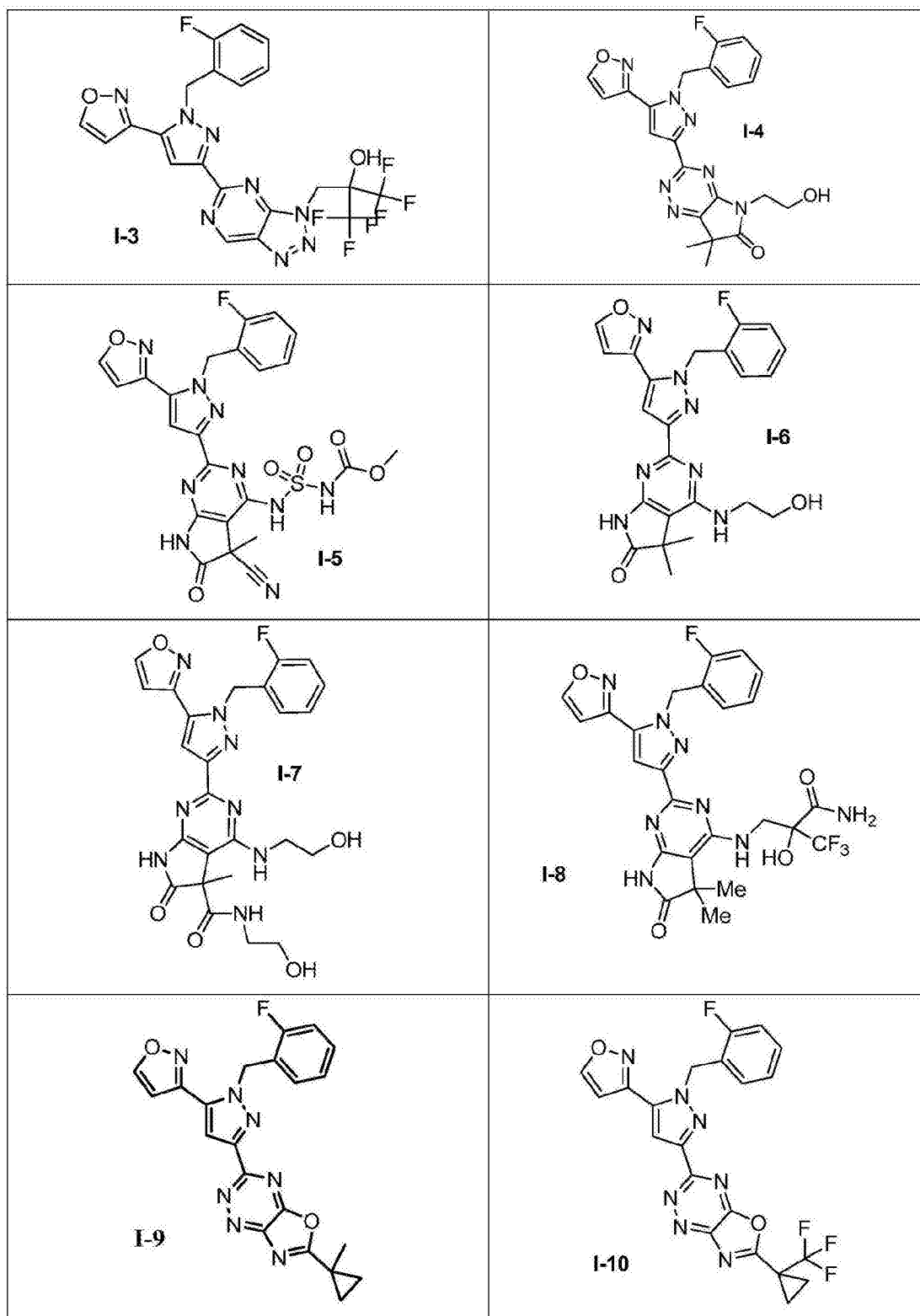


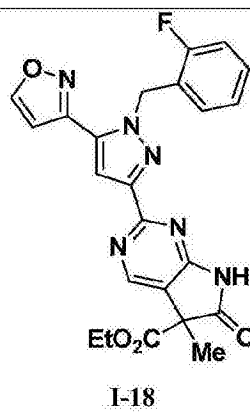
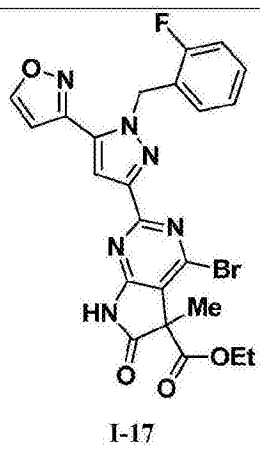
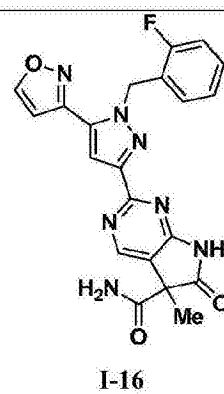
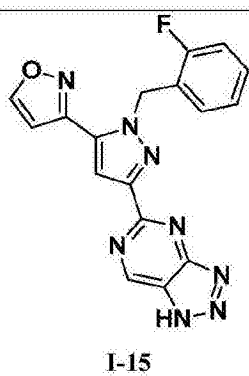
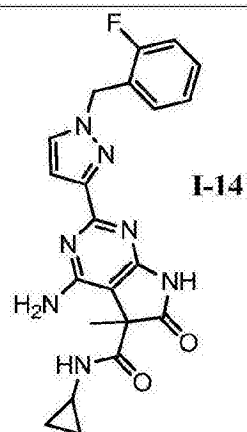
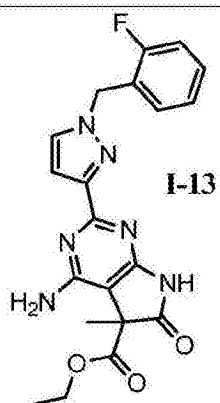
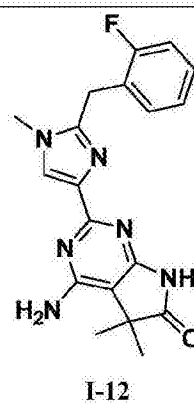
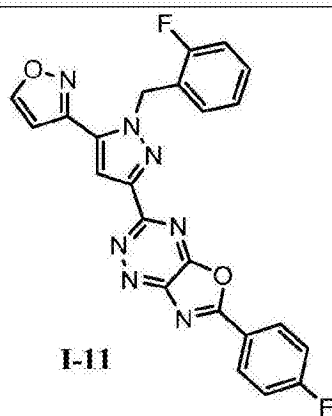
式 I'C

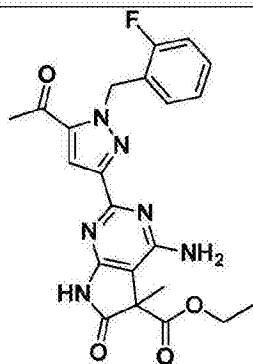
[0280] 在一些上述实施方案中,所述化合物是选自下表X的化合物或其药学上可接受的盐中的一种:

表X

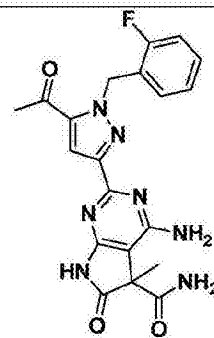
Chemical structure I-1 is a complex molecule featuring a pyrazole ring system with a methoxy group, a fluorophenyl group, and a fused pyrazole ring system. I-1	Chemical structure I-2 is a complex molecule featuring a pyrazole ring system with a fluorophenyl group, a pyrazole ring, and a fused pyrazole ring system. I-2
---	---



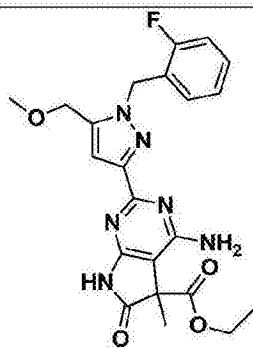




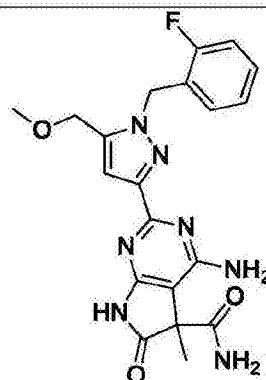
I-19



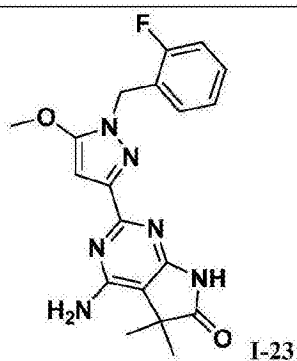
I-20



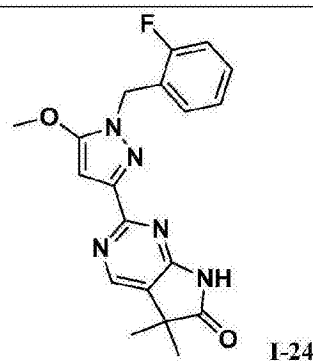
I-21



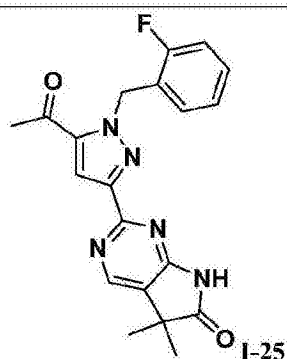
I-22



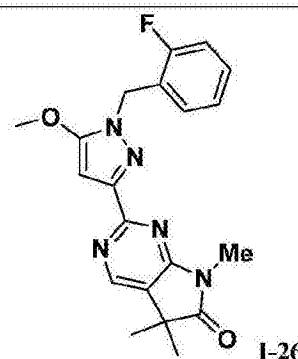
I-23



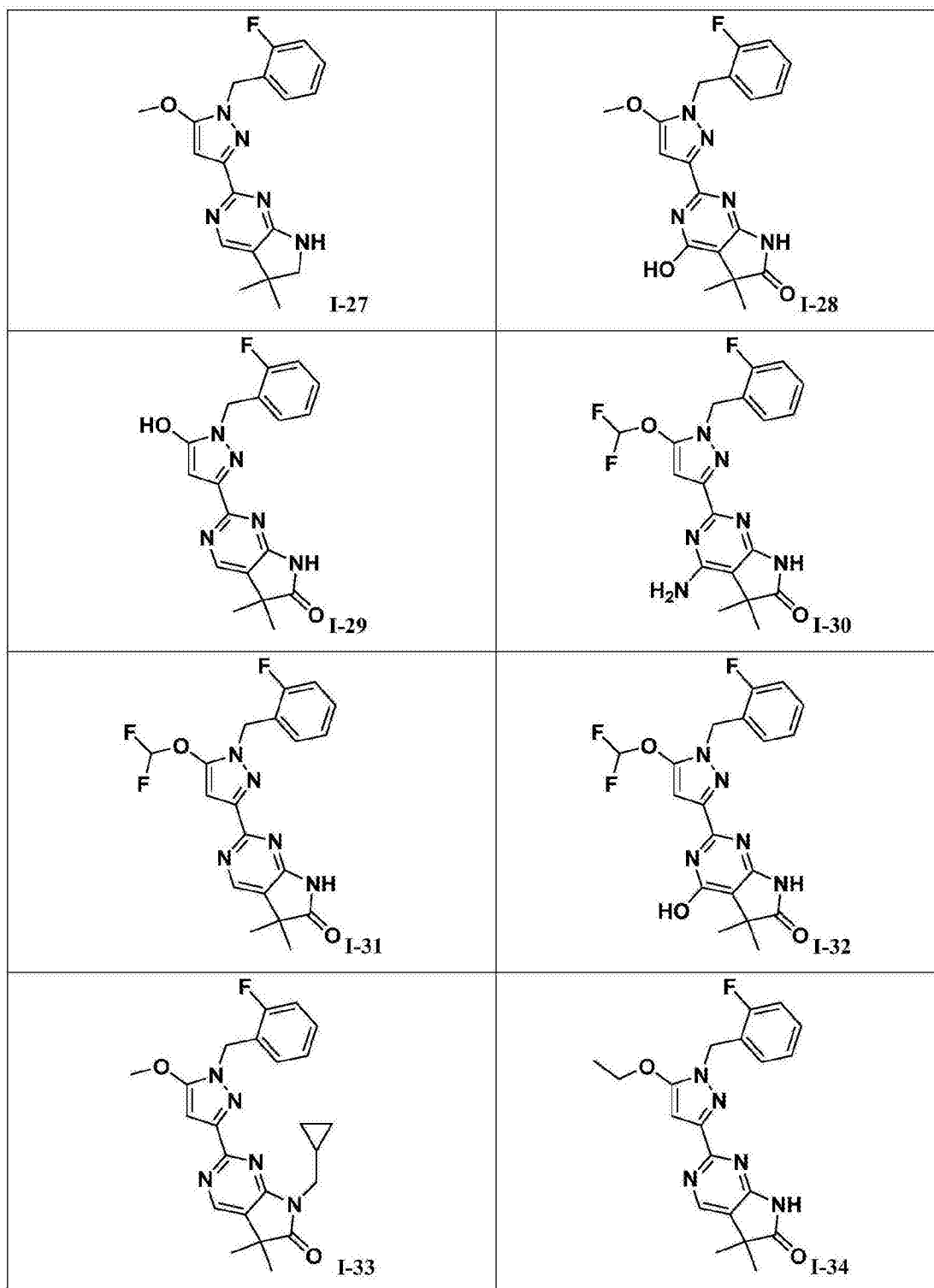
I-24

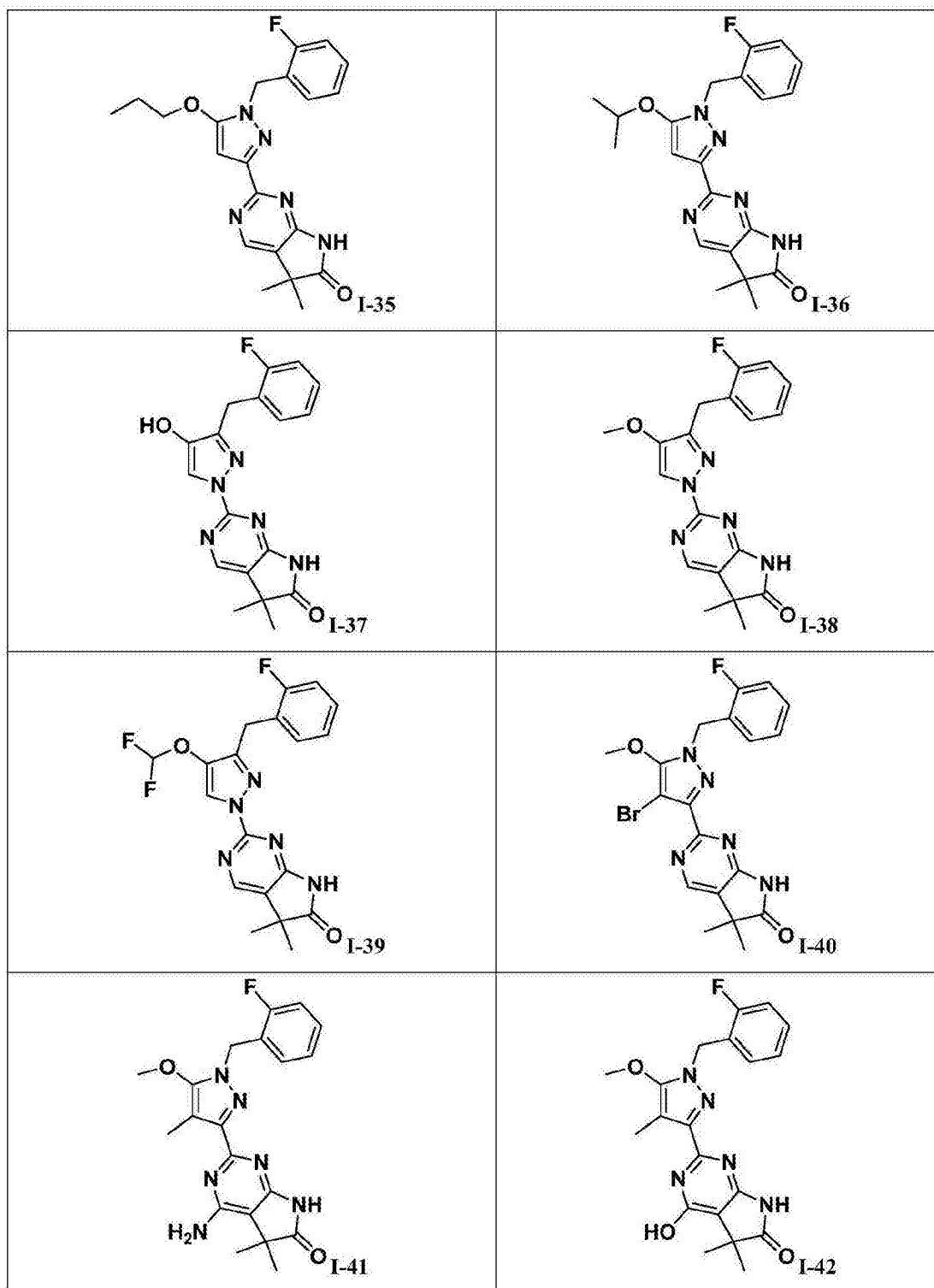


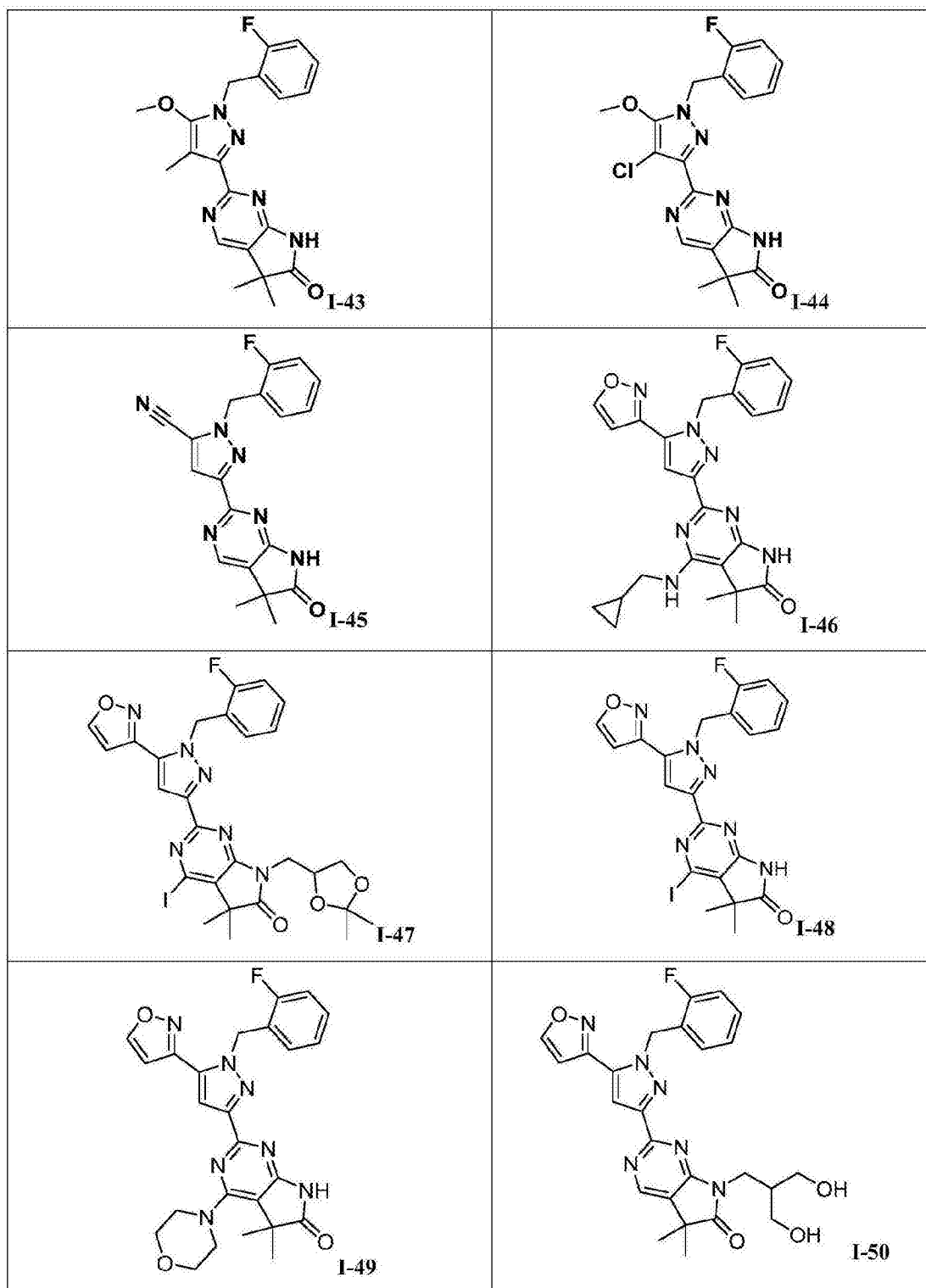
I-25

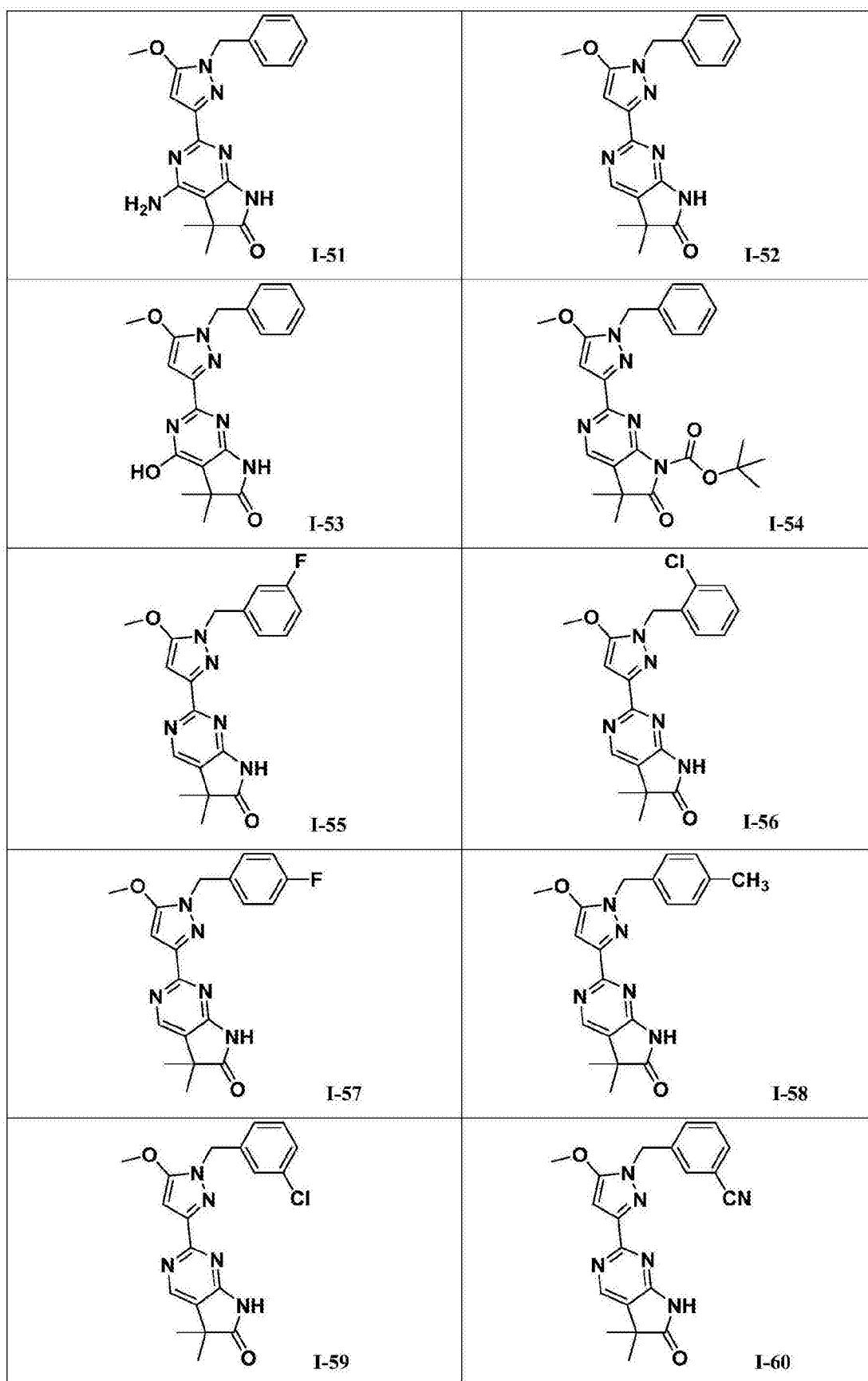


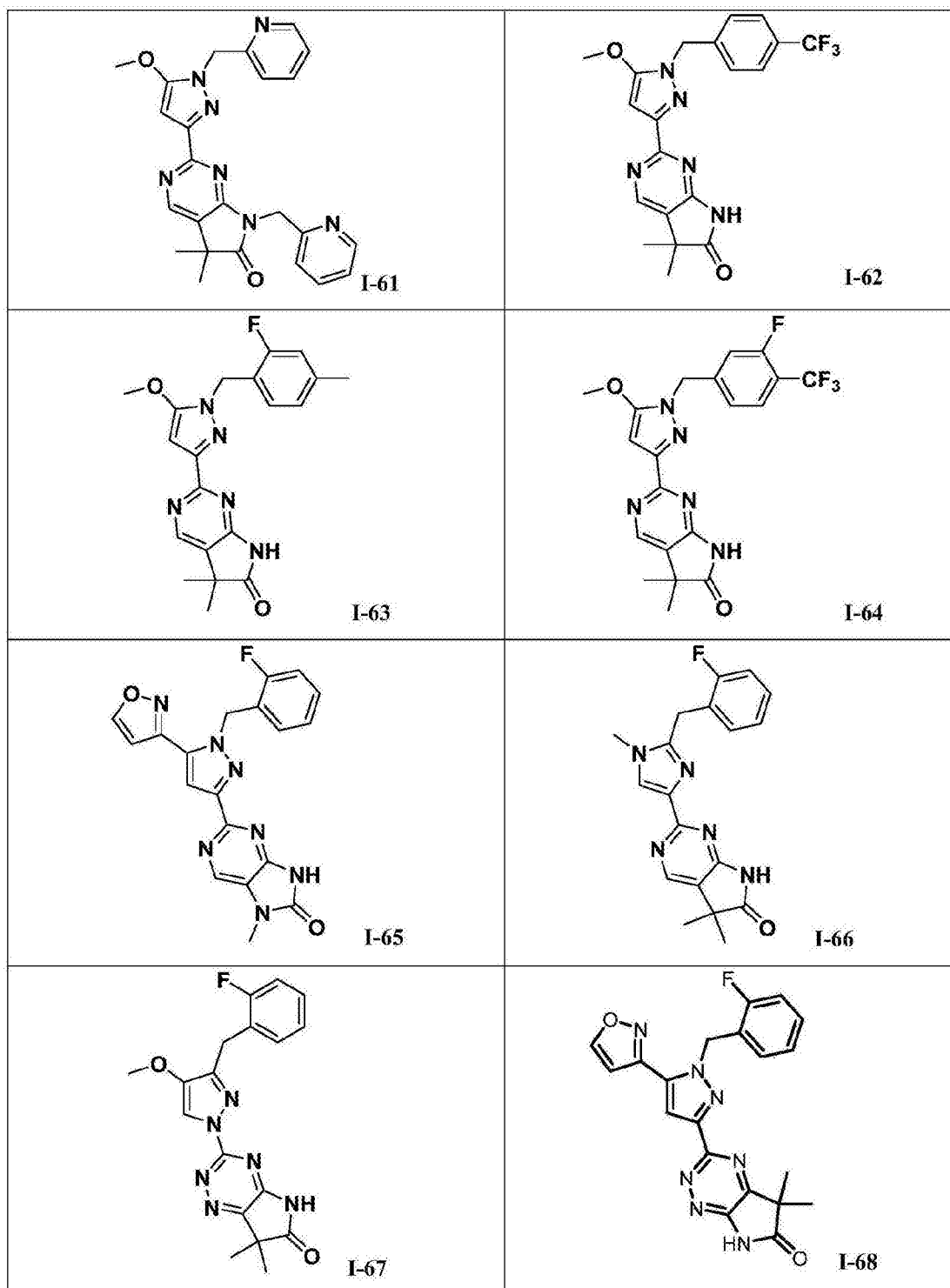
I-26

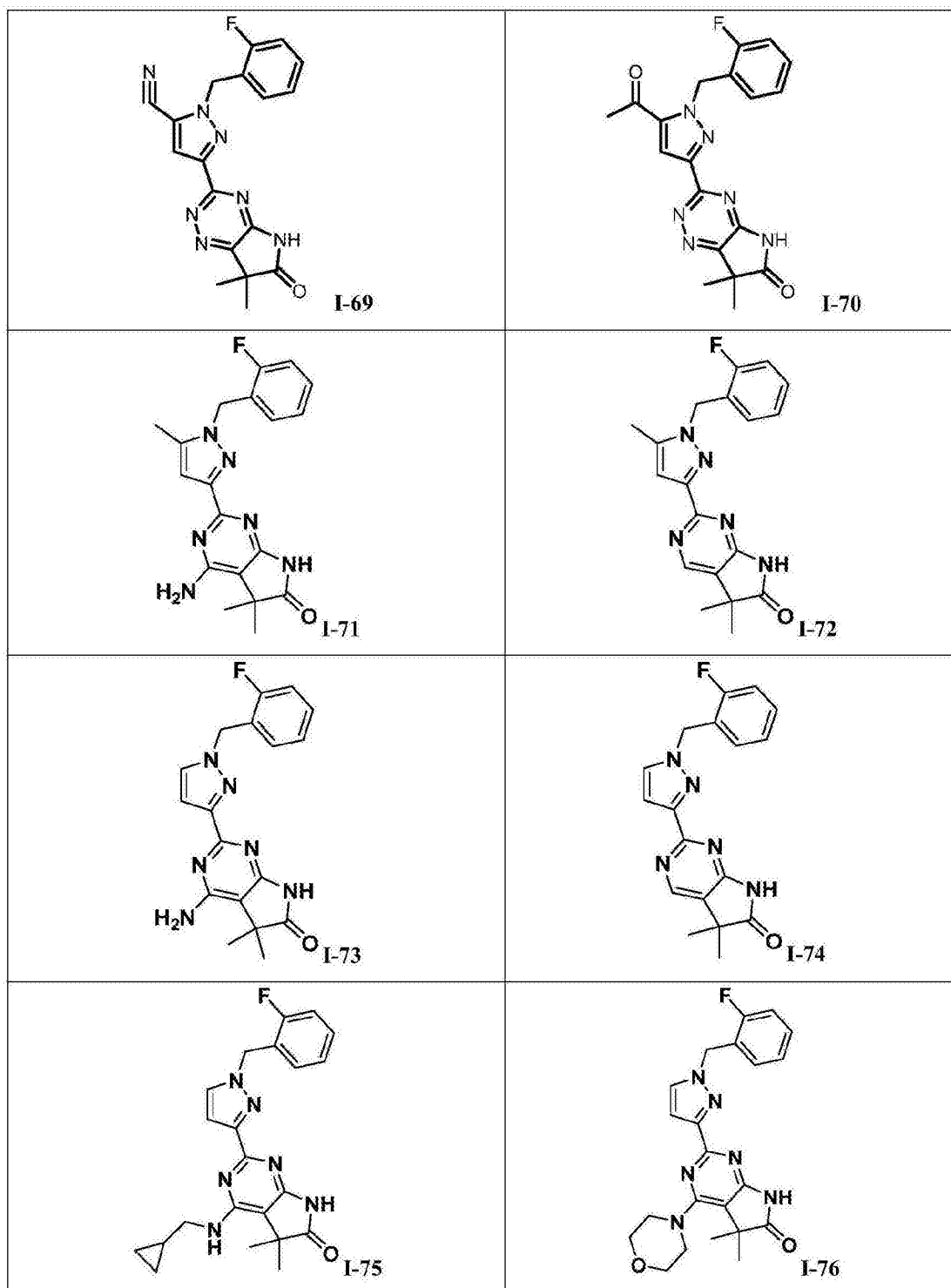


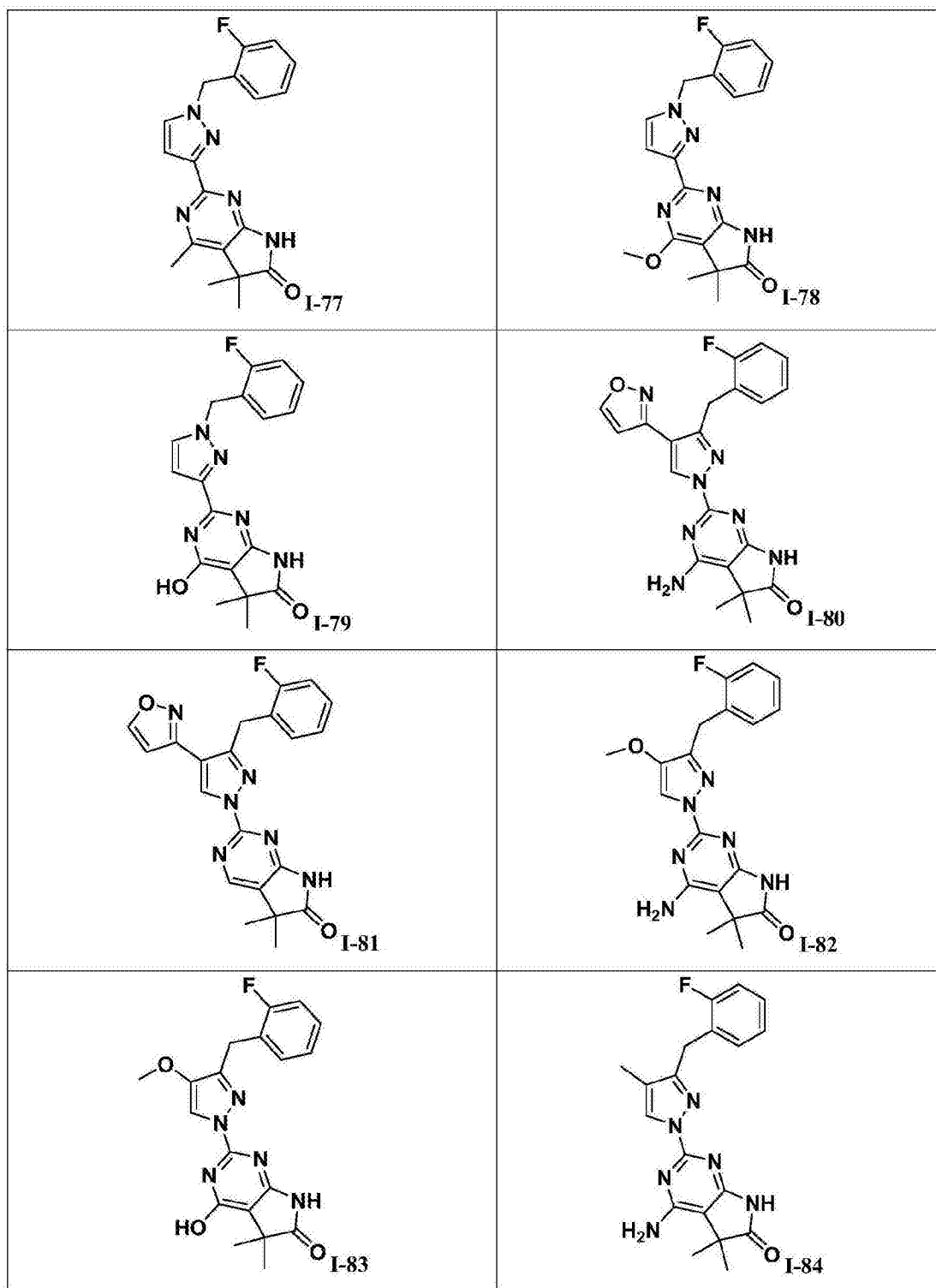


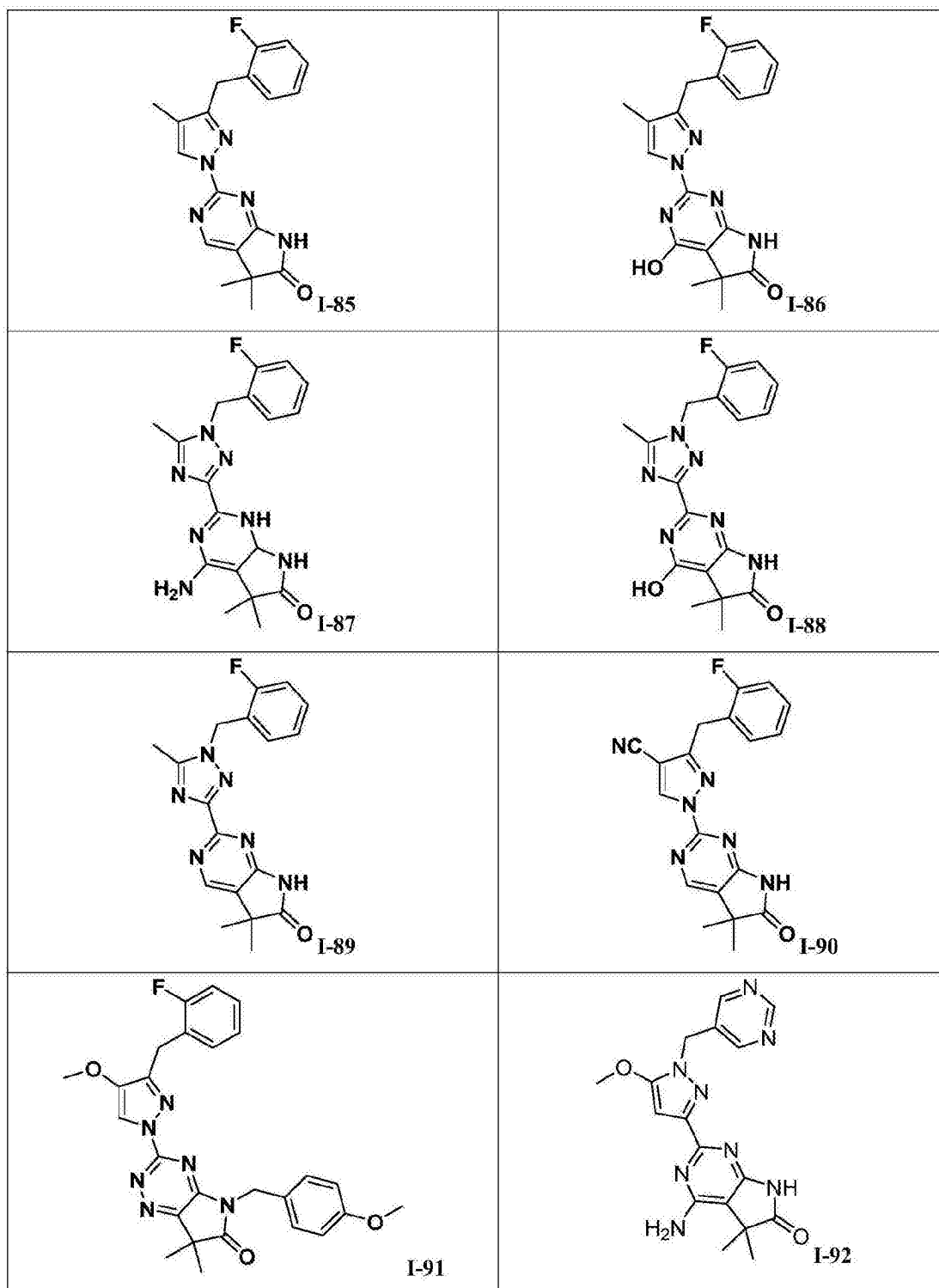


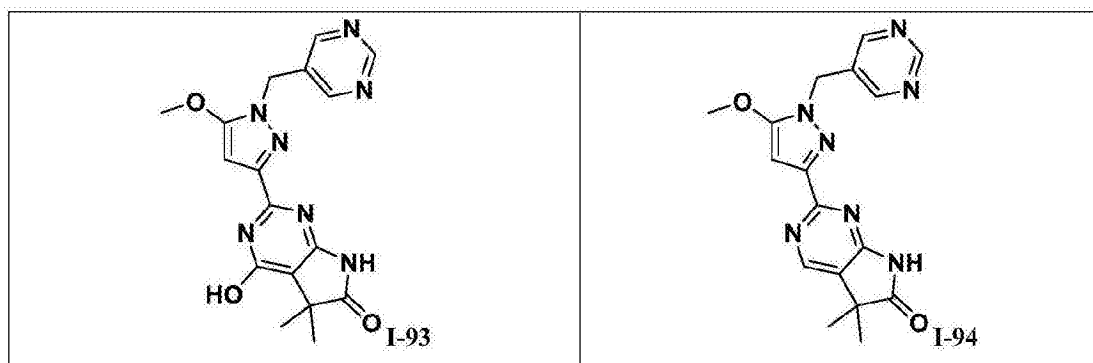






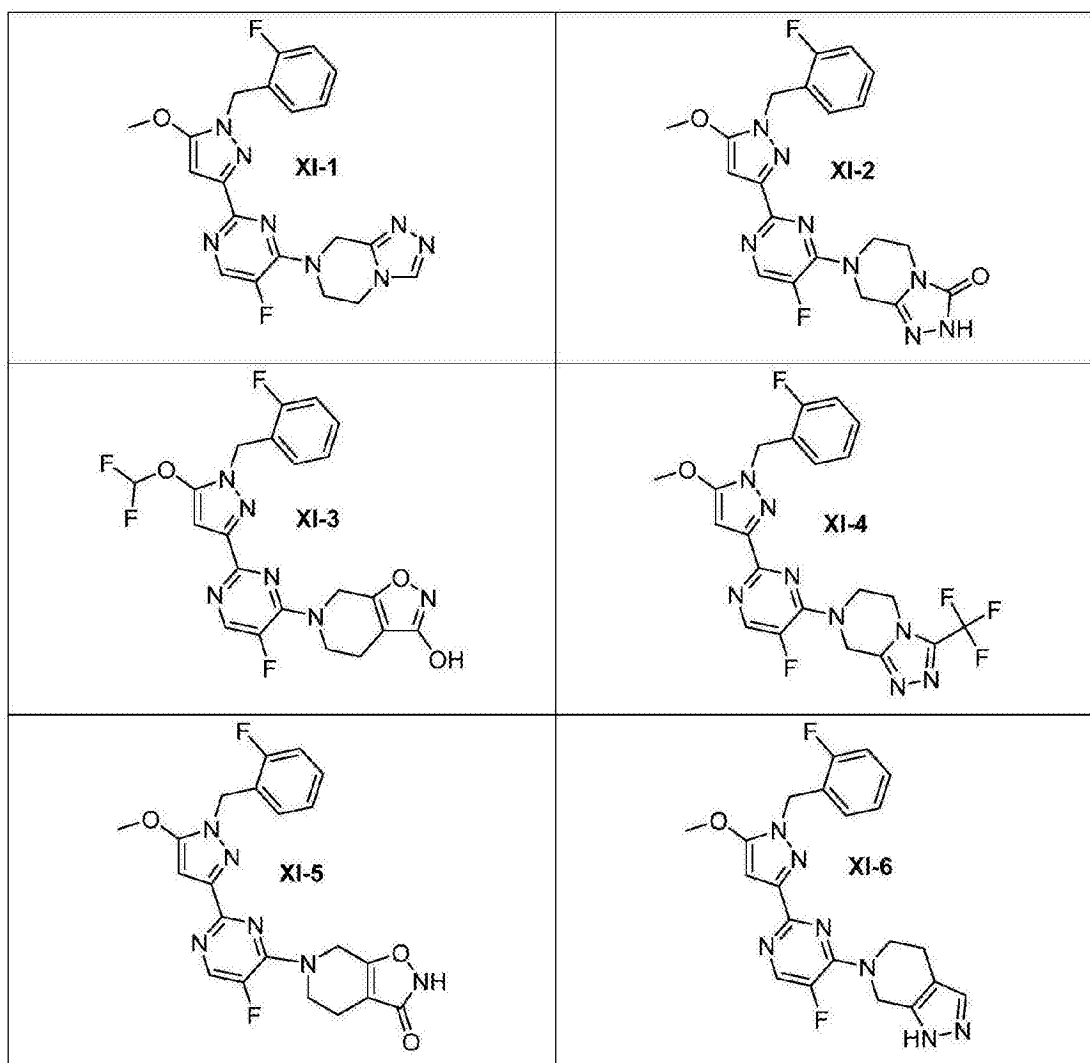


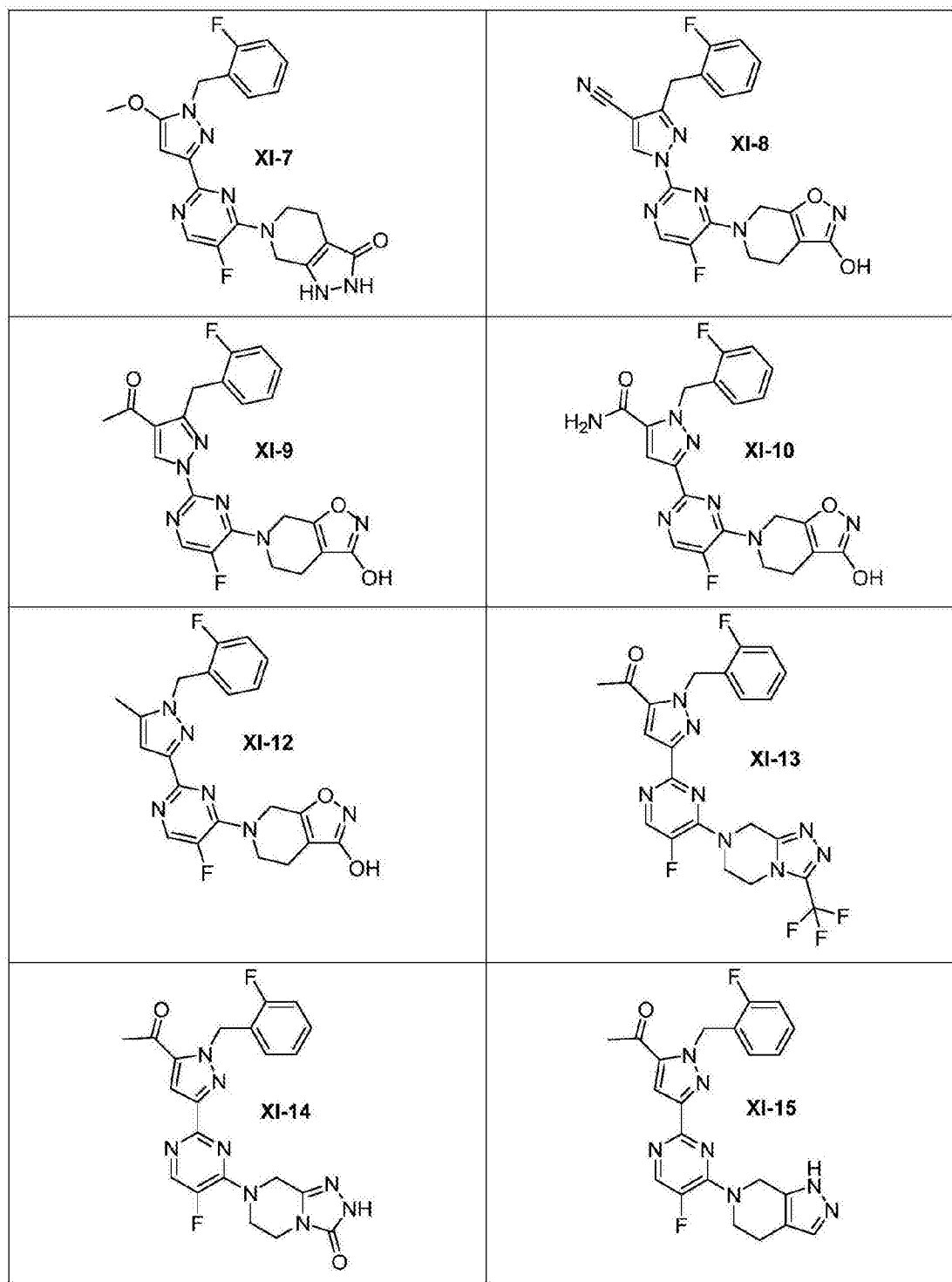


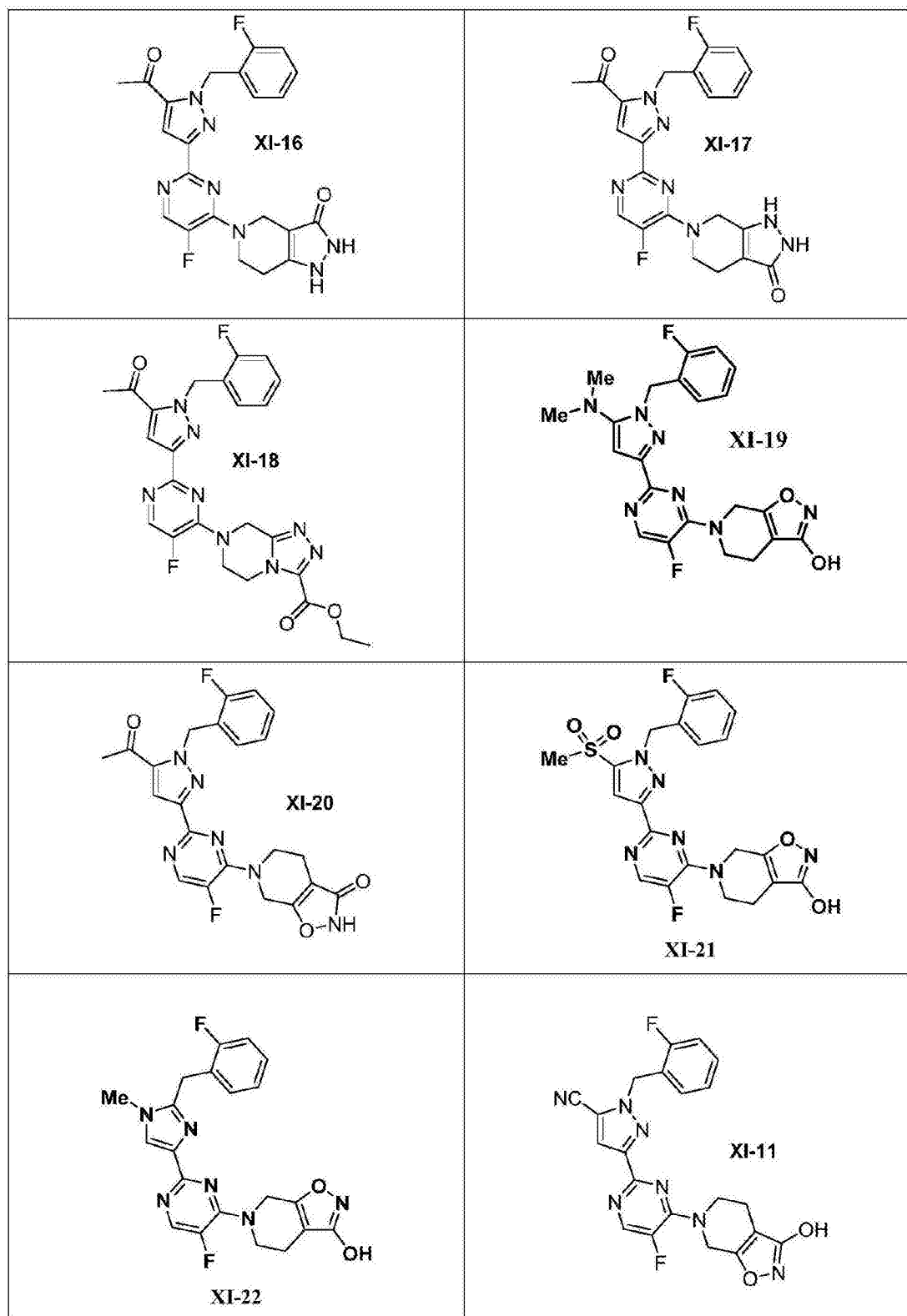


[0281] 在一些上述实施方案中,所述化合物是选自下表XX的化合物或其药学上可接受的盐:

表XX

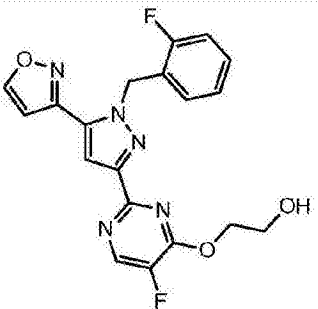
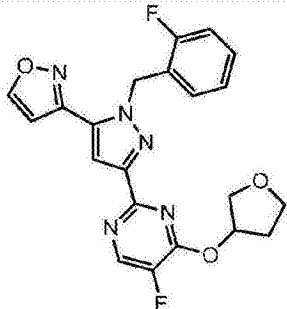
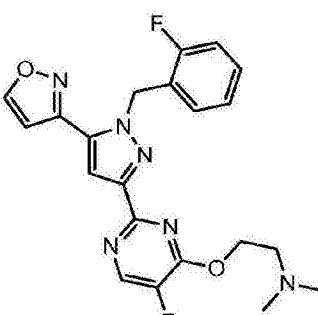
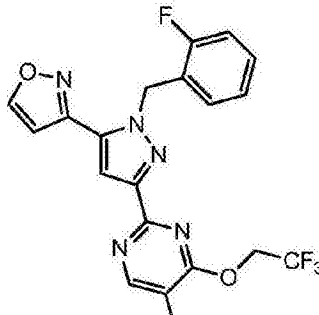
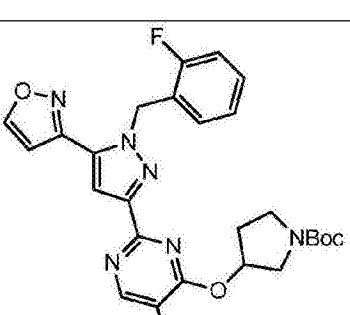
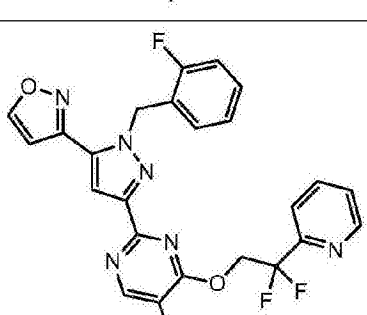
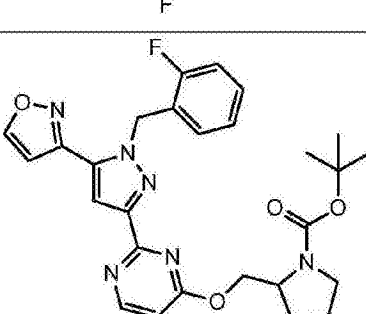
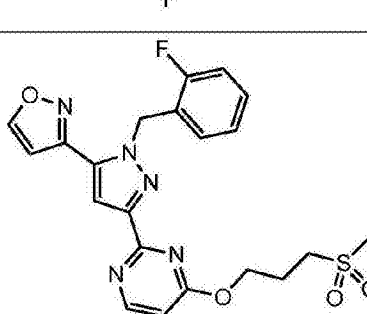
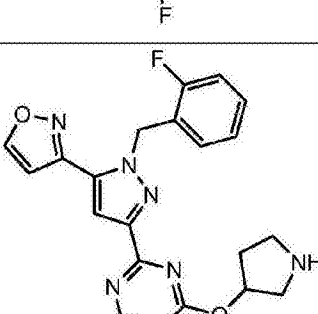
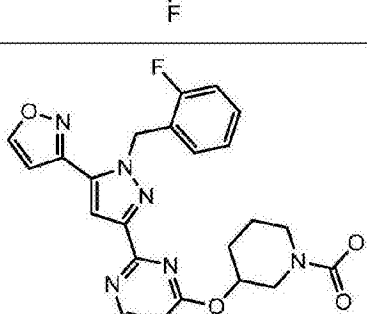


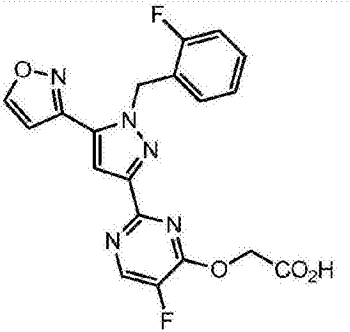
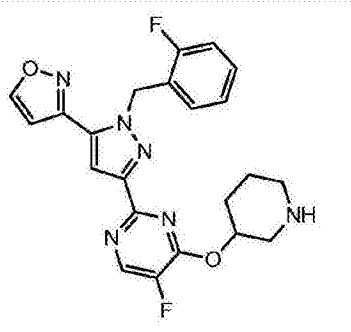
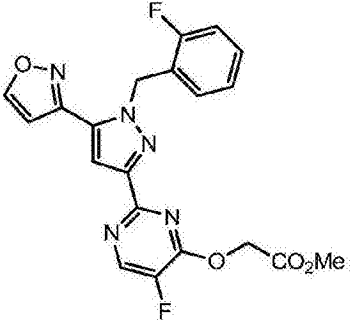
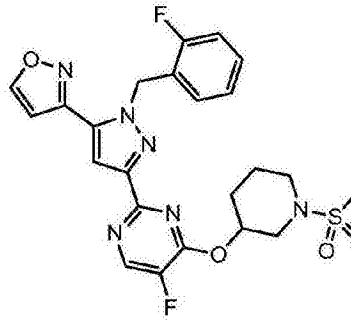
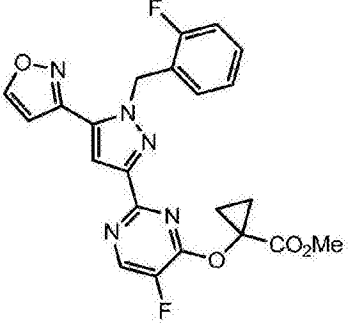
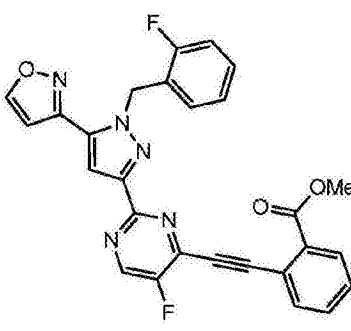
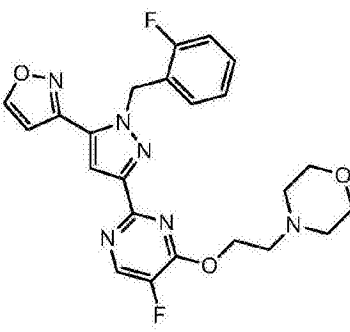
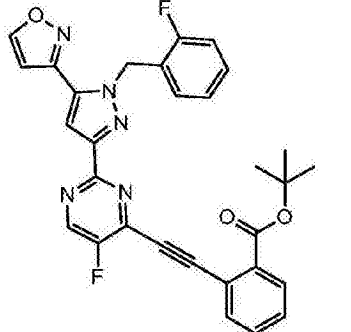


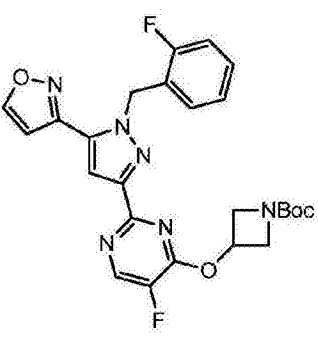
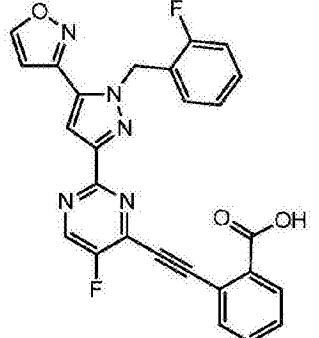
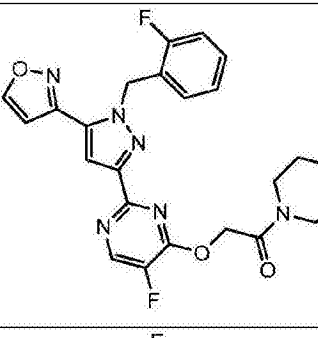
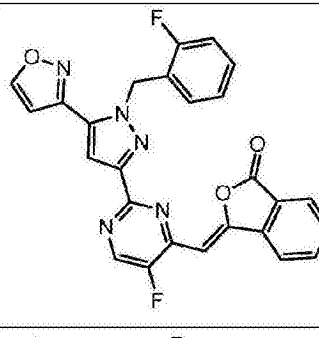
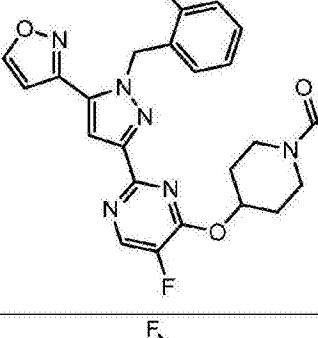
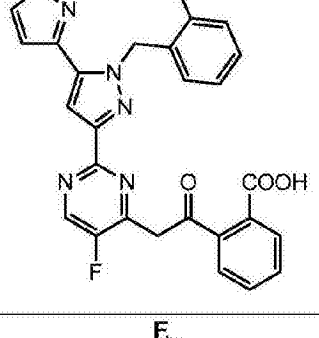
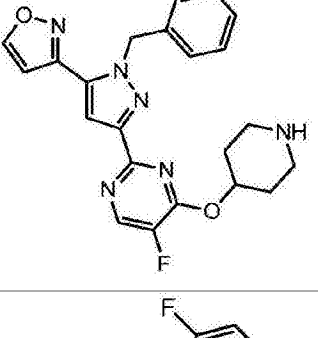
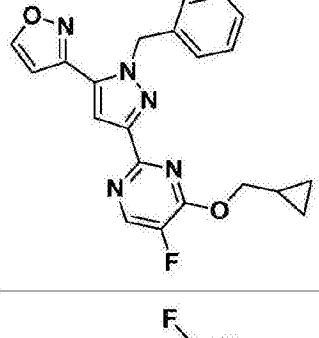
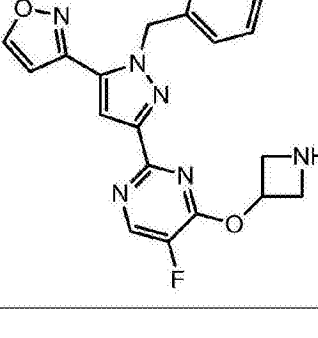
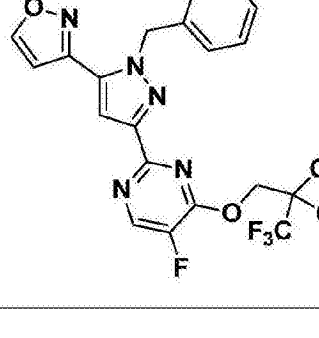


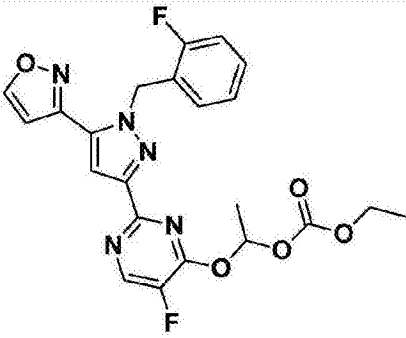
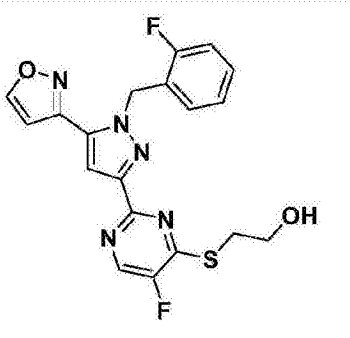
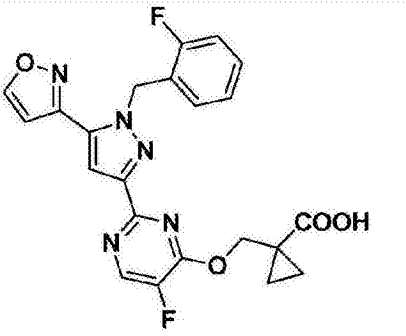
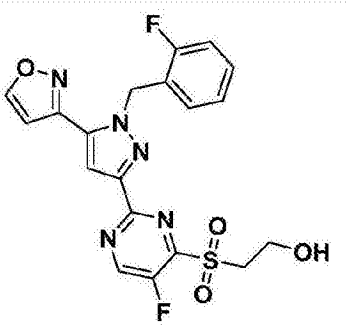
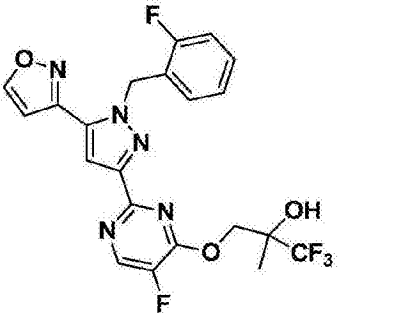
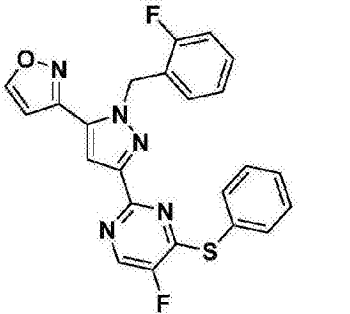
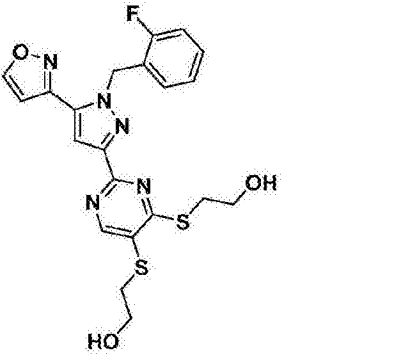
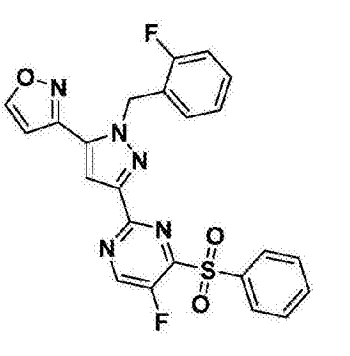
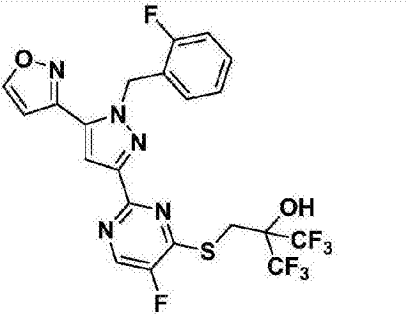
[0282] 在本发明的一些实施方案中,所述化合物是选自下表XXX中的一种或其药学上可接受的盐:

表XXX

	XXI-1		XXI-15
	XXI-2		XXI-16
	XXI-3		XXI-17
	XXI-4		XXI-18
	XXI-5		XXI-19

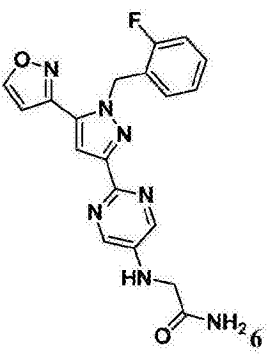
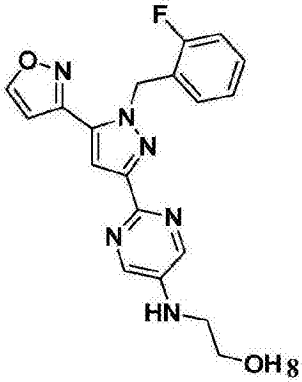
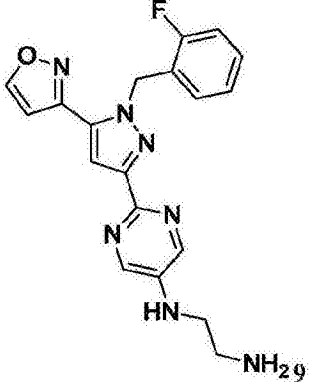
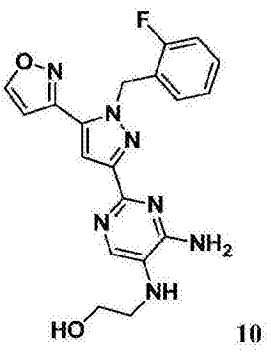
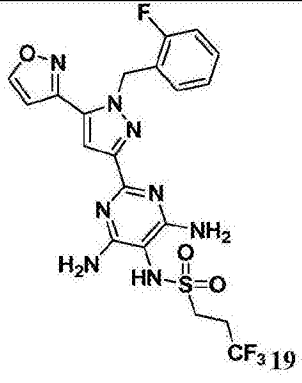
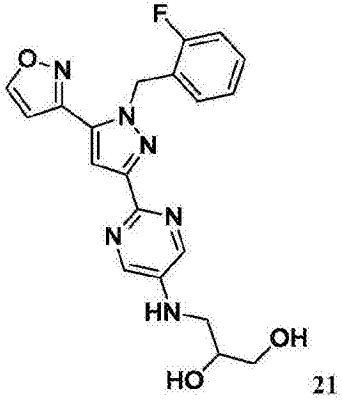
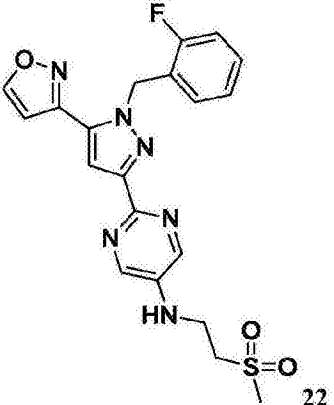
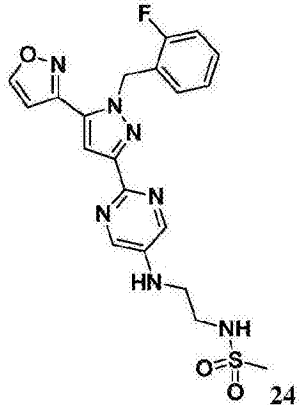
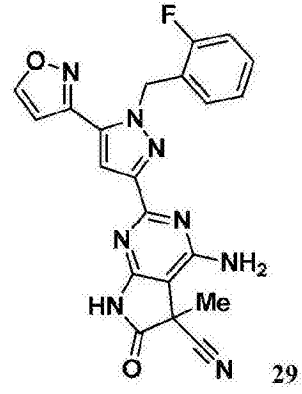
	XXI-6		XXI-20
	XXI-7		XXI-21
	XXI-8		XXI-23
	XXI-9		XXI-24

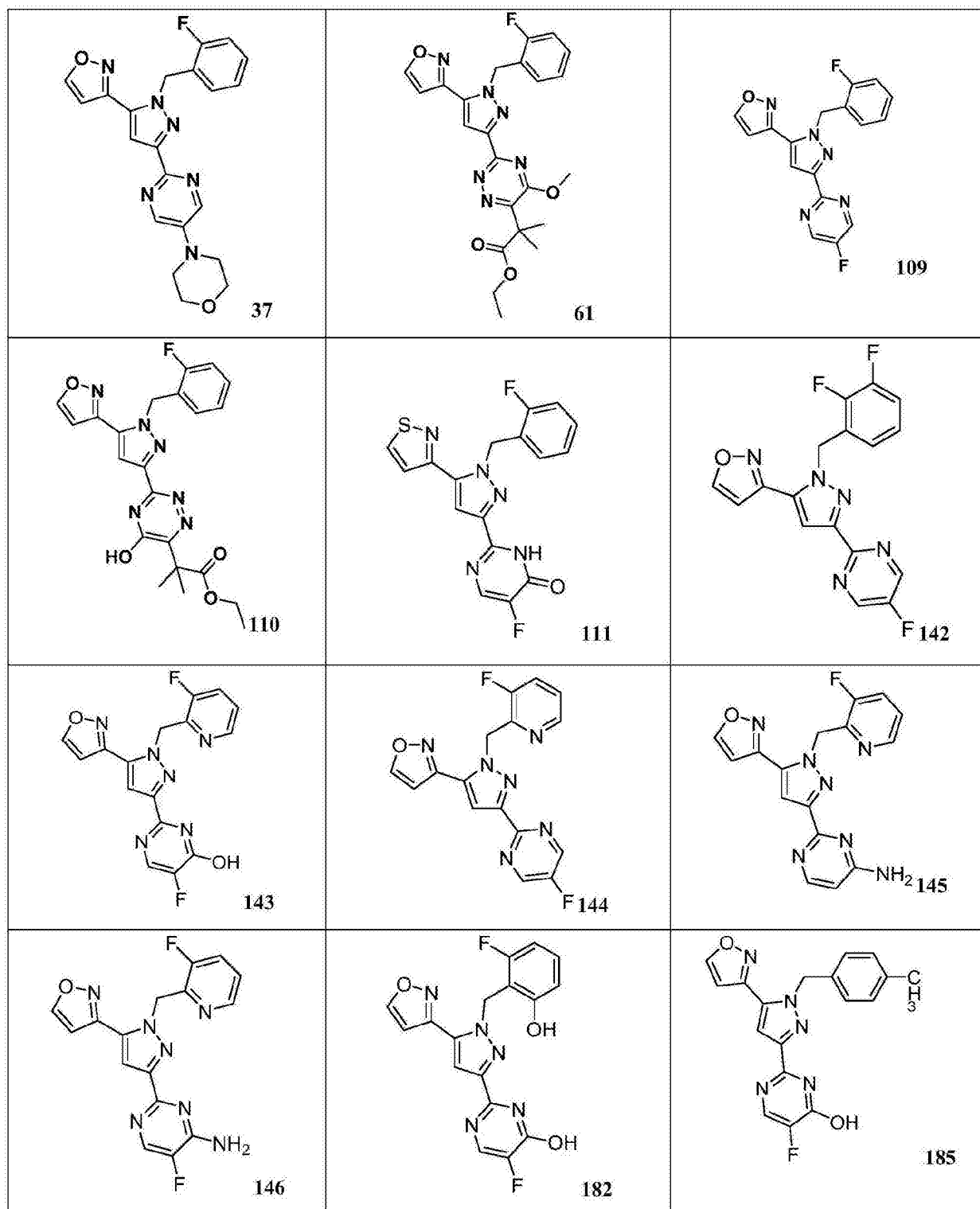
	XXI-10		XXI-25
	XXI-11		XXI-26
	XXI-12		XXI-27
	XXI-13		XXI-30
	XXI-14		XXI-32

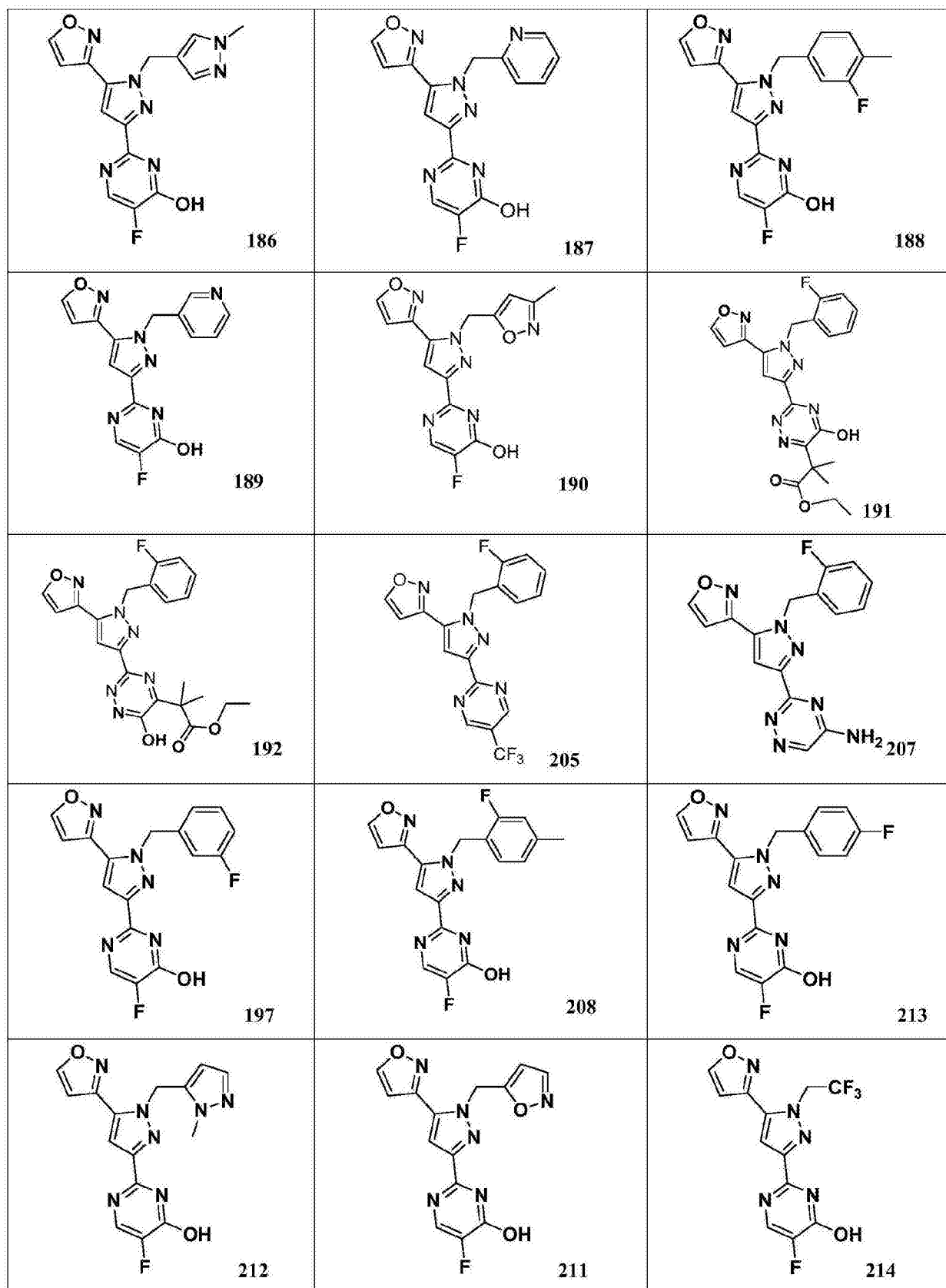
	XXI-29		XXI-34
	XXI-31		XXI-36
	XXI-33		XXI-37
	XXI-35		XXI-38
	XXI-39		

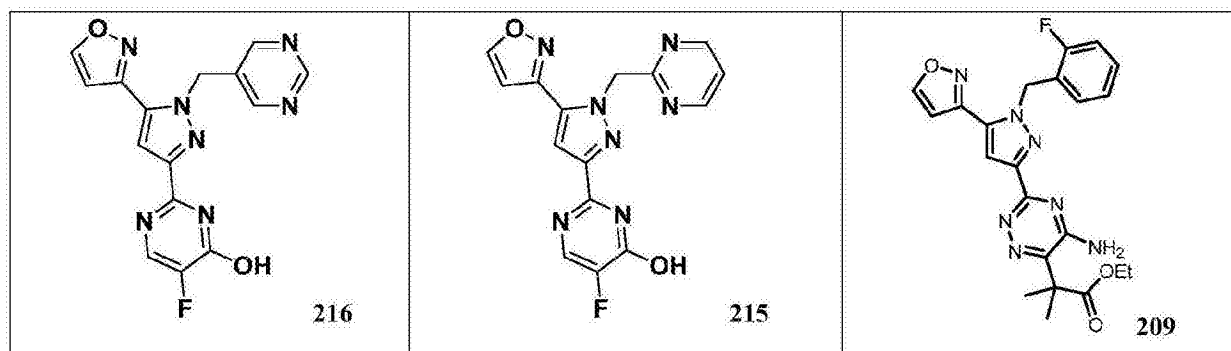
[0283] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是表IV或表XIV中所示的一种,或其药学上可接受的盐。

表IV

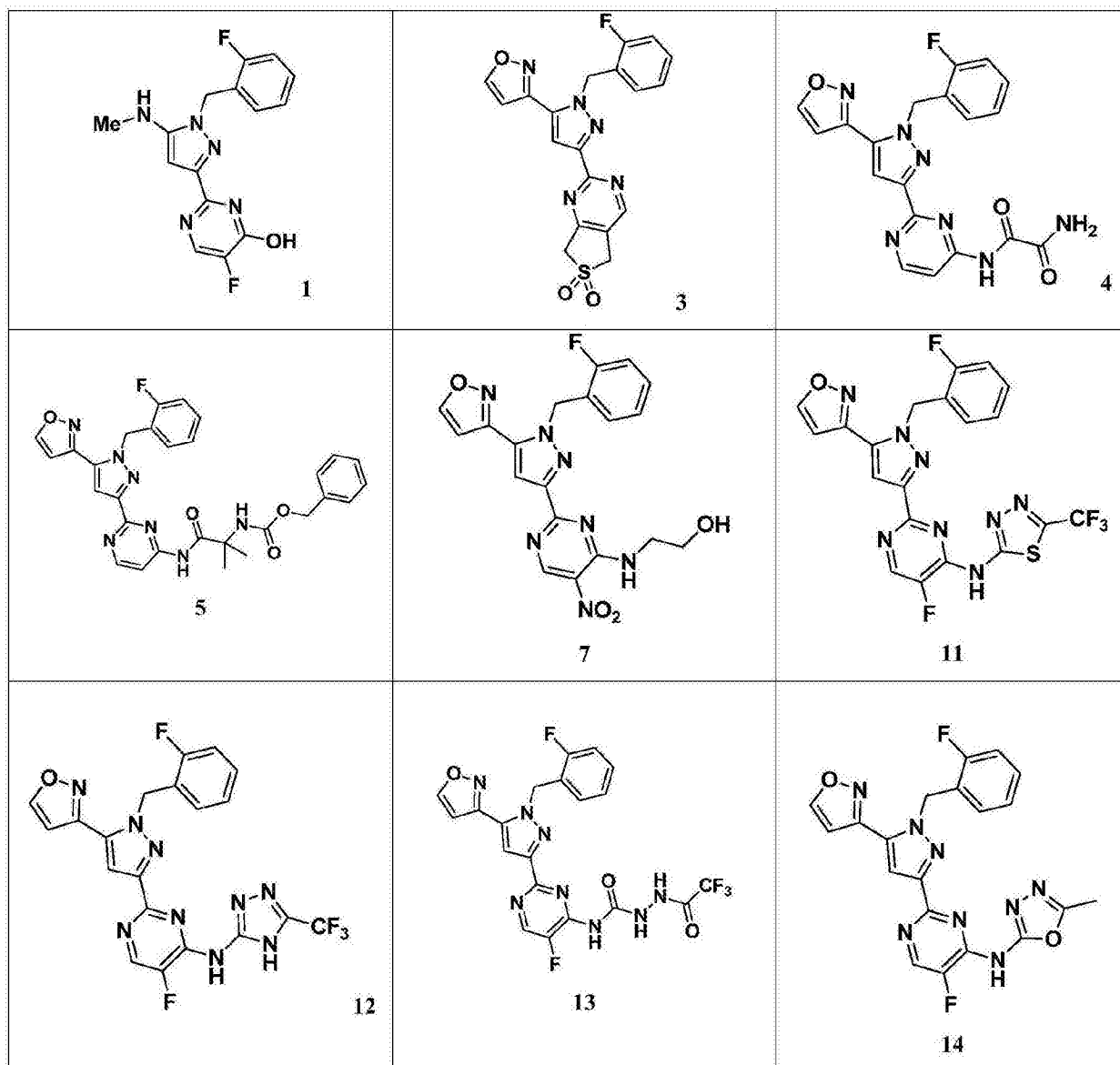
 6	 8	 9
 10	 19	 21
 22	 24	 29

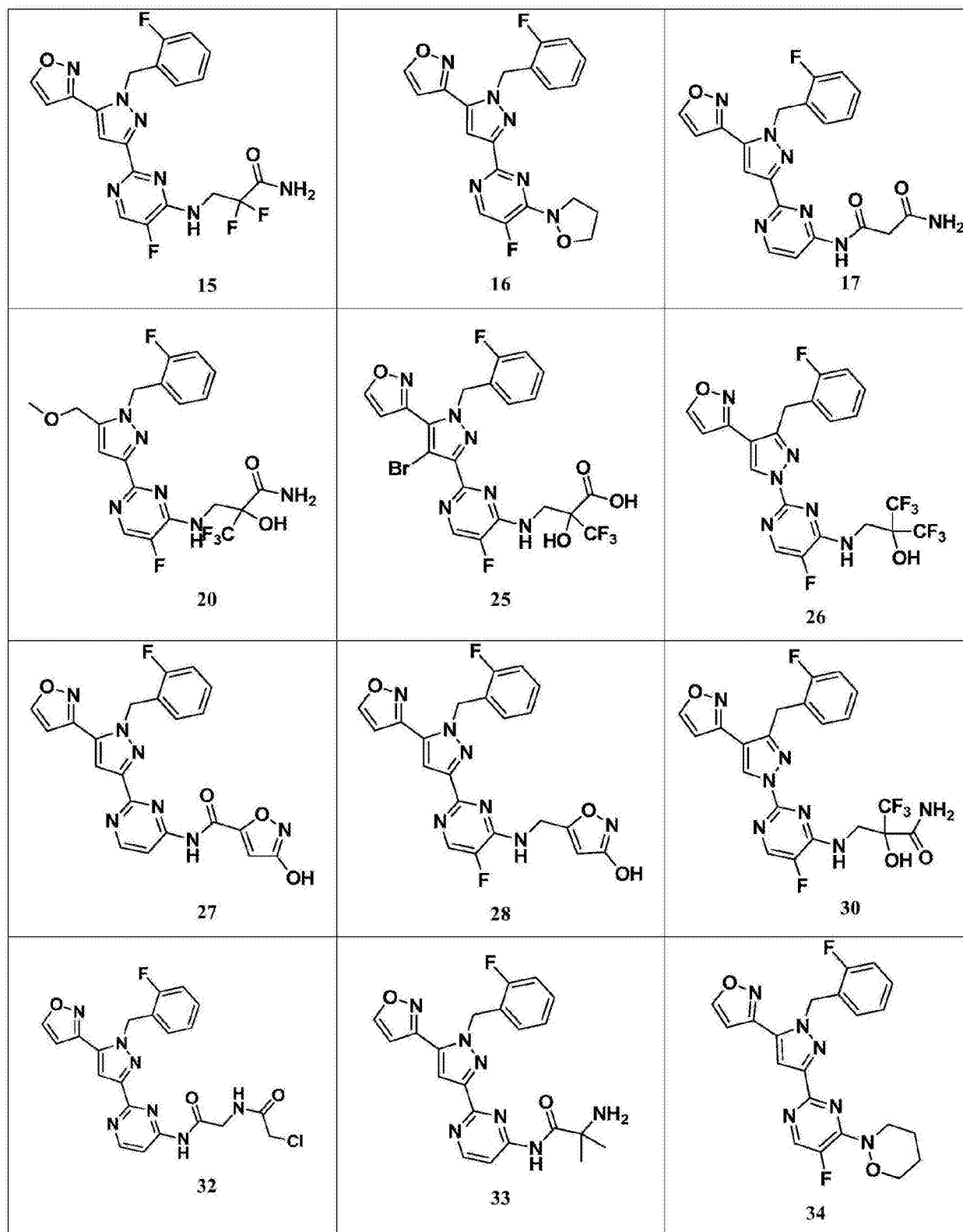


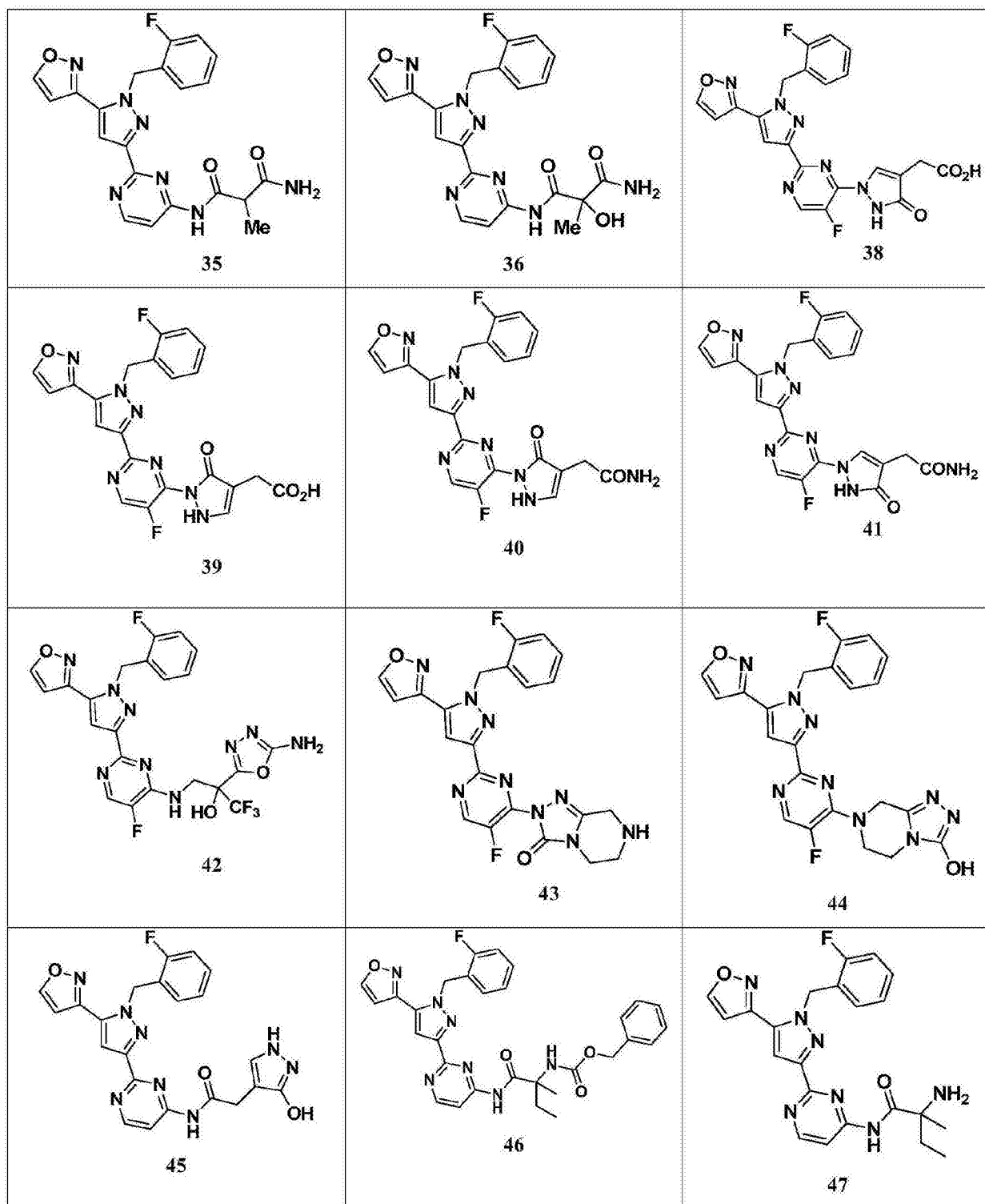


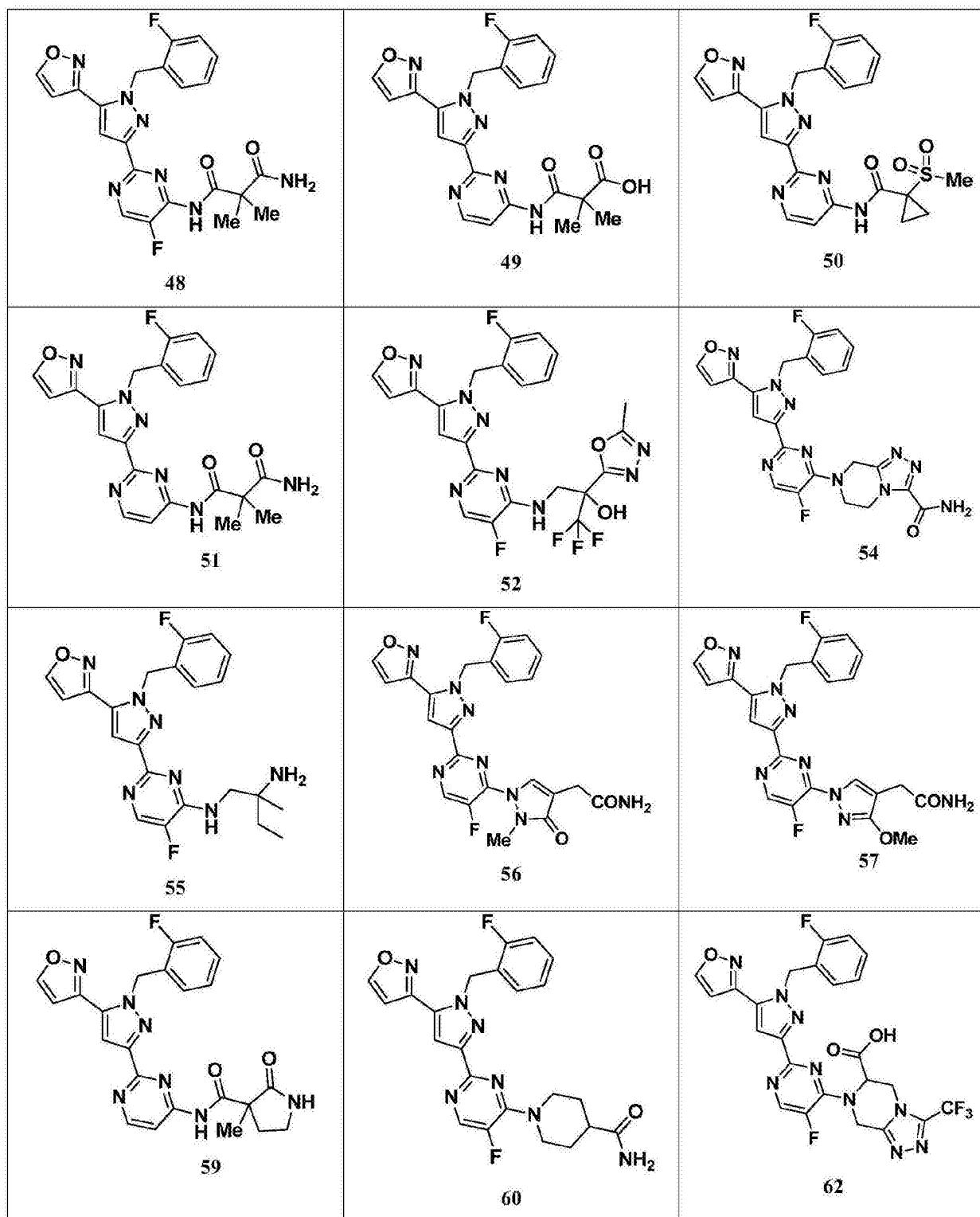


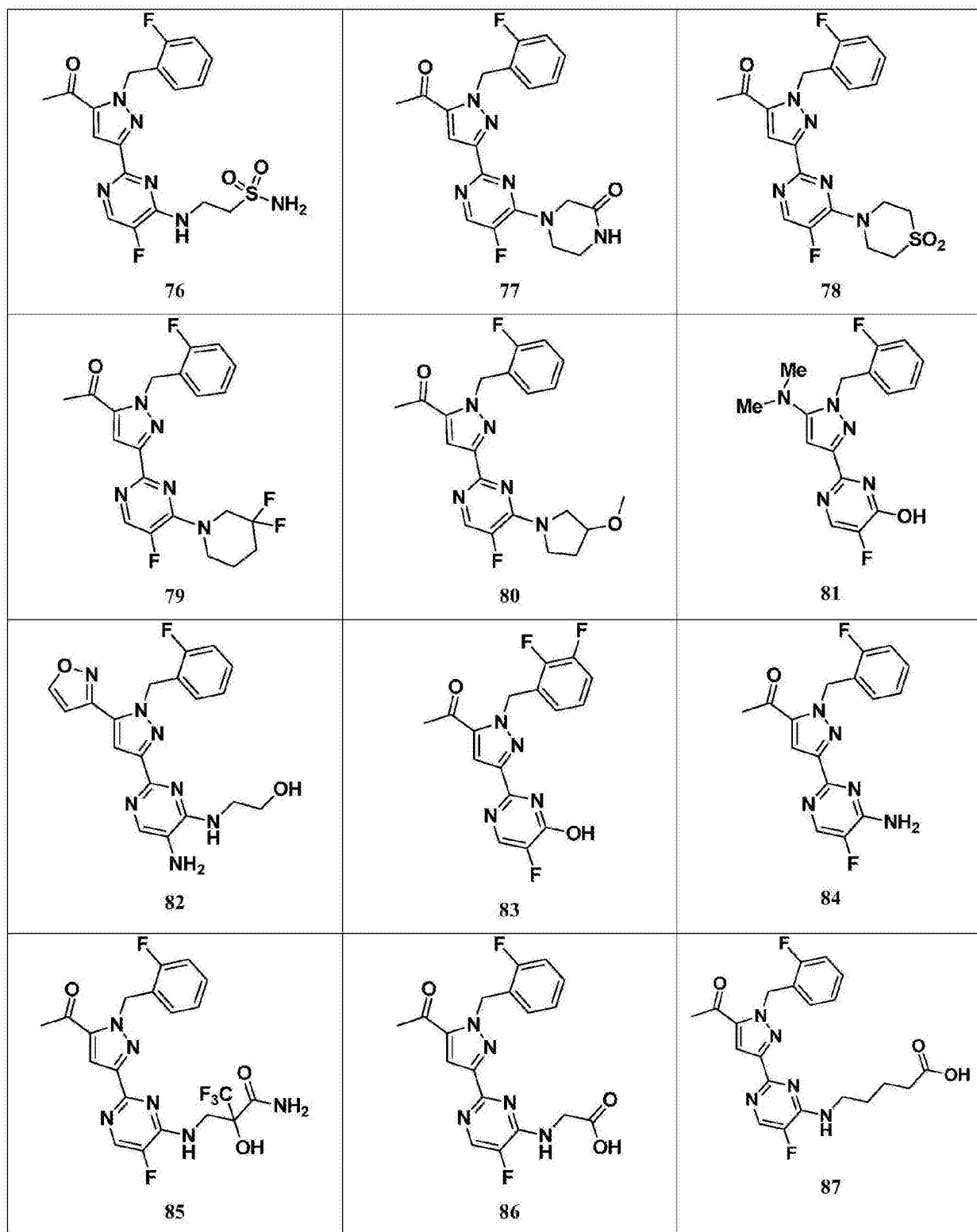
表XIV

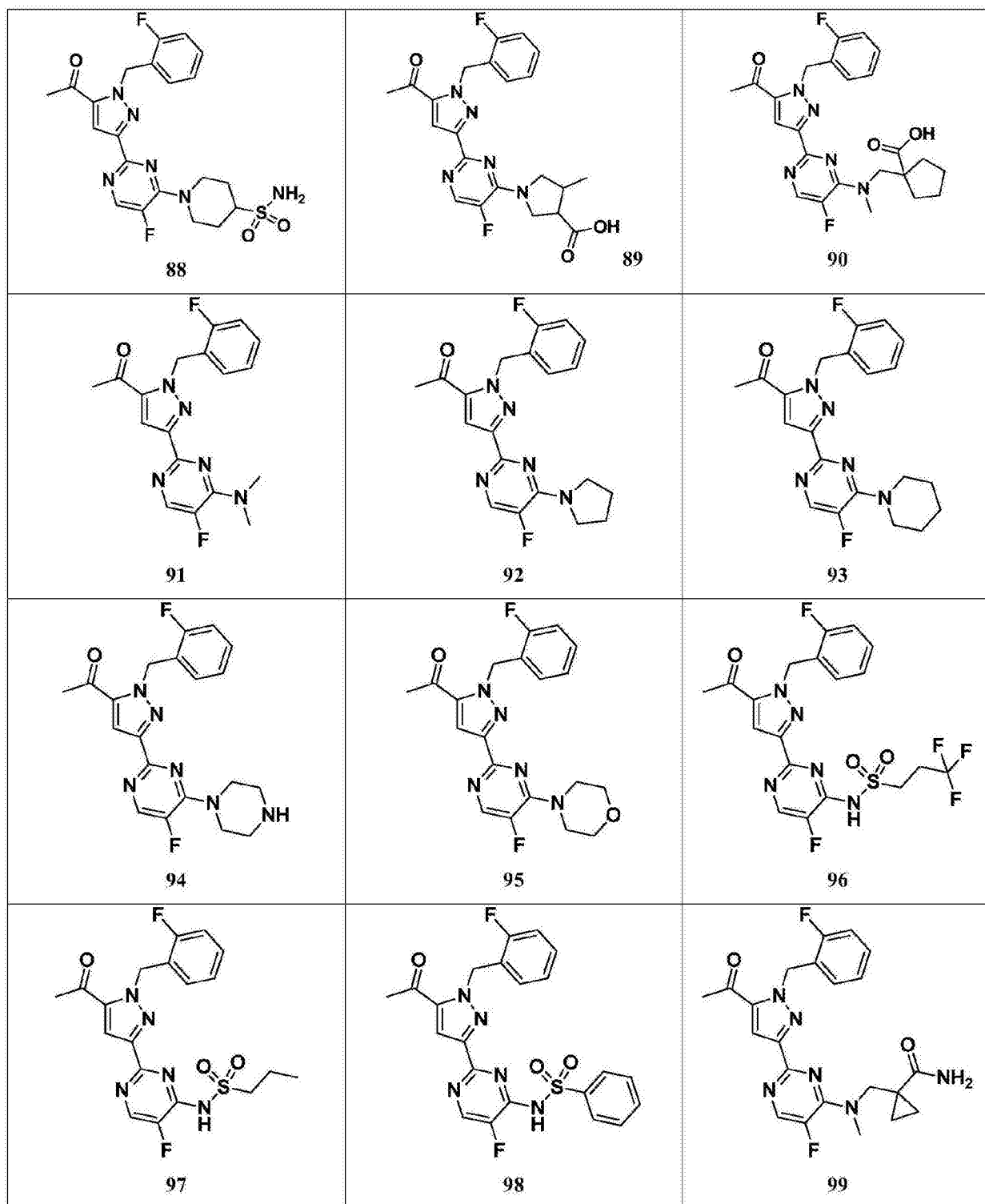


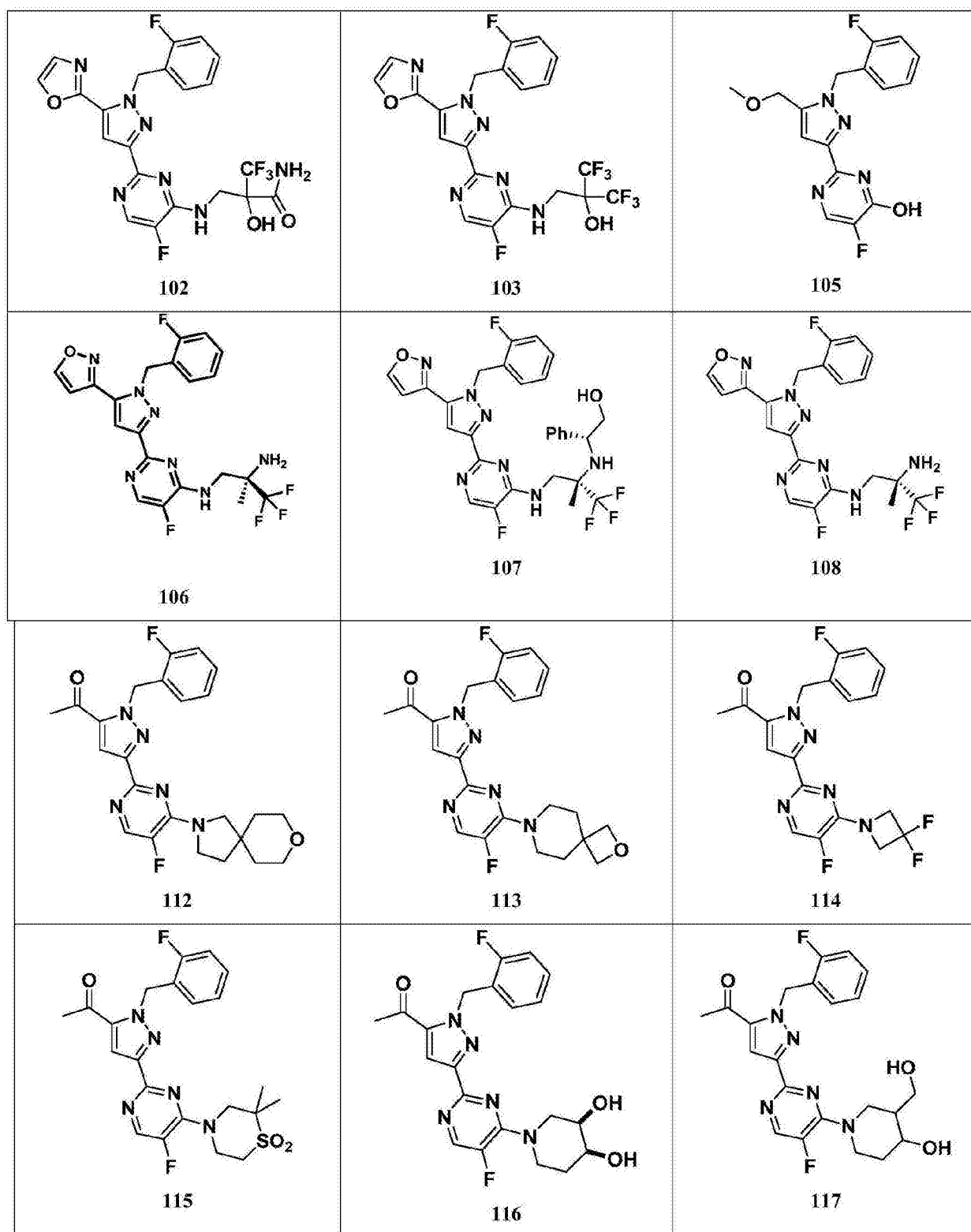


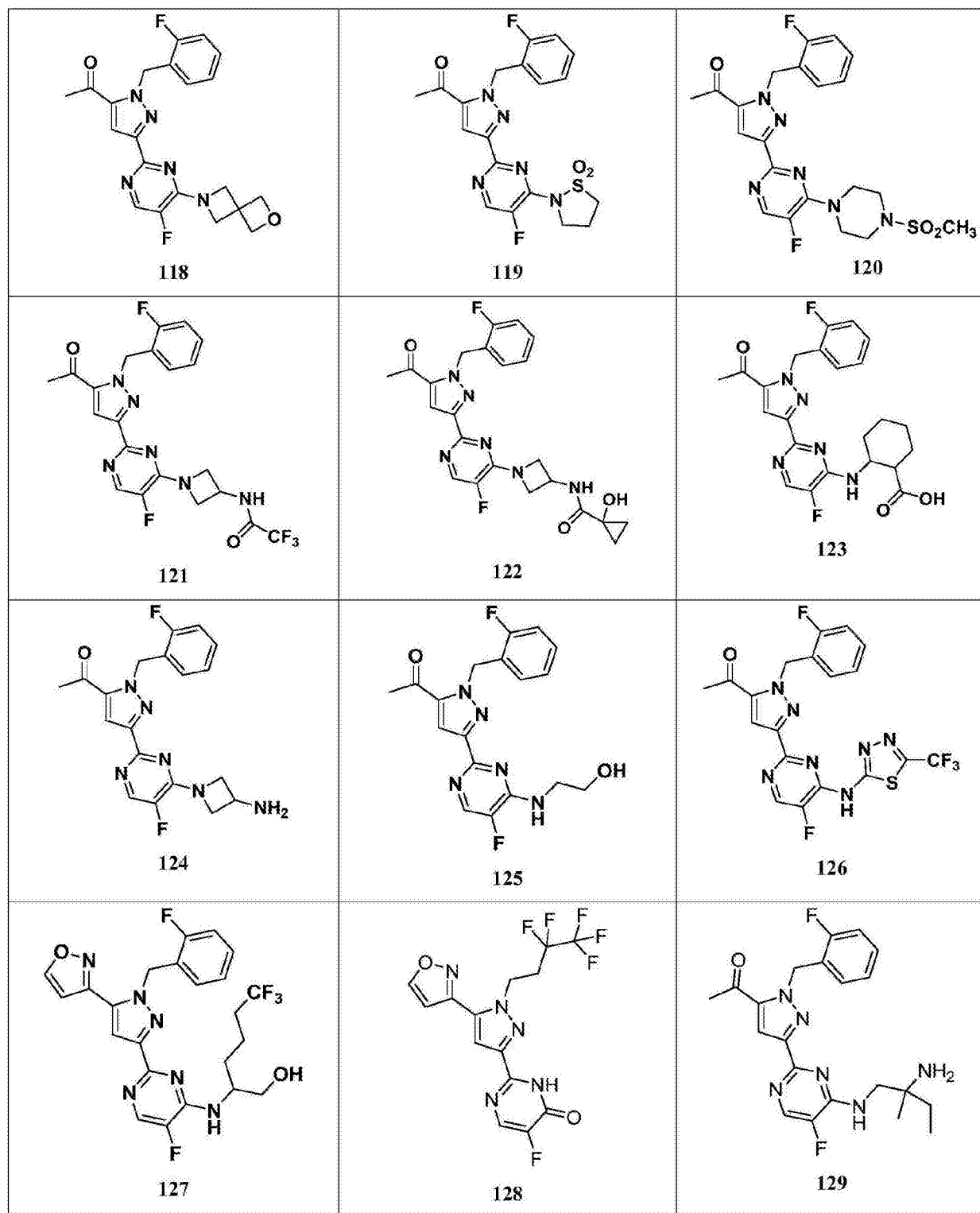


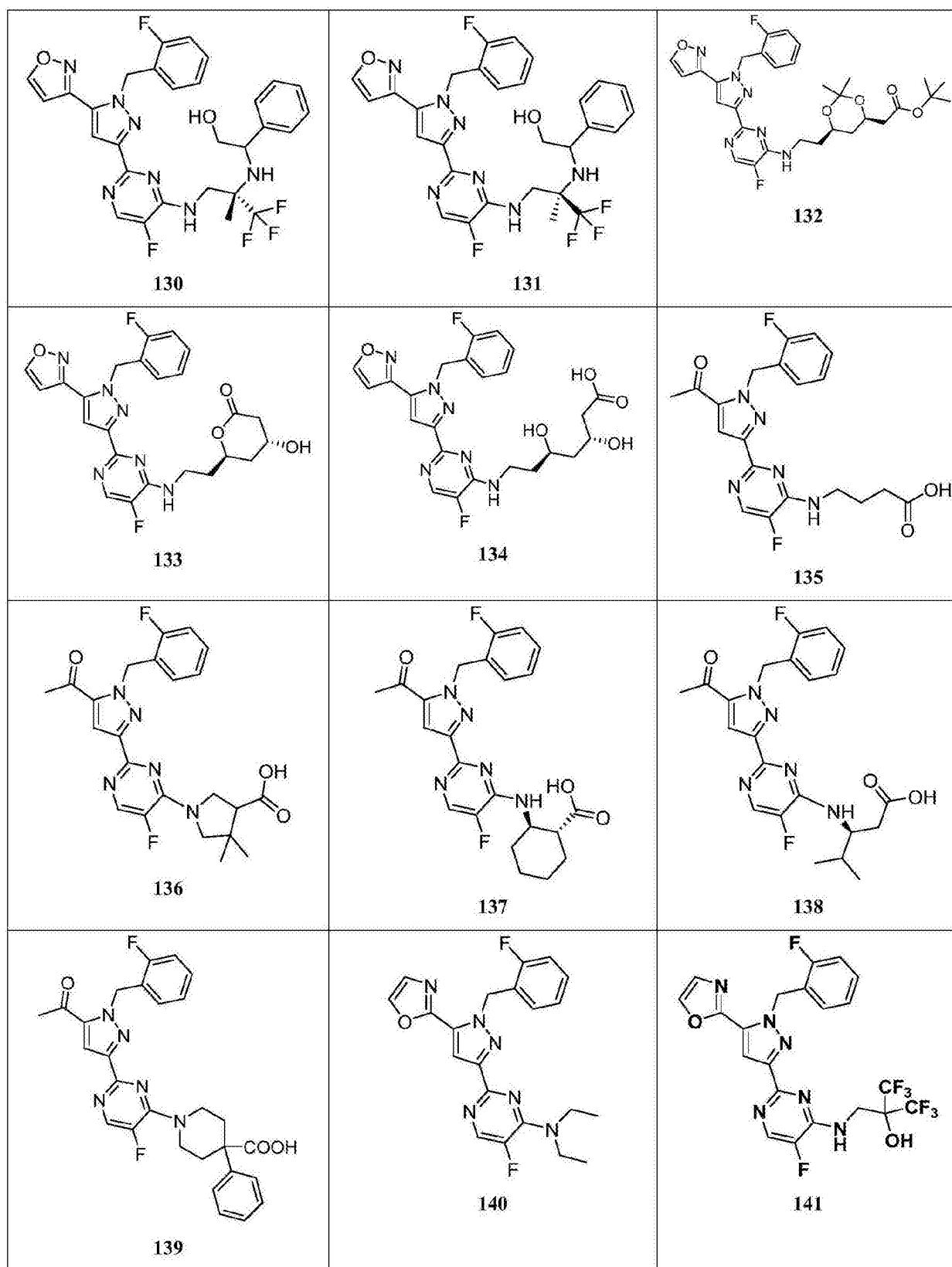


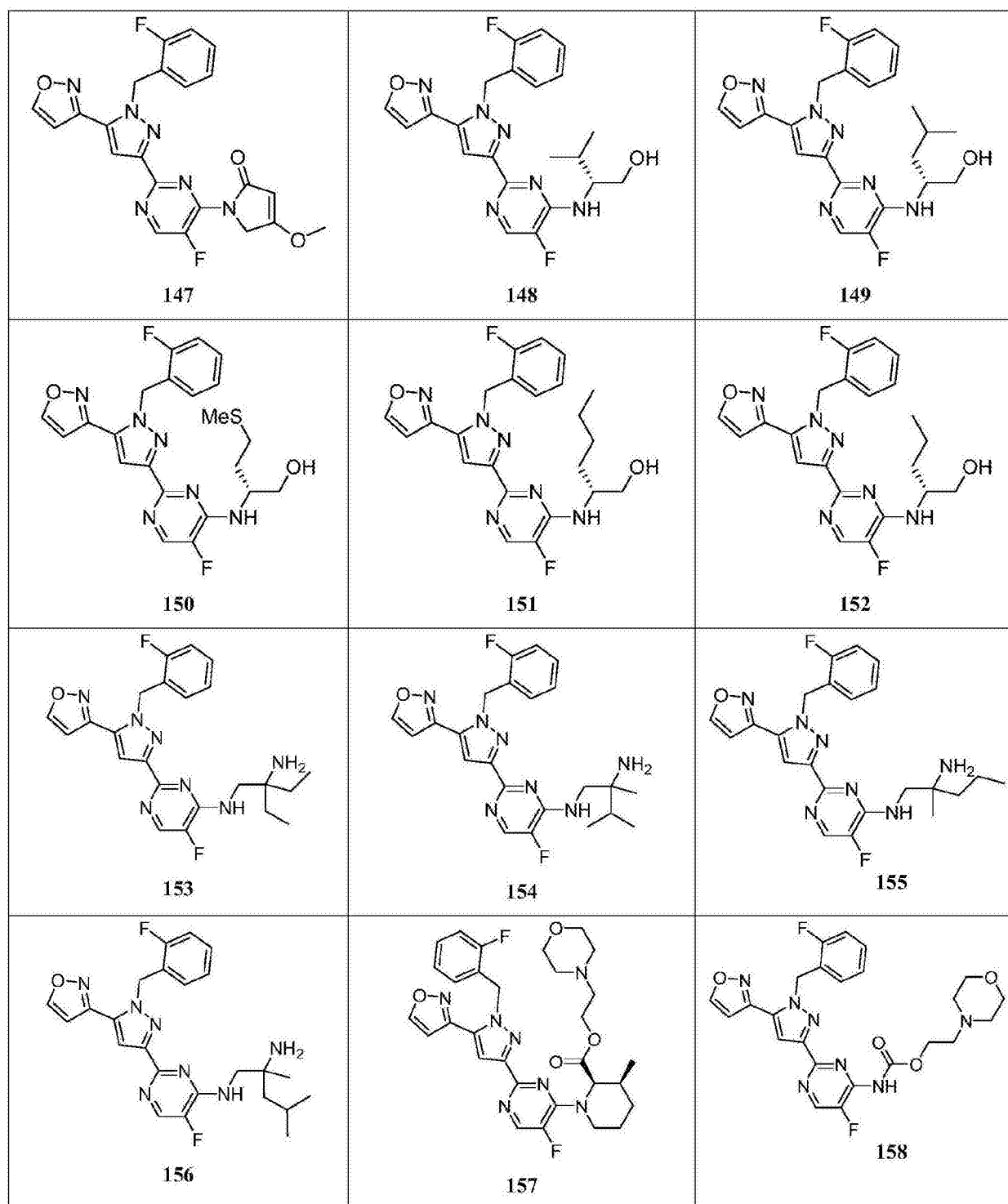


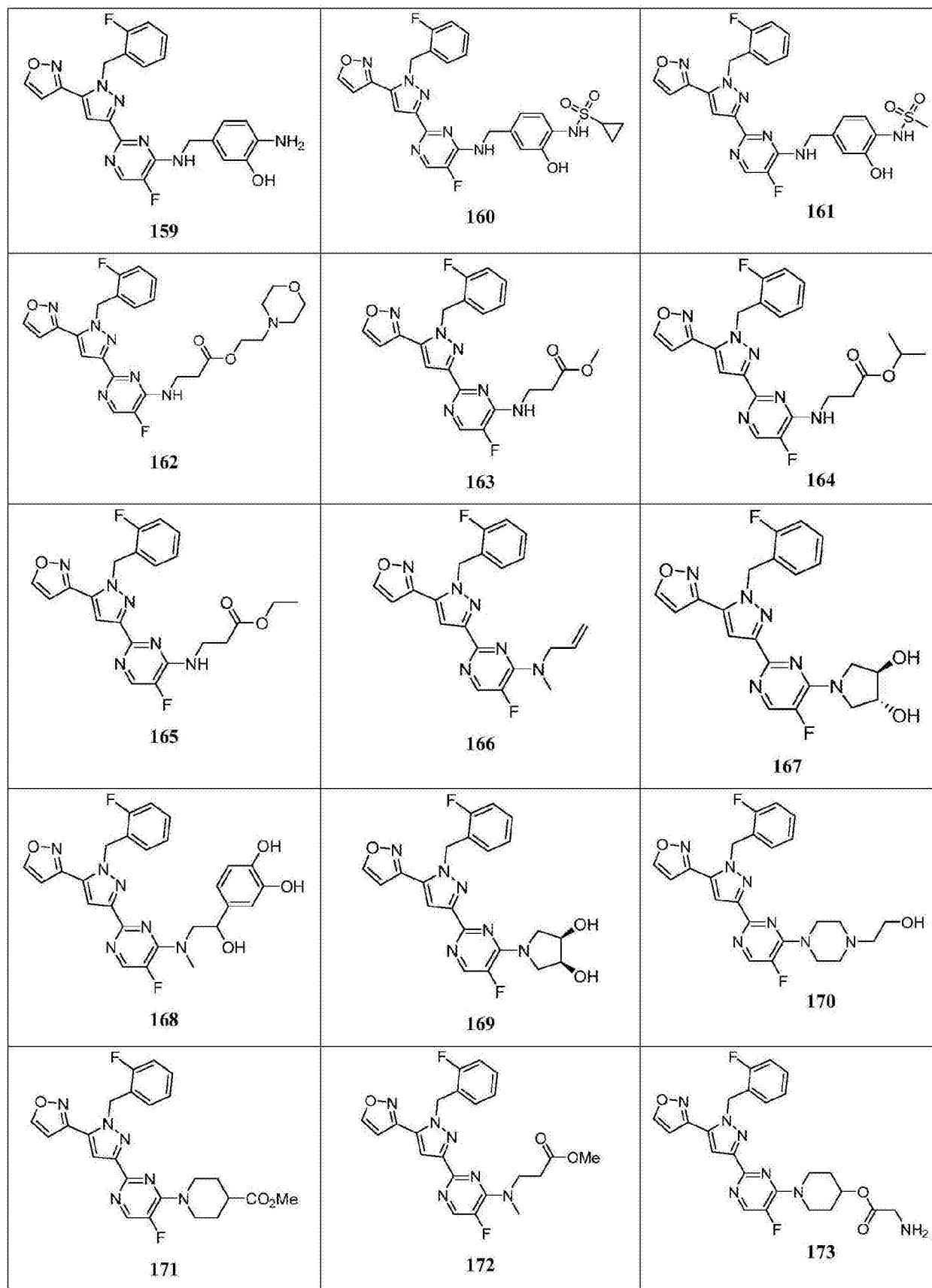


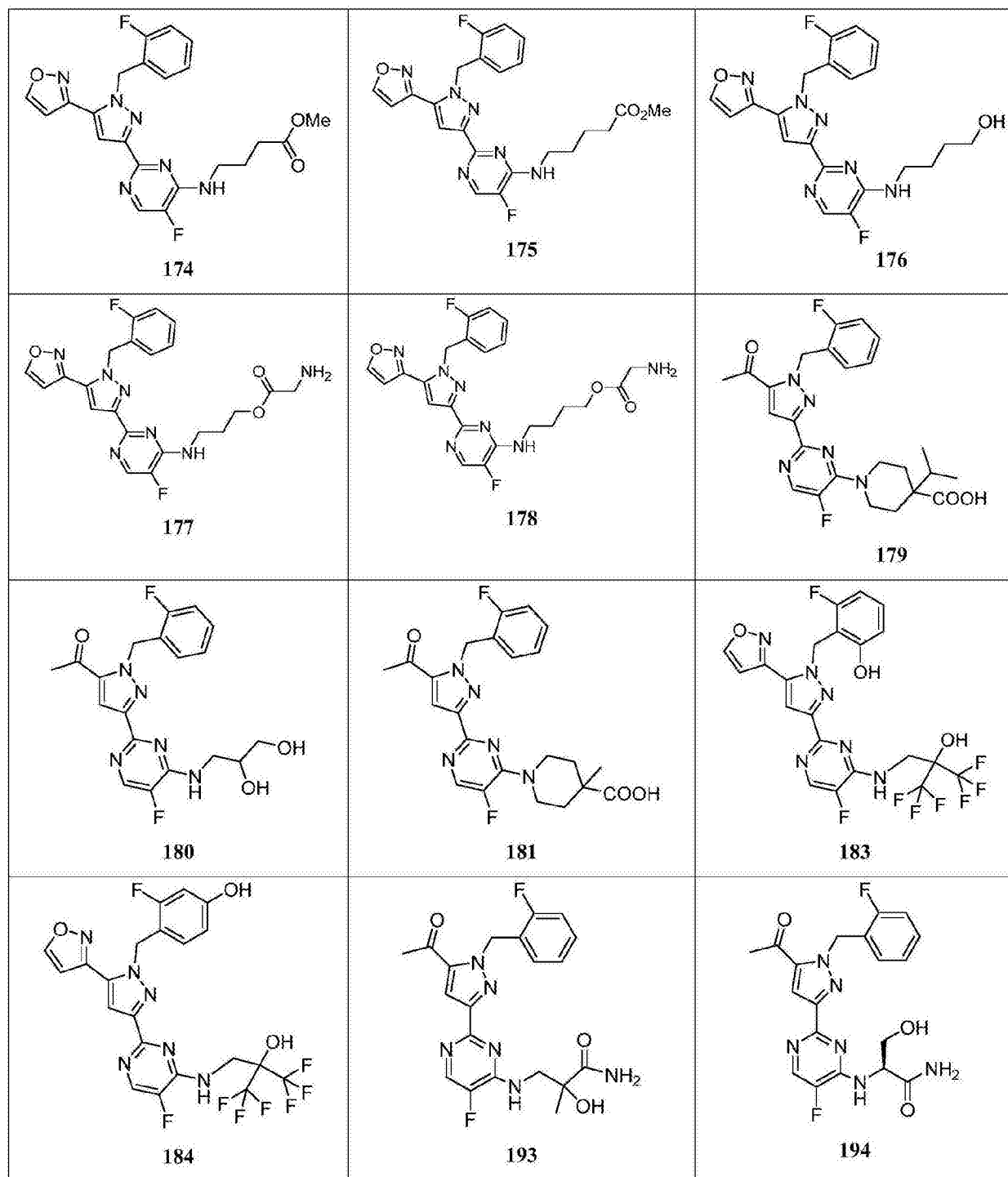


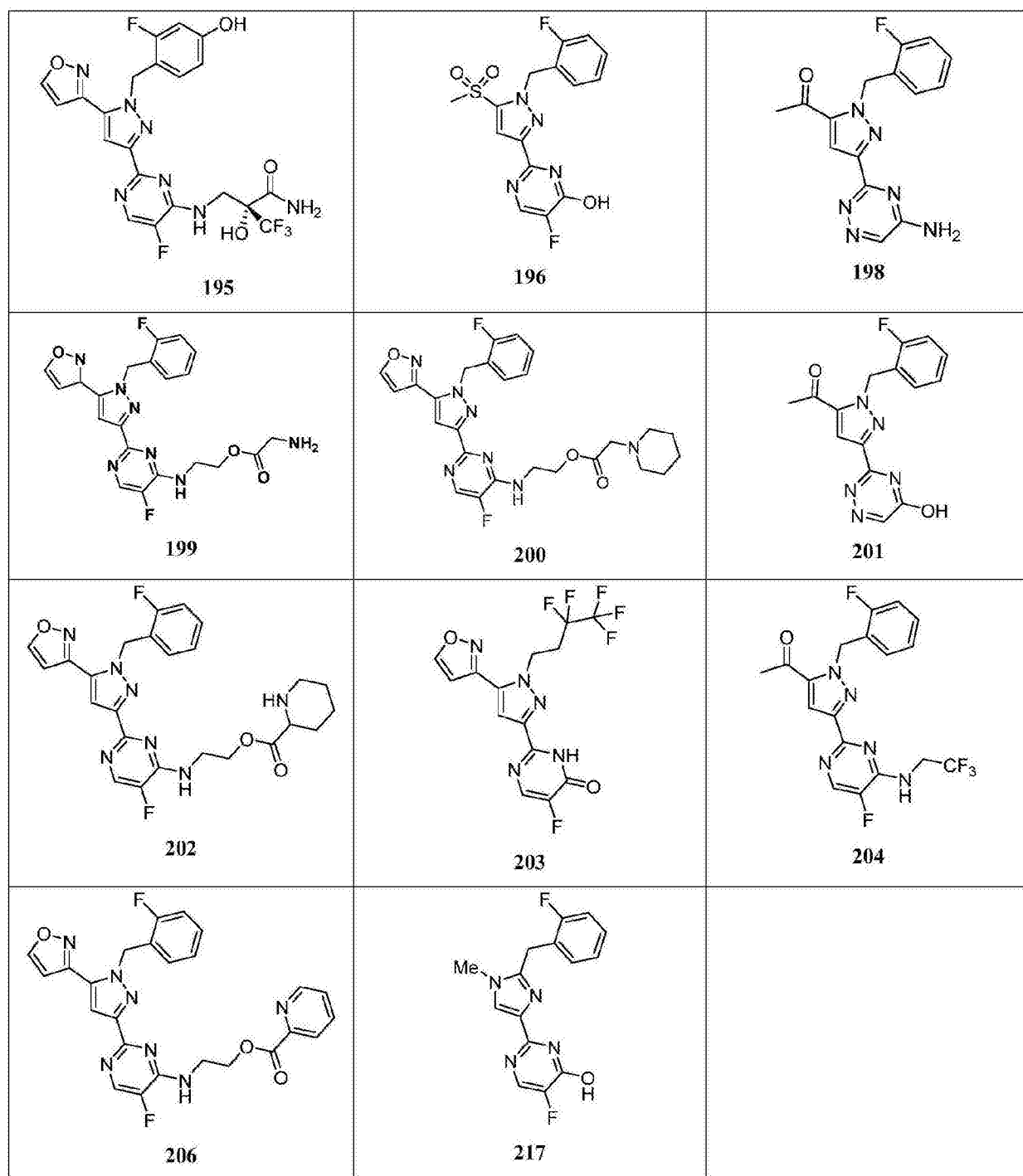




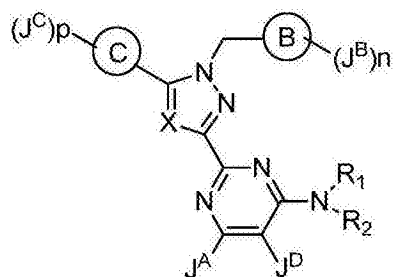








[0284] 在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些实施方案中，sGC刺激剂是根据式IA的化合物或其药学上可接受的盐，



式 IA

其中：

X选自N, CH, C (C₁₋₄烷基), C (C₁₋₄卤代烷基), CC1和CF;

环B为苯基或含有1或2个环氮原子的6元杂芳基环, 或环B是噻吩;

n为0或选自从1到3的整数;

每个J^B独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆脂族基团, -OR^B或C₃₋₈脂环族基团; 其中每个所述C₁₋₆脂族基团和每个所述C₃₋₈脂环族基团任选和独立地被至多3个卤素取代;

每个R^B独立地选自氢, C₁₋₆脂族或C₃₋₈脂环族基团; 其中每个所述R^B为C₁₋₆脂族基, 每个所述R^B为C₃₋₈脂环族环任选和独立地被至多3个卤素取代;

J^A选自氢, 卤素, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或-NR^aR^b, 其中R^a和R^b各自独立地选自氢, C₁₋₆烷基或3-6环烷基环;

J^D为氢或选自卤素, -CN, -CF₃, 甲氧基, 三氟甲氧基, 硝基, 氨基或甲基;

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环或所述5或6元杂芳基环除了与R¹和R²连接的氮原子之外任选地还含有至多3个独立地选自N, O或S的环杂原子, 并且任选地被多达5个R⁵取代; 或者

可替换地, R¹和R²各自独立地选自氢, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 5或6元杂芳基或C₁₋₆烷基-R^Y; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4-8元杂环基, 每个所述5或6元杂芳基和每个所述C₁₋₆烷基-R^Y的所述C₁₋₆烷基部分任选和独立地被至多5个R^{5a}取代; 条件是R¹和R²不同时为氢; 并且当X是CH, C (C₁₋₄烷基), C (C₁₋₄卤代烷基), CC1或CF之一时, R¹和R²均不是吡啶或嘧啶; 或者

可替换地, J^D和R¹或R²中的一个可以形成5-6元杂环, 所述5-6元杂环含有至多两个选自O, N和S的杂原子并任选地被至多3个氧代或-(Y)-R⁹取代;

其中Y不存在或为任选被至多6个氟取代的C₁₋₆烷基链形式的键;

每个R⁹独立地选自氢, 氟, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆环烷基环, 4-8元杂环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₆环烷基环, 每个所述4-8元杂环和每个所述5-6元杂芳族环任选被至多3个R₁₁取代;

每个R¹¹独立地选自卤素, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹², -SR¹², -COR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)SO₂R¹², -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N

(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂, -SO₂N(R¹²)COOR¹², -SO₂N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)SO₂R¹²和-N=OR¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被氟, -OH, -O(C₁₋₄烷基), 苯基或-O(C₁₋₄氟代烷基)中的至多3个实例取代;

其中每个R¹⁰独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 和

其中每个R¹²独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环, 每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

R^Y选自C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₈环烷基环、每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳环任选地被至多5个R^{5c}取代;

每个R^{5c}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -COR^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6b}, -C(O)N(R^{6b})₂, -C(O)N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)OR^{6b}, -N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂N(R^{6b})₂, -SO₂N(R^{6b})COOR^{6b}, -SO₂N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -(C=O)NHOR^{6b}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环, 每个所述5或6元杂芳环, 每个所述苄基和每个所述苯基任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团含有融合或桥连关系的第一环和第二环, 所述第一环为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述第二环为含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的苯环或5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被-NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 或者

与R^Y的相同或不同环原子连接的两个R^{5c}与所述一个或多个环原子一起可形成C₃₋₈环烷

基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N,0或S的杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,-C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-NR''(CO)CO(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代;其中R''是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5a}独立地选自卤素,-CN,的C₁₋₆烷基,-OR^{6a},-SR^{6a},-COR^{6a},-OC(O)R^{6a},-C(O)OR^{6a},-C(O)N(R^{6a})₂,-C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a},-N(R^{6a})C(O)R^{6a},-N(R^{6a})C(O)OR^{6a},-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂,-N(R^{6a})₂,-SO₂R^{6a},-SO₂N(R^{6a})₂,-SO₂N(R^{6a})COOR^{6a},-SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a},-N(R^{6a})SO₂R^{6a},-(C=O)NHOR^{6a},C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子,其中所述C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苄基或苯基任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,-OH,-NH₂,-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N,0或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6a}独立地选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-C(O)NH₂,-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂,-C(O)NH(C₁₋₆烷基),-C(O)N(C₁₋₆卤代烷基)₂,-C(O)NH(C₁₋₆卤代烷基),C(O)N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆卤代烷基),-COO(C₁₋₆烷基),-COO(C₁₋₆卤代烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基),或氧代中的至多3个实例取代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子;或者

当R¹或R²中的一个为C₃₋₈环烷基环,4至8元杂环或被至多5个R^{5a}取代的5或6元杂芳基环时,R^{5a}的两个实例连接至相同或不同的环所述R¹或R²的原子与所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环,产生双环体系其中所述两个环为螺环、稠合或桥连关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环任选被C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,氧代,-(CO)CO(C₁₋₄烷基),-NR'(CO)CO(C₁₋₄烷基)或卤素中的至多2个实例取代;其中R'是氢或C₁₋₂烷基;

每个R⁵独立地选自卤素,-CN,C₁₋₆烷基,-OR⁶,-SR⁶,-COR⁶,-OC(O)R⁶,-C(O)OR⁶,-C(O)N(R⁶)₂,-C(O)N(R⁶)SO₂R⁶,-N(R⁶)C(O)R⁶,-N(R⁶)C(O)OR⁶,-N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂,-N(R⁶)₂,-SO₂R⁶,-SO₂N(R⁶)₂,-SO₂N(R⁶)COOR⁶,-SO₂N(R⁶)C(O)R⁶,-N(R⁶)SO₂R⁶,-(C=O)NHOR⁶,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个所述5或6元杂芳基环或每个4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述C₃₋₈环烷基环,每个所述4至7元杂环,每个所述5或6元杂芳基环,每个所述苄基或每个所述苯基任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-

CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多6个实例取代;

每个R⁶独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环或4至7元杂环, 5或6元杂芳基环; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环以及每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 或者

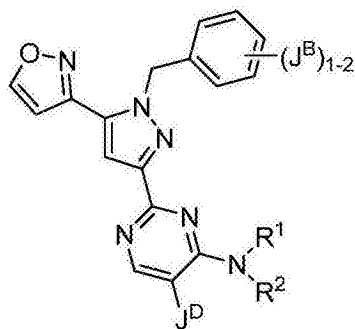
当连接至氮原子的R¹和R²形成被至多5个R⁵取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基环时, 连接至所述相同或不同原子的R⁵的两个实例与所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 所述4至6元杂环, 所述苯基或所述5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧代, -C(O)O (C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -NR(CO)CO (C₁₋₄烷基), -OH或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或C₁₋₂烷基;

p为选自0, 1或2的整数;

环C为含有至多4个选自N, O或S的环杂原子的单环5元杂芳基环; 其中所述单环5元杂芳基环不是1, 3, 5-三嗪基环;

每个J^C独立地选自卤素或C₁₋₄脂族基团, 所述C₁₋₄脂族基团任选和独立地被C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 氧代, -C(O)O (C₁₋₄烷基), -C(O)OH, -NR(CO)CO (C₁₋₄烷基), -OH或卤素中的至多3个实例取代。

[0285] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的其他实施方案中, sGC刺激剂是具有式IB的化合物



式 IB

其中J^D选自氢或卤素; J^B为卤素

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环; 其中所述4至8元

杂环或所述5元杂芳基环含有与 R^1 和 R^2 连接的氮原子,还任选地含有至多3个独立地选自N,0或S的环杂原子,并且任选地被多达5个 R^{5e} 取代;

每个 R^{5e} 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 烷基, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^6$, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OCOR}^6$, $-\text{COR}^6$, $(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, COR^6 , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$,苄基,苯基或氧代基;其中每个所述苯环和每个所述苄基任选和独立地被卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代;并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基,所述 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^6$ 部分的每个 C_{1-4} 烷基部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代;其中,

每个 R^6 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基,苯基,苄基或 C_{3-8} 环烷基环;其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 C_{2-4} 烯基,每个所述苯基,每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代;

与由 R^1 , R^2 和与 R^1 和 R^2 连接的氮形成的环的相同或不同原子连接的所述 R^{5e} 的两个实例,与所述一个或多个原子一起,可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多三个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧代, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{OH}$ 或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

可替代地, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基环,4至10-元杂环,5或6-元杂芳基,苯基或 C_{1-6} 烷基- R^Y ;其中所述4至10-元杂环和所述5或6-元杂芳基环中的每一个含有至多3个独立地选自N,0和S的环杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 C_{1-6} 烷基- R^Y 部分的每个所述 C_{1-6} 烷基部分,每个所述 C_{3-8} 环烷基环,每个所述4至10元杂环基团,每个所述5或6元杂芳基,每个所述苯基任选和独立地被至多5个 R^{5f} 取代;条件是 R^1 或 R^2 都不是吡啶或噻啶;

R^Y 选自 C_{3-8} 环烷基环,4至8元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳族环含有1至4个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,每个所述4至8元杂环,每个所述苯基和每个所述5至6元杂芳基环任选地被至多5个 R^{5g} 取代;

每个 R^{5f} 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 烷基, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6a}$, C_{7-12} 芳烷基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-\text{OR}^{6a}$, $-\text{SR}^{6a}$, $-\text{OCOR}^{6a}$, $-\text{COR}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{COR}^{6a}$,苯基或氧代基团;其中每个所述苯基任选和独立地被卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代;并且其中每个所述 C_{7-12} 芳烷基,每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6a}$ 的每个所述 C_{1-4} 烷基部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选地和独立地被三个卤素实例取代;

每个 R^{6a} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基,苯基,苄基或 C_{3-8} 环烷基环;其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 C_{2-4} 烯基,每个所述苯基,每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

当 R^1 或 R^2 中的一个为 C_{3-8} 环烷基环,或被至多5个 R^{5f} 取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基时,连接至所述 R^1 或 R^2 的相同或不同的环原子的 R^{5f} 的两个实例,与所述一个或多个原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环,产生双环系统,其中两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N,O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂环任选被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,氧代, $-(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-NR'(CO)O(C_{1-4}烷基)$ 或卤素中的至多2个实例取代;其中 R' 是氢或 C_{1-2} 烷基;

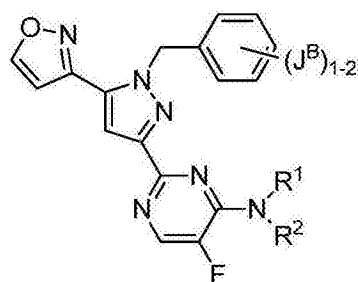
每个 R^{5g} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-4}烷基)-R^{6b}$,苄基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-OCOR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$,苯基或氧代基;其中每个所述苯基和每个所述苄基任选和独立地被卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 中的至多3个实例取代;并且其中每个所述 $(C_{1-4}烷基)-R^{6b}$ 部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基的每个所述 C_{1-6} 烷基, C_{1-4} 烷基部分任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

每个 R^{6b} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基,苯基,苄基或 C_{3-8} 环烷基环;其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述 C_{2-4} 烯基,每个所述苯基,每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选和独立地被至多3个卤素取代;

或者,连接于 R^V 的相同或不同环原子的两个 R^{5g} 与所述一个或多个环原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N,O或S的杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧代, $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR''(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代;和

R'' 是氢或 C_{1-2} 烷基。

[0286] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是式IC的化合物:



式 IC

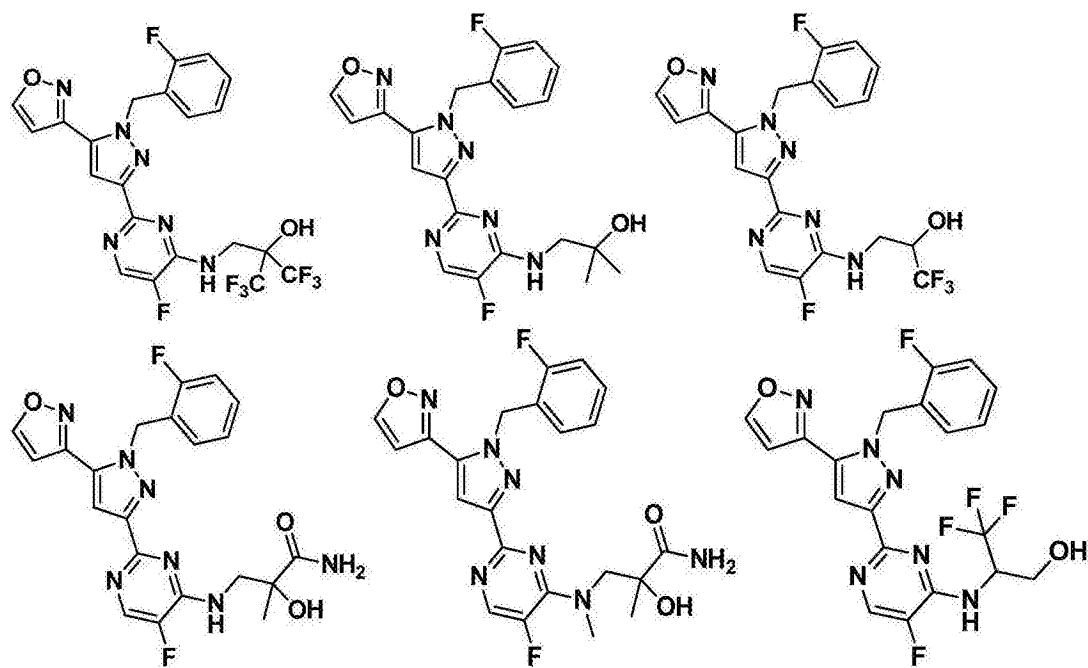
其中 J^B 是卤素;

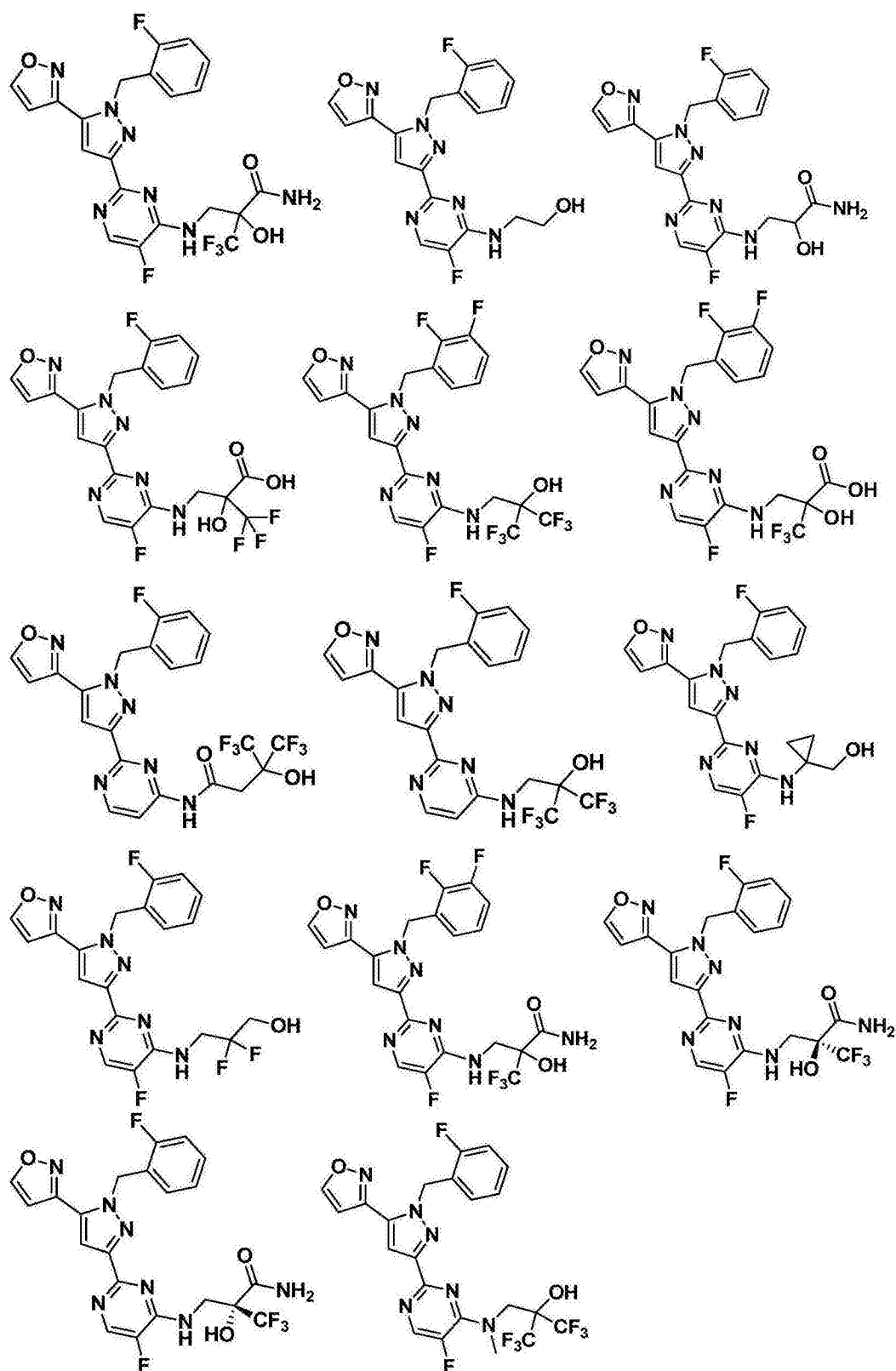
R^1 是氢或 C_{1-6} 烷基;

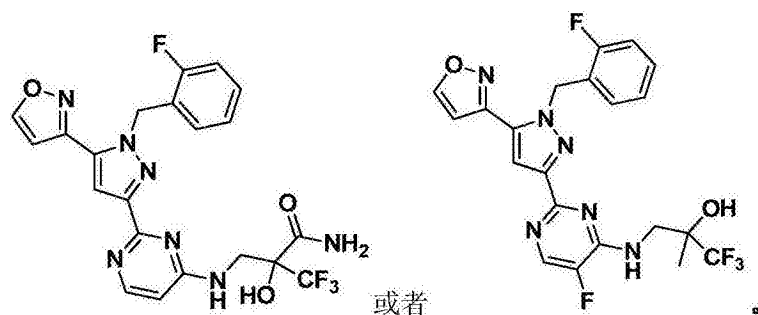
R^2 是任选地和独立地被最多3个 R^{5a} 的实例取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R^{5a} 已在前面的段落中被定义为式IA的描述的一部分。

[0287] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,所述sGC刺激剂是选自下

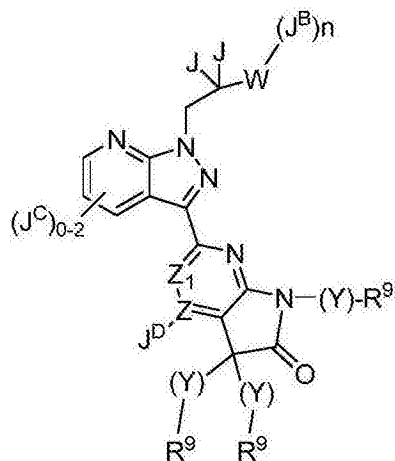
述那些的化合物或其药用盐:







[0288] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,所述sGC刺激剂是式XZ的化合物:



式 XZ

其中:

W为

i) 不存在,并且 J^B 直接连接到带有两个J基团的碳原子;各J独立地选自氢或甲基,n为1且 J^B 为任选被2至9个氟取代的 C_{2-7} 烷基链;其中任选地,所述 C_{2-7} 烷基链的一个 $-CH_2-$ 单元可以被 $-O-$ 或 $-S-$ 代替;或者

ii) 环B,选自苯基,含有1或2个独立地选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环, C_{3-7} 环烷基环,和含有至多3个独立地选自O、N或S的杂原子的4至7元杂环化合物;

其中,当W为环B时

每个J是氢;

n是0或选自1或2或3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 脂族基团, $-OR^B$ 或 C_{3-8} 脂环族基团;其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团和每个所述 C_{3-8} 脂环族基团任选和独立地被至多3个 R^3 取代;

每个 R^B 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 脂环族基团;其中每个所述 R^B 为 C_{1-6} 脂族基,每个所述 R^B 为 C_{3-8} 脂环族环任选和独立地被至多3个 R^{3a} 基团取代;

每个 R^3 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$;

每个 R^{3a} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-O(C_{1-4}卤代烷基)$;环D中的 Z^1 选自CH或N;Z选自C或N;其中如果 Z^1 是CH,那么Z必须是C;如果 Z^1 是N,则Z可以是C或N;

每个 J^D 独立地选自 J^A , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^D$, $-\text{SR}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^D$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{SO}_2\text{R}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{SO}_2\text{NHR}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^D$, C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^D$, C_{3-8} 脂环族环, 6-10元芳基环, 4至8元杂环或5至10元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, 所述 $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^D$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述6至10元芳环, 每个所述4至8元杂环, 以及每个所述5至10元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5d} 实例取代;

J^A 选自氮, 氢, 卤素, 氧代, 甲基, 羟基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 上的孤对电子(lone pair); 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢, C_{1-6} 烷基或3-6环烷基环; 或其中 R^a 和 R^b 与它们都连接的氮原子一起形成4-8元杂环或任选含有最多两个选自N, O和S的其他杂原子的5元杂芳基环; 其中所述4-8元杂环和5-元杂芳基环各自任选和独立地被至多6个氟取代;

每个 R^D 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至10-元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至10元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至10-元杂环, 每个所述苯基并且每个所述5至6元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5a} 取代; 其中当任何 R^D 是 C_{1-6} 脂族基或 $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$ 基团之一时, 形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-\text{CH}_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-\text{CO}-$ 或 $-\text{O}-$ 的一个基团替代;

每个 R^d 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基并且每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5b} 取代; 其中当任何 R^d 为 C_{1-6} 脂族或 $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$ 基团之一时, 形成所述 C_{1-6} 脂族链的一个或两个 $-\text{CH}_2-$ 单元可任选地被独立地选自 $-\text{N}(\text{R}^{dd})-$, $-\text{CO}-$ 或 $-\text{O}-$ 的一个基团替代;

每个 R^{dd} 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$, C_{3-8} 脂环族环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{R}^f$ 部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分, 每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^{5b} 取代;

每个 R^f 独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{3-8} 脂环族环, 4至10元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至10-元杂环和每个所述5至6-元杂芳基环含有1至4个独立地选自O, N或S的杂原子; 并且其中每个所述 C_{3-8} 脂环族环, 每个所述4至10-元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6-元杂芳基环任选和独立地被至多5个 R^{5c} 取代;

当 J^D 为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^D)_2$ 时, 两个 R^D 基团与连接至两个 R^D 基团的氮原子一起可以形成4至8元杂环或5元杂芳基环; 其中除了两个 R^D 基团所连接的氮原子之外, 每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多3个独立选自N, O或S的另外的杂原子; 并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳

基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)R^D$ 时， R^D 基团连同与 R^D 基团连接的碳原子连同与 R^d 基团连接的氮原子和与 R^d 基团可形成4至8元杂环，5元杂环或5元杂芳基环；其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环除了连接有所述 R^d 基团的氮原子之外还任选含有至多2个独立地选自N，O或S的另外的杂原子；并且其中每个所述4至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选且独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 时， R^D 基团与连接至 R^D 基团的氧原子一起与 $-N(R^d)C(O)-$ 基团的 $-C(O)-$ 部分的碳原子，与连接至 R^d 基团的氮原子，以及与所述 R^d 基团，可以形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$ 时，与氮原子连接的一个 R^D 基团与所述氮原子一起连接，且与 R^d 基团和所述 R^d 基团连接的N原子可以是形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

当 J^D 为 $-N(R^d)SO_2R^D$ 时， R^D 基团连同与 R^D 基团连接的硫原子连同氮原子与 R^d 基团连接，并与所述 R^d 基团结合形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选含有至多2个独立选自N，O或S的另外的杂原子，并且任选和独立地被至多5个 R^5 取代；

每个 R^5 独立地选自卤素， $-CN$ ， C_{1-6} 烷基， $-(C_{1-6}烷基)-R^6$ ， $-OR^6$ ， $-SR^6$ ， $-COR^6$ ， $-OC(O)R^6$ ， $-C(O)OR^6$ ， $-C(O)N(R^6)_2$ ， $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$ ， $-N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^6)C(O)OR^6$ ， $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$ ， $-N(R^6)_2$ ， $-SO_2R^6$ ， $-SO_2OH$ ， $-SO_2NHOH$ ， $-SO_2N(R^6)_2$ ， $-SO_2N(R^6)COOR^6$ ， $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^6)SO_2R^6$ ， $-(C=O)NHOH$ ， C_{3-8} 环烷基环，4至7元杂环，5或6元杂芳基环，苯基，苄基，氧代基团或双环基团；其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N，O和S的环杂原子；并且其中所述 C_{1-6} 烷基， $-(C_{1-6}烷基)-R^6$ 部分， C_{3-8} 环烷基环，4至7元杂环，5或6元杂芳基环的 C_{1-6} 烷基部分，苄基或苯基任选且独立地被卤素， C_{1-4} 烷基， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-NH(C_{1-4}烷基)$ ， $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ， $-CN$ ， $-COOH$ ， $-CONH_2$ ， $-COO(C_{1-4}烷基)$ ， $-O(C_{1-4}烷基)$ ， $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代；其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2，所述环1为4至7元杂环，5或6元杂芳基环，苯基或苄基，并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N，O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素， C_{1-4} 烷基， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-NH(C_{1-4}烷基)$ ， $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ， $-CN$ ， $-COOH$ ， $-CONH_2$ ， $-COO(C_{1-4}烷基)$ ， $-O(C_{1-4}烷基)$ ， $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多6个取代；

与 J^D 的相同或不同原子连接的两个 R^5 与它们所连接的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环，4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，产生双环体系，其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系，其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多四个独立地选自N，O或S的环杂原子；并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环，4至6元杂环，苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 卤代烷氧基，氧代， $C_{1-4}C(O)O(C_{1-4}烷基)$ ， $-C(O)OH$ ， $-N^R(CO)O(C_{1-4}烷基)$ ， $-CONH_2$ ， $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代；其中R是氢或 C_{1-2} 烷基；

每个 R^{5a} 独立地选自卤素， $-CN$ ， C_{1-6} 烷基， $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ ， $-OR^{6a}$ ， $-SR^{6a}$ ， $-COR^{6a}$ ， $-OC(O)R^{6a}$ ， $-C(O)OR^{6a}$ ， $-C(O)N(R^{6a})_2$ ， $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$ ， $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$ ， $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$ ， $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$ ， $-N(R^{6a})_2$ ， $-SO_2R^{6a}$ ， $-SO_2OH$ ， $-SO_2NHOH$ ， $-SO_2N(R^{6a})_2$ ， $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$ ， $-SO_2N(R^{6a})C$

(O) R^{6a} , $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHR^{6a}$, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多6个实例取代;

每个 R^{5b} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHR^{6a}$, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)R^{6a}$ 部分, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多6个实例取代;

连接到 R^d 或 R^d 的相同或不同原子的 R^{5a} 的两个实例或 R^{5b} 的两个实例, 分别与它们所连接的所述一个或多个原子一起, 可任选形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环产生双环体系, 其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系; 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $C_{1-4}(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^{5c} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHR^{6b}$, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环组; 其中所述5或6元杂芳基环和所述4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述 $-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}$ 部分中的 C_{1-6} 烷基部分, 所述 C_{3-8} 环烷基环中的每一个, 所述4至7元杂环中的每一个, 所述5或6元杂芳基环, 每个所述苄基和每个所述苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或

氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团含有融合或桥连关系的第一环和第二环,所述第一环为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述第二环为含有至多3个选自N,0或S的环杂原子的苯环或5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多6个实例取代;

连接至 R^f 的相同或不同原子的 R^{5c} 的两个实例与所连接的所述原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系;其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $C_{1-4}C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^{5d} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} 芳烷基, C_{3-8} 环烷基环,7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或氧代基团;其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子,其中所述 C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^6$ 部分的 C_{1-6} 烷基部分, C_{7-12} 芳烷基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环,5或6元杂芳基环或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多3个实例取代;

与 J^0 的相同或不同原子连接的两个 R^{5d} 与它们所连接的 J^0 的所述一个或多个原子一起可任选形成 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环产生双环体系,其中双环体系的两个环彼此处于螺环、稠合或桥连的关系;其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环,4至6元杂环,苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基,氧代, $C(O)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)$, $-C(O)NH_2$, $-OH$ 或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

每个 R^6 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被 $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多1个实例取代,其中所述5或6元杂芳环或4至7元杂环各自含有独立地选自N,0和S至多4个环杂原子;

每个 R^{6a} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基,苯基,苄基, C_{3-8} 环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个所述 C_{1-6} 烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述 C_{3-8} 环烷基,每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}烷基)$, $-N(C_{1-4}烷基)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$, $-C(O)N(C_{1-6}卤代烷基)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}卤代烷基)$, $C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤代烷基)$, $-COO(C_{1-6}烷基)$, $-COO(C_{1-6}卤代烷基)$, $-O(C_{1-4}烷基)$, $-O(C_{1-4}卤代烷基)$ 或氧代中的至多1个实例取代;其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原

子;

每个 R^{6b} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (C_{1-4} 烷基), $-N$ (C_{1-4} 烷基) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO$ (C_{1-4} 烷基), $-O$ (C_{1-4} 烷基), $-O$ (C_{1-4} 卤代烷基)或氧代中的至多1个实例取代, 其中所述5或6元杂芳环或4至7元杂环各自含有至多4环杂原子独立地选自N, O和S;

与 R^{5d} 或 R^{5d} 中的相同氮原子连接的两个 R^6 分别与 R^5 或 R^{5d} 中的所述氮原子一起可以形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

与 R^{5a} 或 R^{5b} 的氮原子连接的两个 R^{6a} 与所述氮一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环; 其中每个所述5至8元杂环和每个所述5元杂芳基环任选含有至多2个独立选自N, O或S的另外的杂原子;

Y不存在或为 C_{1-6} 烷基链, 任选被至多6个氟取代; 并且其中在作为 C_{1-6} 烷基链的所述Y中, 该烷基链的至多3个亚甲基单元可以被选自 $-O-$, $-C(O)-$ 或 $-N(Y^1-R^{90})-$ 的基团代替, 其中

Y^1 不存在或为 C_{1-6} 烷基链, 任选被至多6个氟取代; 并且:

当 Y^1 不存在时, 每个 R^{90} 独立地选自氢, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4-8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5-6元杂芳基环任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;

当 Y^1 存在时, 每个 R^{90} 独立地选自氢, 卤素, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4-8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5-6元杂芳基环任选且独立地被至多3个 R^{11} 取代;

每个 R^9 独立地选自氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} 环烷基环, 4-8元杂环, 苯环或5-6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{3-6} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6元杂芳基环各自任选且独立地被最多3个 R^{11} 实例取代;

每个 R^{10} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 烷基, 所述 $-(C_{1-6}烷基)-R^{13}$ 部分的 C_{1-6} 烷基部分, 每个所述

苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个R^{11a}的实例取代;

每个R¹³独立地选自苯基,苄基,C₃₋₆环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被至多3个R^{11b}取代;

每个R¹¹独立地选自卤素,氧代,C₁₋₆烷基,-CN,-OR¹²,-COR¹²,-C(O)OR¹²,-C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)C(O)R¹²,-N(R¹²)C(O)OR¹²,-N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)₂,-SO₂R¹²,-SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²;其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代;

每个R^{11a}独立地选自卤素,氧代,C₁₋₆烷基,-CN,-OR¹²,-COR¹²,-C(O)OR¹²,-C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)C(O)R¹²,-N(R¹²)C(O)OR¹²,-N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)₂,-SO₂R¹²,-SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²;其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代;

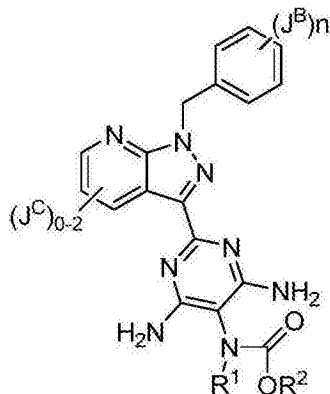
每个R^{11b}独立地选自卤素,C₁₋₆烷基,氧代,-CN,-OR¹²,-COR¹²,-C(O)OR¹²,-C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)C(O)R¹²,-N(R¹²)C(O)OR¹²,-N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂,-N(R¹²)₂,-SO₂R¹²,-SO₂N(R¹²)₂或-N(R¹²)SO₂R¹²;其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被至多6个氟和/或3个R¹²¹取代;

每个R¹²选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄(氟烷基),-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-CONH₂,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

每个R¹²¹选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环,4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中每个5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄(氟烷基),-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-CONH₂,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;以及

每个J^c独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

[0289] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是式XY化合物:



式 XY

其中,

n 为0或从1到3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 脂族基团, $-\text{OR}^B$ 或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个所述 C_{1-6} 脂族基团和每个所述 C_{3-8} 脂环族基团任选地被至多3个卤素取代;

每个 R^B 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个为 C_{1-6} 脂族基的所述 R^B 和每个为 C_{3-8} 脂环族环的所述 R^B 任选地被至多3个卤素取代;

每个 J^C , 如果存在, 独立地选自卤素;

R^1 是氢或 C_{1-6} 烷基;和

R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0290] 在式XY的一些实施方案中, n 是1或2。在一些实施方案中, n 为1。

[0291] 在式XY的一些实施例中, 每个 J^B 是卤素。在一些这些实施方案中, 每个 J^B 是氟。在式XY的一些实施方案中, n 是1和 J^B 是氟。

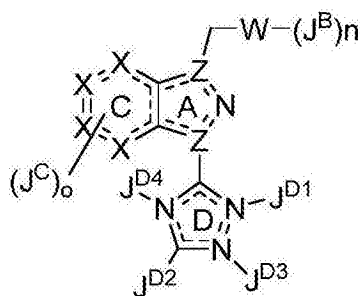
[0292] 在式I的一些实施方案中XY, J^C 中的一个或两个实例都存在。在其它实施例中, J^C 只有一个实例存在。在一些这些实施方案中, J^C 是氟。

[0293] 在式XY的一些实施方案中, R^1 选自氢, 甲基或乙基。在其它实施方案中, R^1 是氢。在其他实施方案中, R^1 是甲基。

[0294] 在式XY的一些实施方案中, R^2 是甲基或乙基。在其他实施方案中, R^2 是甲基。

[0295] 在式XY的一些实施方案中, 所述化合物是vericiguat或riociguat, 描述同上。

[0296] 在上述方法, 用途, 组合物和试剂盒的一些实施方案中, sGC刺激剂是式IZ的化合物或其药学上可接受的盐,



式 IZ

其中:

环A和C构成该分子的核心; 环A和D是杂芳基环; 环C可以是苯基或杂芳基环; 在这些环中的每个键是单键或者双键取决于取代基, 以使每个所述环具有芳香性;

环A上的Z的一个实例是N, Z的另一实例为C;

环C上的X的每个实例独立地选自C或N; 其中X的0, 1个或2个实例可以同时是N;

o 为选自2, 3或4的整数;

每个 J^C 是独立地选自氢, 卤素, $-\text{CN}$, C_{1-4} 脂族基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基的碳原子上的取代基; W 是以下二者之一:

i) 不存在, 并且 J^B 直接连接到与核心连接的亚甲基; n 是1; J^B 是任选被至多9个氟取代的 C_{1-7} 烷基链; 或者

ii) 环B, 选自苯基、或者5或6元杂芳基环, 其含有1或2个独立地选自N、O或S的环杂原

子;其中,当W是环B时,n是0或选自1、2或3的整数;

每个 J^B 独立地选自卤素,-CN, C_{1-6} 脂族基团,-OR^B或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个所述 C_{1-6} 脂族基和每个所述 C_{3-8} 脂环族环任选和独立地被至多3个R³取代;

每个R^B独立地选自甲基,丙基,丁基,异丙基,异丁基或 C_{3-8} 脂环族环;其中每个所述R^B任选和独立地被至多3个R^{3a}取代;

每个R³和每个R^{3a}分别独立地选自卤素,-CN, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,-O(C_{1-4} 烷基)或-O(C_{1-4} 卤代烷基);

J^{D1} 和 J^{D4} 独立地选自它们所连接的氮原子上的孤对电子或氢,其中 J^{D1} 和 J^{D4} 不同时为氢或两者同时为孤对电子;

J^{D3} 或者是它所连接的氮原子上的孤对电子,氢或者选自-C(O)R^D, C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族基)-R^D, C_{3-8} 脂环族环,苯基环,4至8元杂环或5或6元杂芳基环;其中所述4至8元杂环和所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 脂族基团,-(C_{1-6} 脂族)-R^D部分,所述 C_{3-8} 脂环族环,所述4-8元杂环和所述5或6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵取代;并且其中所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

J^{D1} 和 J^{D3} 不能同时为氢;

J^{D2} 是氢或选自卤素,-CN,-NO₂,-OR^{D1},-C(O)R^D,-C(O)N(R^D)₂,-N(R^D)₂,-N(R^D)C(O)R^D,-N(R^D)C(O)OR^D,-N(R^D)C(O)N(R^D)₂,-OC(O)N(R^D)₂, C_{1-6} 脂族基, (C_{1-6} 脂族基)-R^D, C_{3-8} 脂环族环,苯环,4至8元杂环或5或6元杂芳基环;其中所述4至8元杂环和所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族)-R^D部分,所述 C_{3-8} 脂环族环,所述4-8元杂环和所述5或6元杂芳基的所述 C_{1-6} 脂族部分环任选且独立地被至多5个R⁵的实例取代;并且其中所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R^D独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族基)-R^f, C_{3-8} 脂环族环,4至8元杂环,苯基或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族)-R^f部分的每个所述 C_{1-6} 脂族部分,每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至8元杂环和每个所述5个至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵取代;并且其中每个所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

R^{D1}选自 C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族基)-R^f, C_{3-8} 脂环族基,4至8元杂环基,苯基环或5至6元杂芳基环;其中所述4至8元杂环和所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中所述 C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 脂族)-R^f部分的所述 C_{1-6} 脂族部分,所述 C_{3-8} 脂环族环,所述4至8元杂环和所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵的实例取代;其中所述苯环任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R^f独立地选自 C_{3-8} 脂环族环,4至8元杂环,苯环或5至6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立地选自O,N或S的杂原子;并且其中每个所述 C_{3-8} 脂环族环,每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环任选且独立地被至多5个R⁵取代;并且其中每个所述苯基任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;

每个R⁵独立地选自卤素,-CN, C_{1-6} 脂族基,-(C_{1-6} 烷基)-R⁶,-OR⁶,-COR⁶,-C(O)N(R⁶)₂,-N(R⁶)C(O)R⁶,-N(R⁶)C(O)OR⁶,-N(R⁶)C(O)N(R⁶)₂,-N(R⁶)₂, C_{3-8} 环烷基环,4至8元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基或氧代基;其中如果R⁵的两个实例是氧代和-OH或氧代和-OR⁶,则它们不是同一碳原子上的取代基;其中所述5或6元杂芳基环或4至8元杂环中的每一个含有至多

3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{烷基})-R^6$ 部分的每个所述 C_{1-6} 烷基部分, 所述 C_{3-8} 环烷基环, 所述5或6-元杂芳基环各自并且各自表示4至8元杂环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果 R^5 上的取代基的两个实例是a) 氧代和 $-OH$, 或b) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, 或c) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$, 则它们不是同一取代基碳原子; 其中每个所述苄基或苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代;

每个 R^{5a} 独立地选自卤素, $-CN$, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{烷基})-R^6$, $-OR^{6a}$, $-COR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, C_{3-8} 环烷基环, 4至8元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基或氧代基; 其中所述5或6元杂芳基环和所述4至8元杂环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6}\text{烷基})-R^6$ 部分的每个所述 C_{1-6} 烷基部分, 每个所述 C_{3-8} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果在 R^{5a} 上的取代基的两个实例是a) 氧代和 $-OH$, 或b) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, 或c) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$, 它们不是同一个碳原子上的取代基; 并且其中每个所述苄基和每个所述苯基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代;

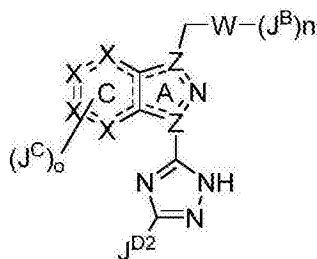
每个 R^6 独立地选自氢, C_{1-6} 脂族基, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中所述5或6元杂芳基环或4至8元杂环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 其中所述 C_{1-6} 脂族基, 所述 C_{3-8} 环烷基环中的每一个, 所述4至8元杂环中的每一个以及所述5或6元杂芳基环中的每一个任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果 R^6 上的取代基的两个实例是a) 氧代和 $-OH$, 或b) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, 或c) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$, 则它们不是同一碳原子上的取代基; 其中每个所述苯基和每个所述苄基任选和独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;

每个 R^{6a} 独立地选自 C_{1-6} 脂族基, 苯基, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至8元杂环含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 其中每个所述 C_{1-6} 脂族基, 每个所述 C_{3-8} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环以及每个所述5或6元杂芳基环任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}\text{烷基})_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$, $-C(O)N(C_{1-6}\text{卤代烷基})_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}\text{卤代烷基})$, $C(O)N(C_{1-6}\text{烷基})(C_{1-6}\text{卤代烷基})$, $-COO(C_{1-6}\text{烷基})$, $-COO(C_{1-6}\text{卤代烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代; 其中如果两个 R^{6a} 的实例是a) 氧代和 $-OH$, 或b) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, 或c) 氧代和 $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$, 它们不是同一碳原子上的取代基; 其中所述苯甲基和所述苄基中的每一个任选且独立地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$, $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-O(C_{1-4}\text{烷基})$, $-O(C_{1-4}\text{卤代烷基})$ 或氧代中的至多3个实例取代;

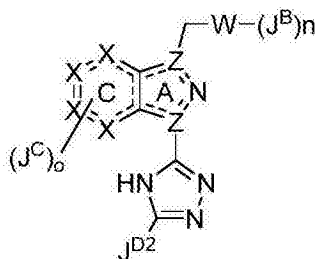
可替代地, J^{D2} 和 J^{D3} 与它们所连接的原子一起形成5或6元杂芳基环或5至8元杂环; 其中所述杂芳基环或杂环含有1至3个独立地选自N, O或S的杂原子, 包括与 J^{D3} 连接的N; 其中所述杂环或杂芳基环可以被至多三个 J^E 取代; 和

J^E 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基或氧代。

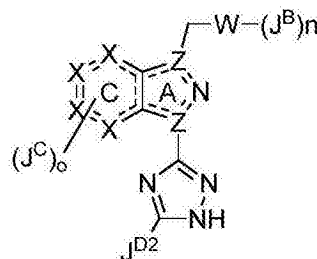
[0297] 在式IZ的一些实施方式中, 所述化合物是式IIZA、式IIZB或式IIZC之一或其药学上可接受的盐:



式 IIZB



式 IIZC

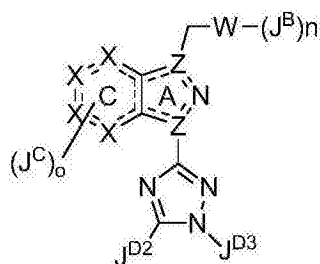


式 IIZA

[0298] 在式IZ、式IIZA、式IIZB或式IIZC的一些实施方案中, J^{D2} 选自: 氢, 卤素, $-CN$, $-OR^{D1}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6} \text{脂族基})-R^D$, C_{3-8} 脂族环, 苯环和4含有1至3个独立地选自O, N或S的杂原子的8-元杂环。在一些实施方案中, C_{1-6} 脂族基, $-(C_{1-6} \text{脂族基})-R^D$ 部分的 C_{1-6} 脂族部分, -8 环脂族环, 4至8元杂环或5或6元杂芳基环可以被至多5个 R^5 取代, 并且每个 R^5 可以相同或不同。在一些这样的实施方案中, R^5 分别选自卤素, C_{1-6} 卤代烷基, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CF_3$, $-NHC(O)O(C_{1-6} \text{脂族基})$, $-NH_2$, 苯基, $-CH_2$ -杂芳基, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} 脂族基, $-NHC(O)R^6$ 或氧代。在其他实施方案中, 苯环可以被至多5个 R^{5a} 取代, 并且每个 R^{5a} 可以相同或不同。在一些这些实施方案中, R^{5a} 分别选自卤素, C_{1-6} 卤代烷基, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CF_3$, $-NHC(O)O(C_{1-6} \text{脂族基})$, $-NH_2$, 苯基, $-CH_2$ -杂芳基, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} 脂族基, $-NHC(O)R^6$ 或氧代。

[0299] 在式IZ、式IIZA、式IIZB或式IIZC的一些实施方案中, J^{D3} 是氢或与其连接的氮上的孤对电子。

[0300] 在式IZ、式IIZA、式IIZB或式IIZC的一些实施方式中, 所述化合物是式IIIIZ之一或其药学上可接受的盐:



式 IIIIZ;

其中 J^{D3} 不是氢或与其连接的N原子上的孤对电子。

[0301] 在式IZ或式IIIIZ的一些实施方案中, J^{D2} 和 J^{D3} 与它们所连接的原子一起形成5或6元杂芳基环或5至8元杂环; 其中所述杂芳基环或杂环含有1至3个独立地选自N, O或S的杂原子, 包括与 J^{D3} 连接的N。在这些实施方案的一些中, 杂环或杂芳基环可以被至多三个 J^E 取代。

在这些实施方案的一些中, J^E 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基或氧代。在其它实施方案中, J^{D2} 和 J^{D3} 与它们所连接的原子一起形成选自吡咯, 吡啶, 噁嗪, 嘧啶, 二氮杂萘, 吡嗪, 哒嗪和咪唑的环。在这些实施方案中, 环是部分或完全饱和的并且任选被至多三个 J^E 取代。

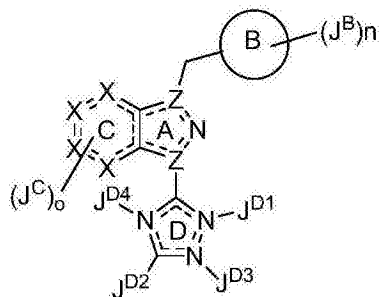
[0302] 在式 IZ、式 IIZA、式 IIZB、式 IIZC 和式 IIIIZ 的一些实施方案中, J^{D2} 选自氢, 卤素, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 和 $-CH_2OH$ 。

[0303] 在式 IZ 或式 IIIIZ 的一些实施方案中, J^{D3} 是 C_{1-6} 脂族基。在这些实施方案中的一些中, C_{1-6} 脂族基团可以被至多 5 个 R^5 取代, 并且 R^5 的每一个可以相同或不同。

[0304] 在式 IZ 或式 IIIIZ 的一些实施方式中, J^{D2} 选自氢, 卤素, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 和 $-CH_2OH$; 而 J^{D3} 是 C_{1-6} 脂肪族。在这些实施方案中的一些中, C_{1-6} 脂肪族基团可以被至多 5 个 R^5 取代, 并且 R^5 的每一个可以相同或不同。在这些实施方案中的一些中, 每个 R^5 独立地选自卤素, $-CN$, $-OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, 4 至 8 元杂环 (含有至多 3 个独立地选自 N, O 和 S) 或苯基。在一些实施方案中, 4 至 8 元杂环任选和独立地被至多 3 个卤素, $-O$ (C_{1-4} 烷基) 或氧代取代。在一些实施方案中, 苯基任选和独立地被至多 3 个卤素取代。在一些这些实施方案中, J^{D3} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(OH)CF_3$, $-(CH_2)_2$ 吡咯烷-2-酮或任选被甲氧基或卤素取代的苄基。

[0305] 在式 IZ、式 IIZA、式 IIZB、式 IIZC 或式 IIIIZ 的一些实施方案中, W 不存在, 并且 J^B 直接连接至与核连接的亚甲基; n 是 1; 并且 J^B 是任选被至多 9 个氟取代的 C_{1-7} 烷基链。

[0306] 在式 IZ、式 IIZA、式 IIZB、式 IIZC 或式 IIIIZ 的一些实施方案中, W 为选自苯基或 5 或 6 元杂芳基环的环 B, 并且所述化合物为式 IVZ 之一或其药学上可接受的盐:



式 IVZ。

[0307] 在式 IZ、式 IIZA、式 IIZB、式 IIZC、式 IIIIZ 或式 IVZ 的其它实施方案中, 环 B 选自苯基, 吡啶, 哒嗪, 吡嗪和嘧啶。在其他实施方案中, 环 B 是苯基。在其他实施方案中, 环 B 是吡啶或嘧啶。

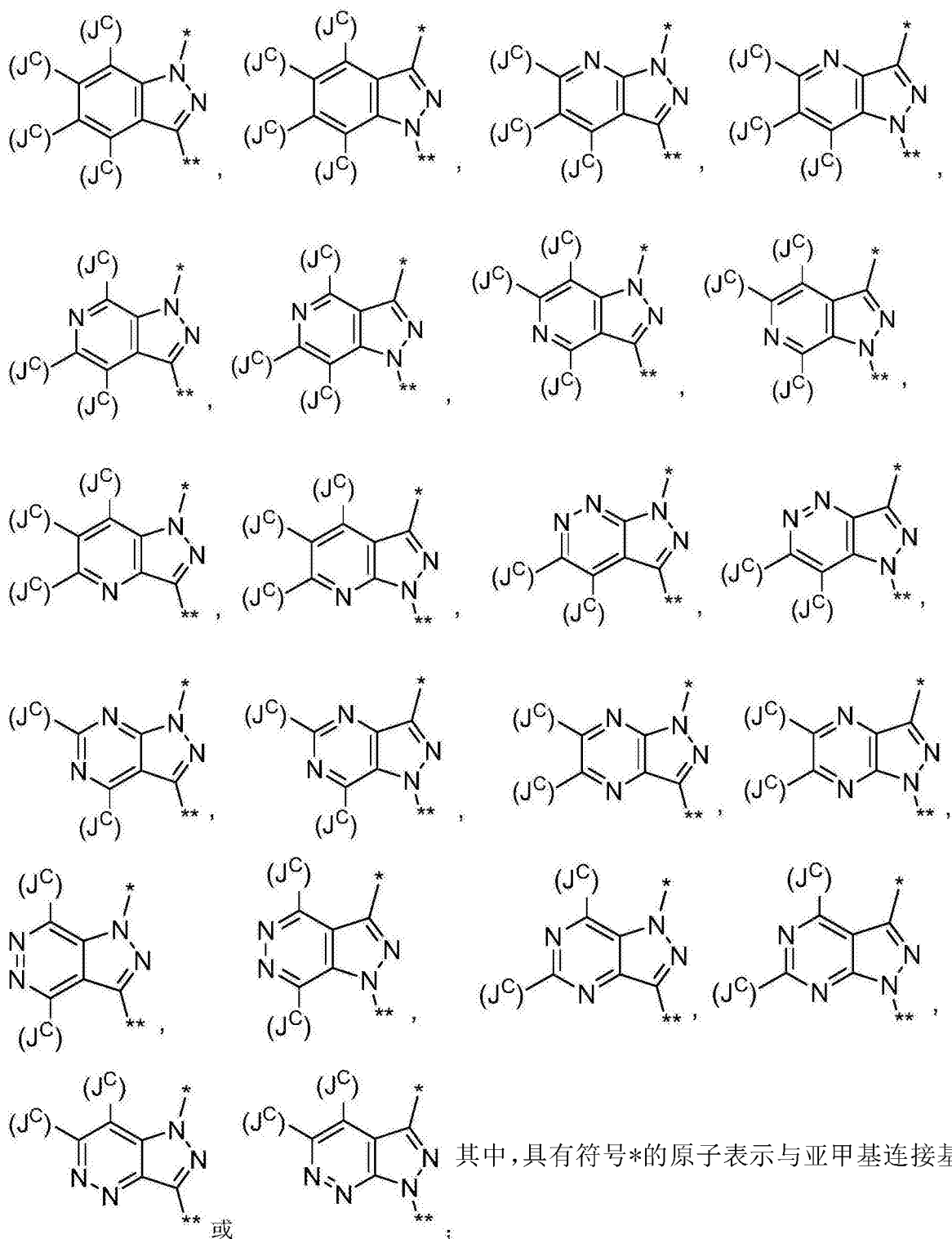
[0308] 在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的一些实施例中, n 是 1。在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的其他实施例中, n 是 2。在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的其它实施例中, n 是 0。在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的一些实施例中, n 是 3。

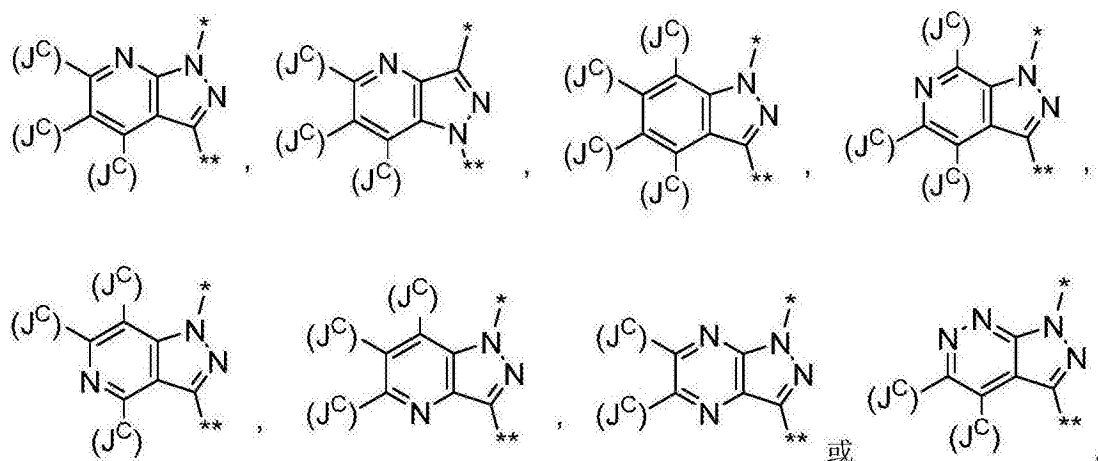
[0309] 在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的一些实施例中, 每个 J^B 独立地选自卤素和 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方案中, 每个 J^B 独立地选自卤素原子。在另外的其它实施方案中, 每个 J^B 独立地选自氟或氯。在又一些其它实施例中, 每个 J^B 是氟。在一些实施方案中, 每个 J^B 是 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方案中, 每个 J^B 是甲基。

[0310] 在式 IZ, 式 IIZA, 式 IIZB, 式 IIZC, 式 IIIIZ 或式 IVZ 的一些实施方案中, 其中存在环

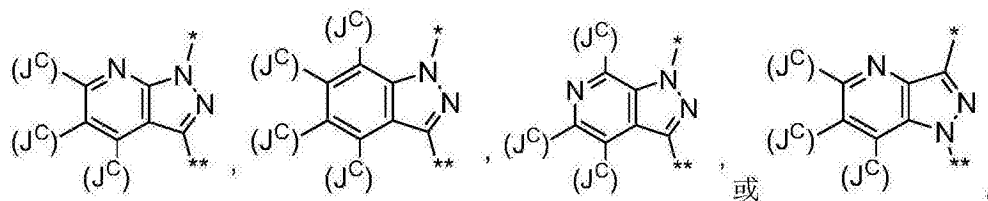
B,至少一个J^B与环B与环A之间的亚甲基连接基邻位连接。在一些实施方案中,一个J^B与环B和环A之间的亚甲基连接基的邻位连接并且是氟。

[0311] 在式IZ,式IIZA,式IIZB,式IIZC,式IIIZ或式IVZ的一些实施方案中,由环C和A形成的核选自:

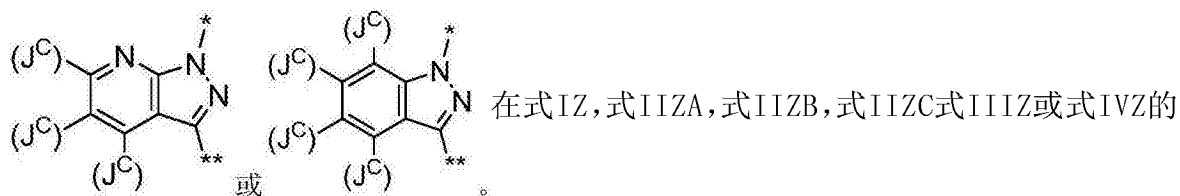




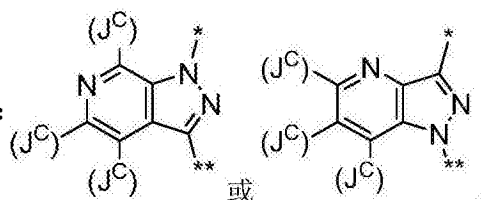
[0312] 在另外的其它实施例中,由环C和A形成的核选自:



[0313] 在式IZ,式IIZA,式IIZB,式IIZC,式IIIZ或式IVZ的一些实施方式通过环C和A形成的核选自:

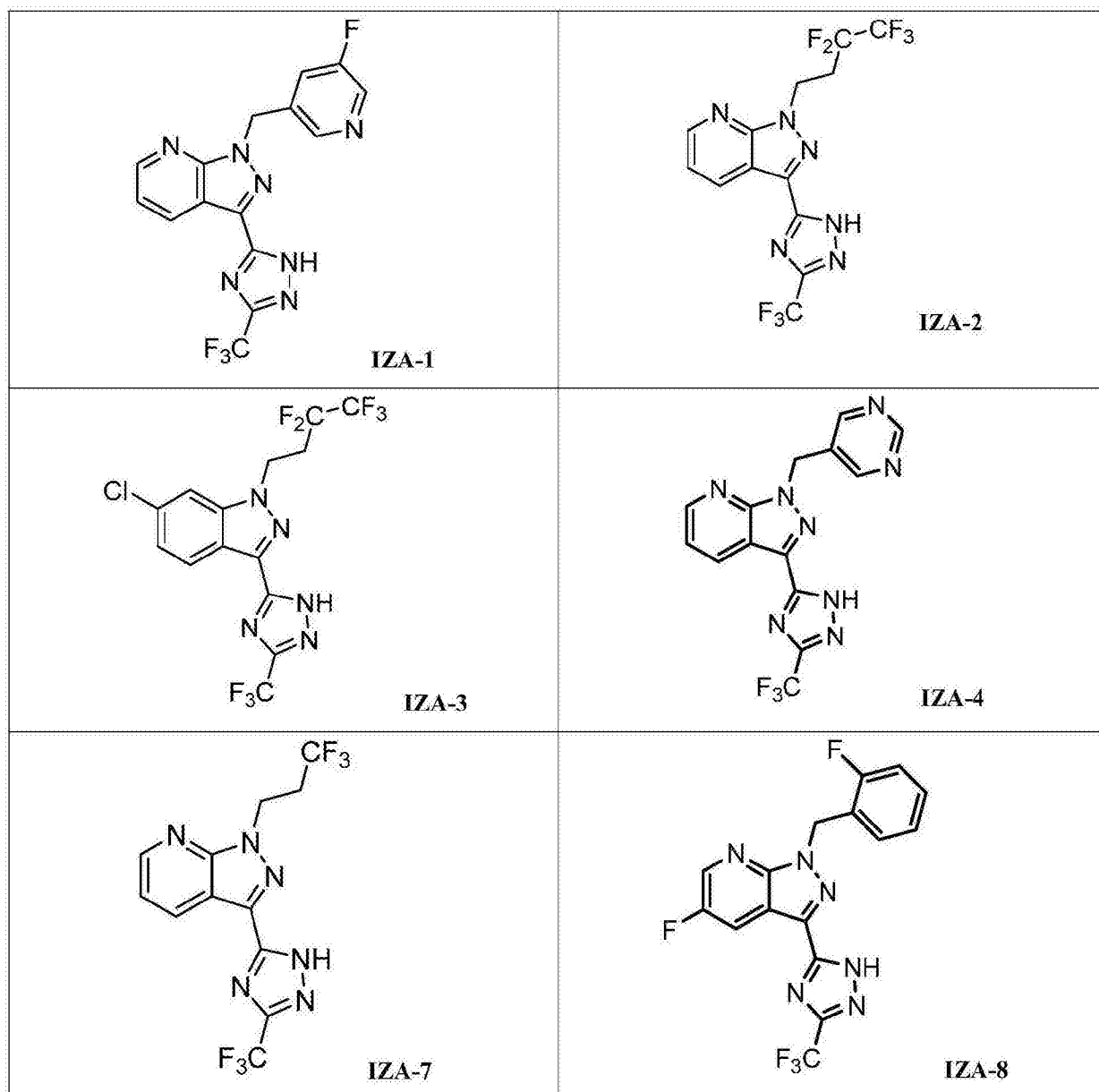


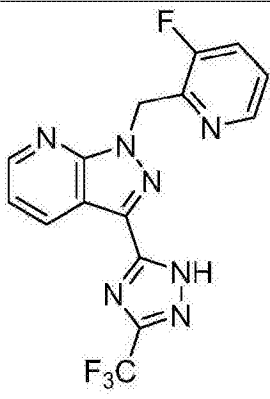
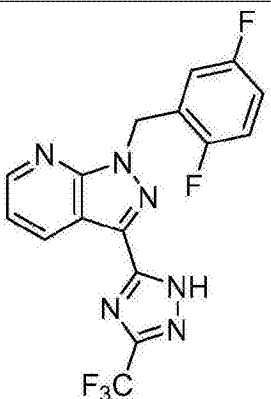
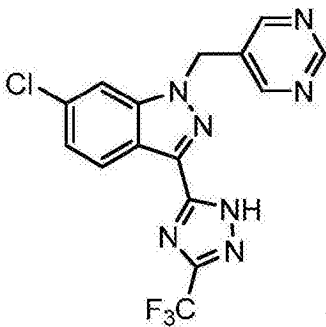
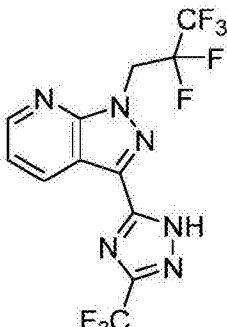
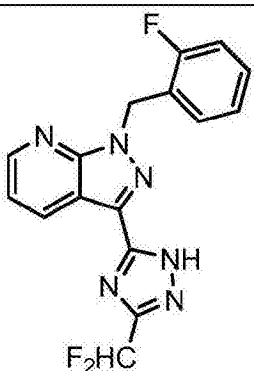
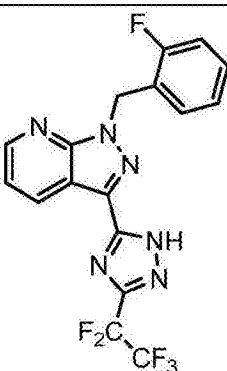
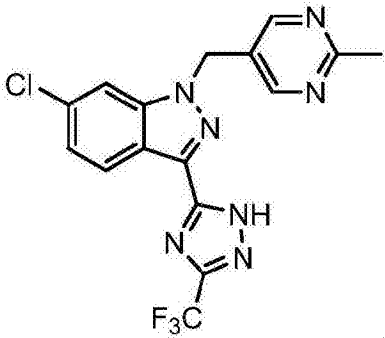
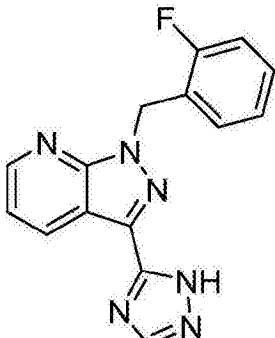
其它实施例中,由环C和A所形成的核选自:

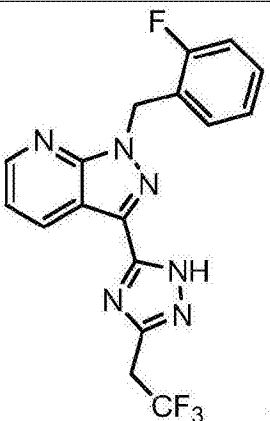
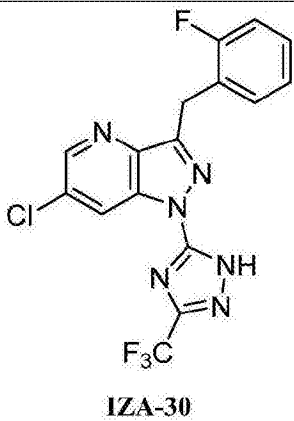
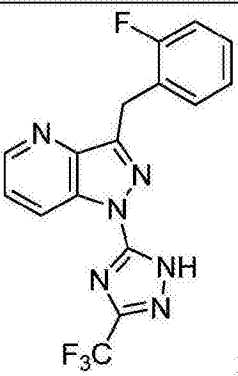
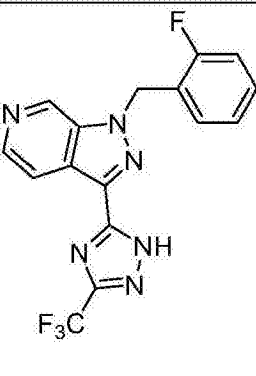
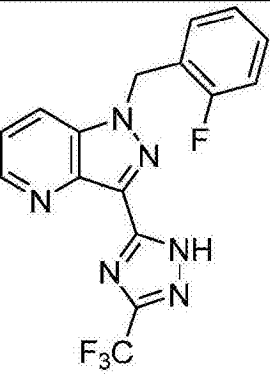
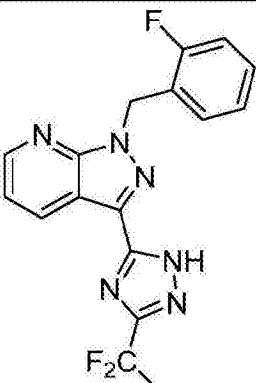
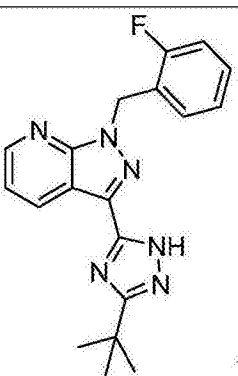
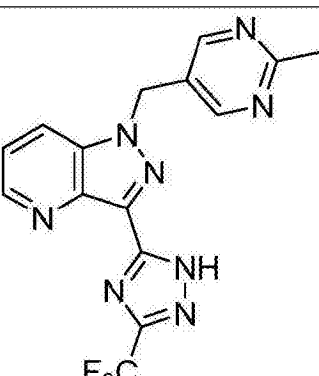


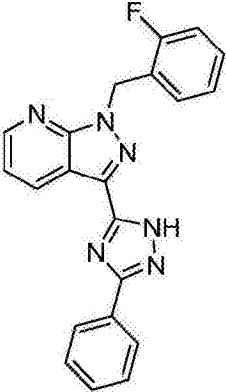
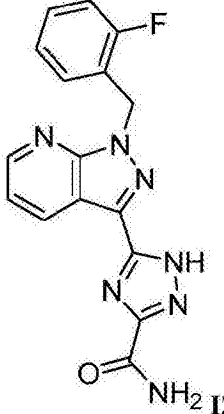
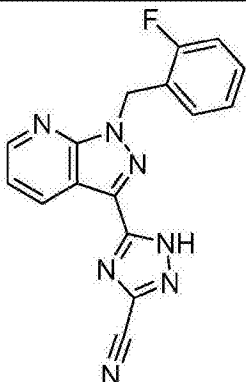
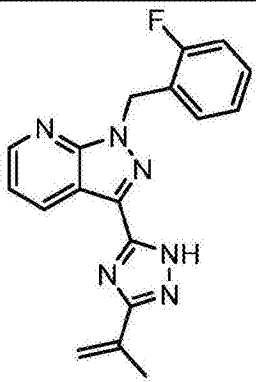
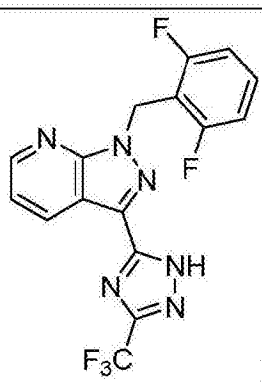
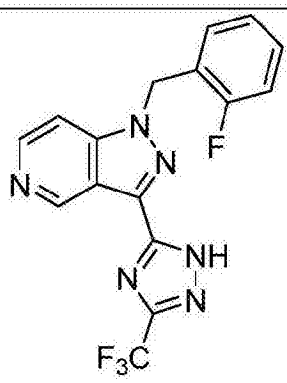
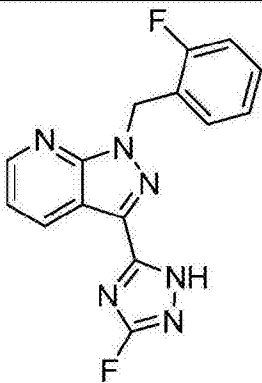
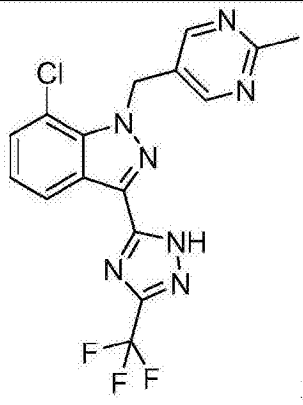
[0314] 在式IZ,式IIZA,式IIZB,式IIZC,式IIIZ或式IVZ的一些实施例中,每个J^C独立地选自氢,卤素,或C₁₋₄脂族基。在其它实施方案中,每个J^C独立地选自氢,氟,氯,或甲基。

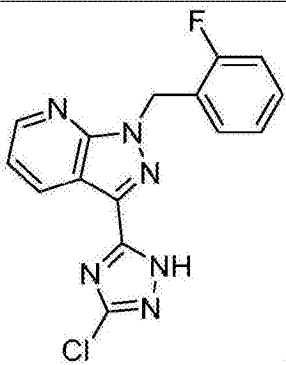
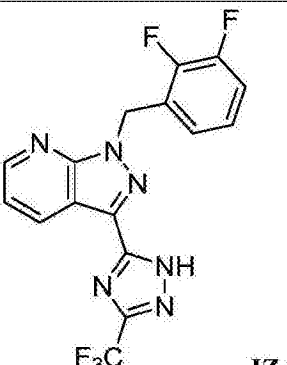
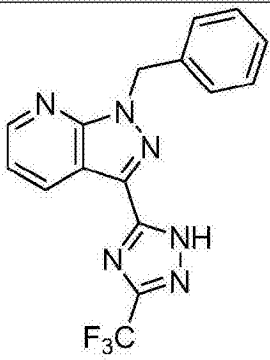
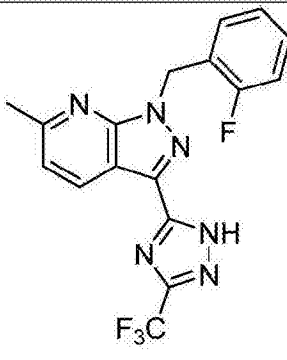
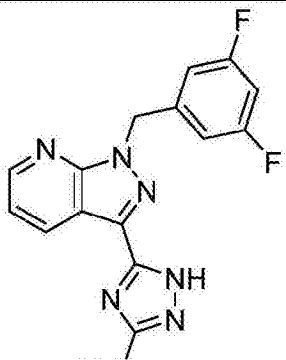
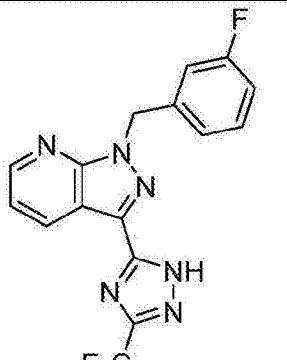
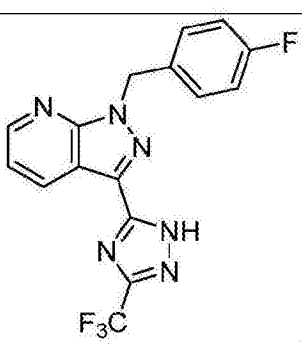
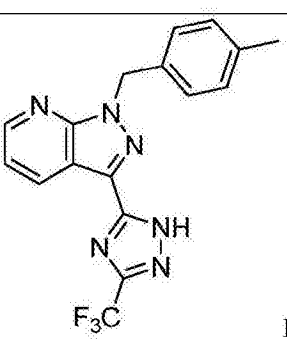
[0315] 在一些实施方案中,式IZ的化合物选自表IZA列出的那些或其药学上可接受的盐。

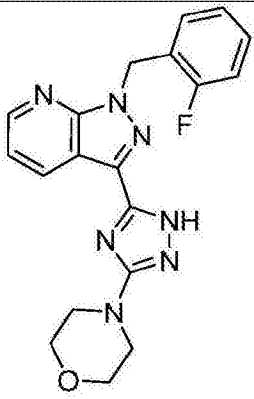
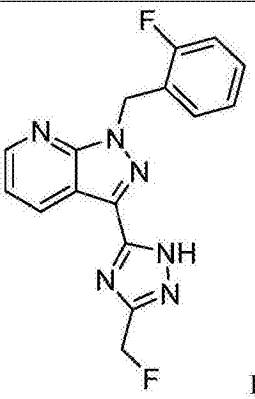
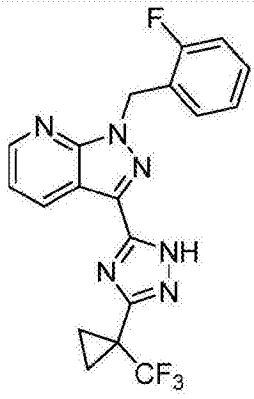
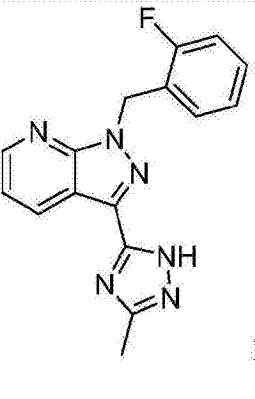
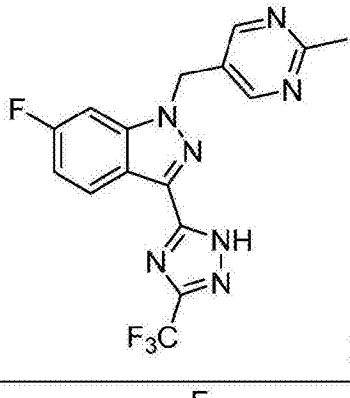
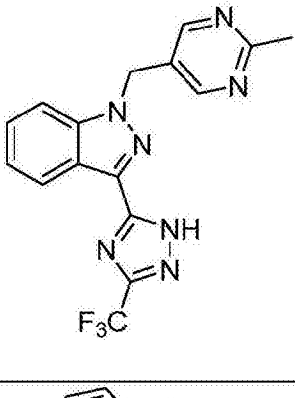
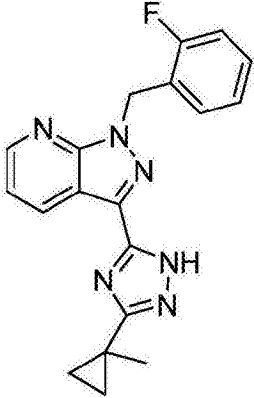
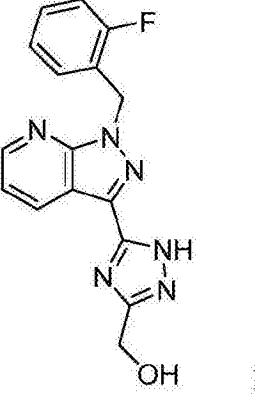


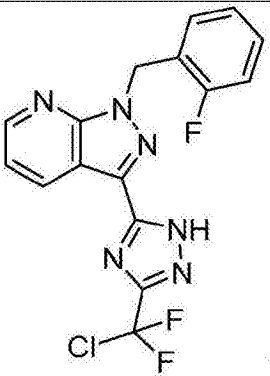
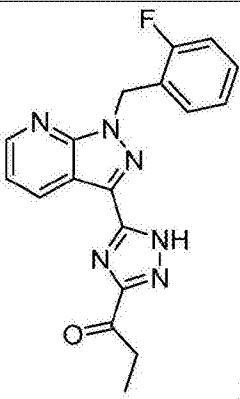
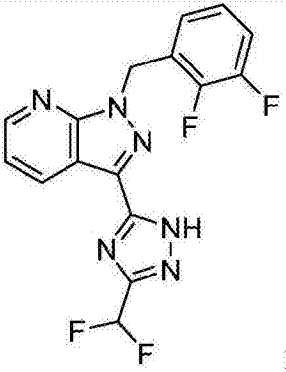
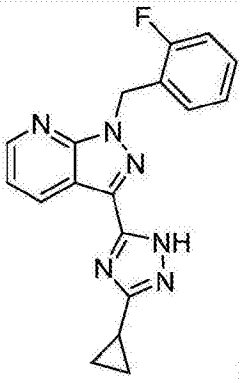
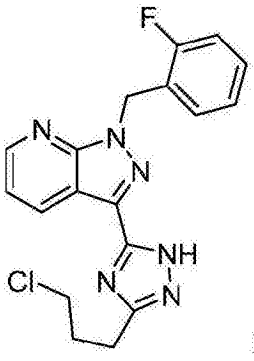
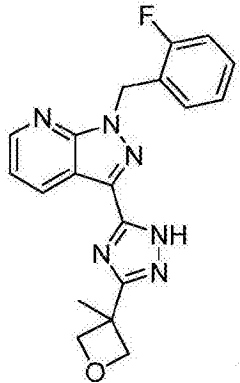
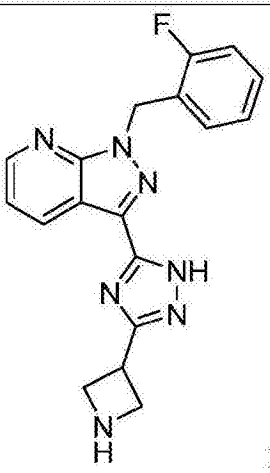
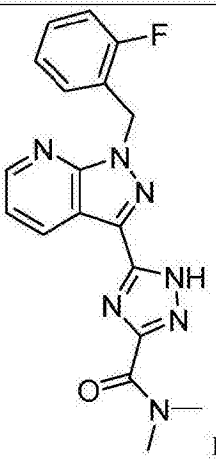
 IZA-13	 IZA-14
 IZA-16	 IZA-19
 IZA-20	 IZA-21
 IZA-22	 IZA-25

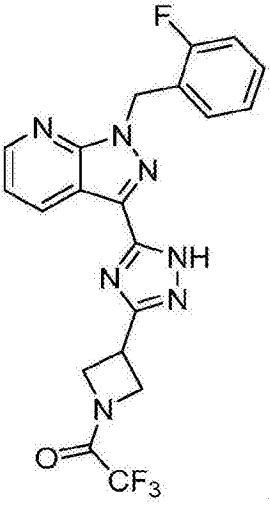
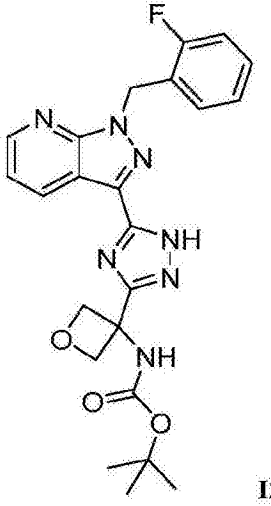
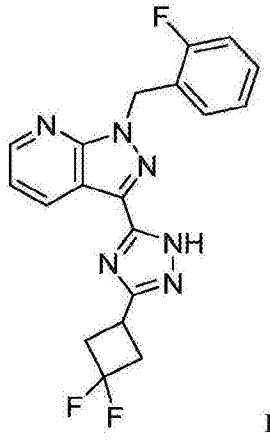
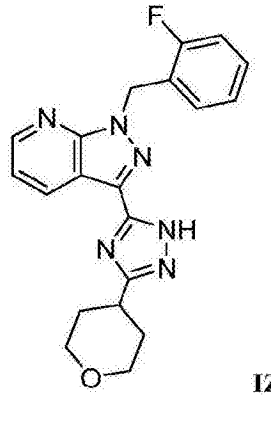
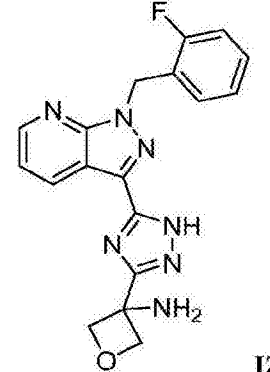
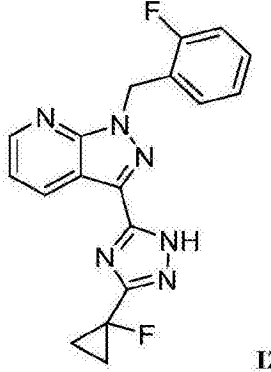
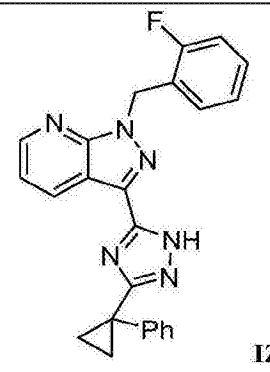
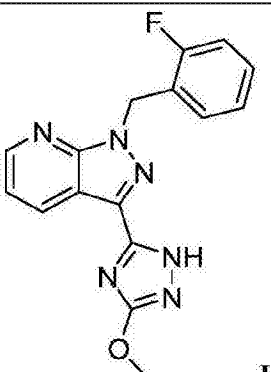
 IZA-26	 IZA-30
 IZA-31	 IZA-32
 IZA-35	 IZA-36
 IZA-37	 IZA-38

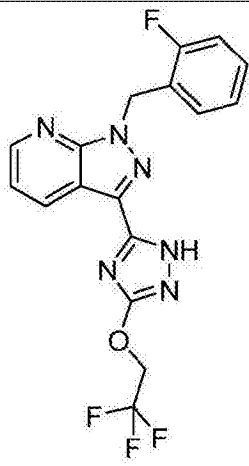
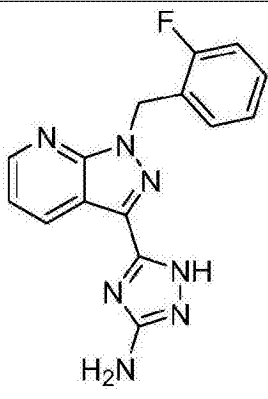
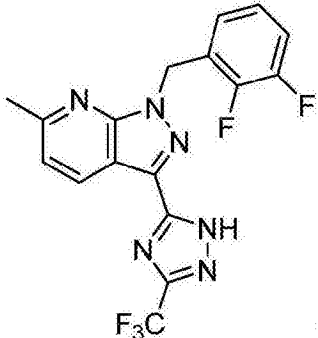
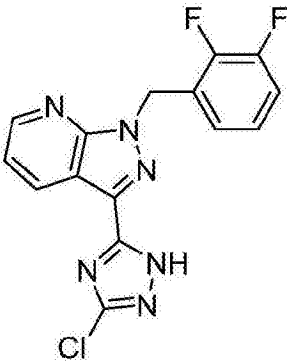
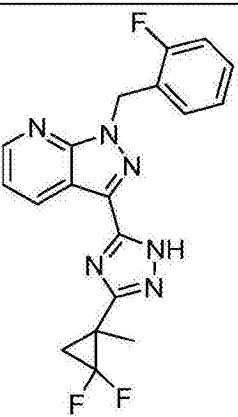
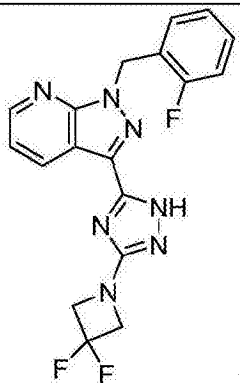
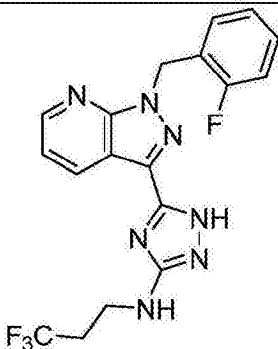
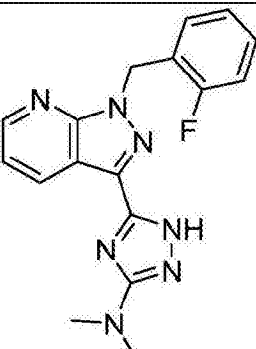
 IZA-39	 IZA-40
 IZA-41	 IZA-55
 IZA-42	 IZA-43
 IZA-45	 IZA-46

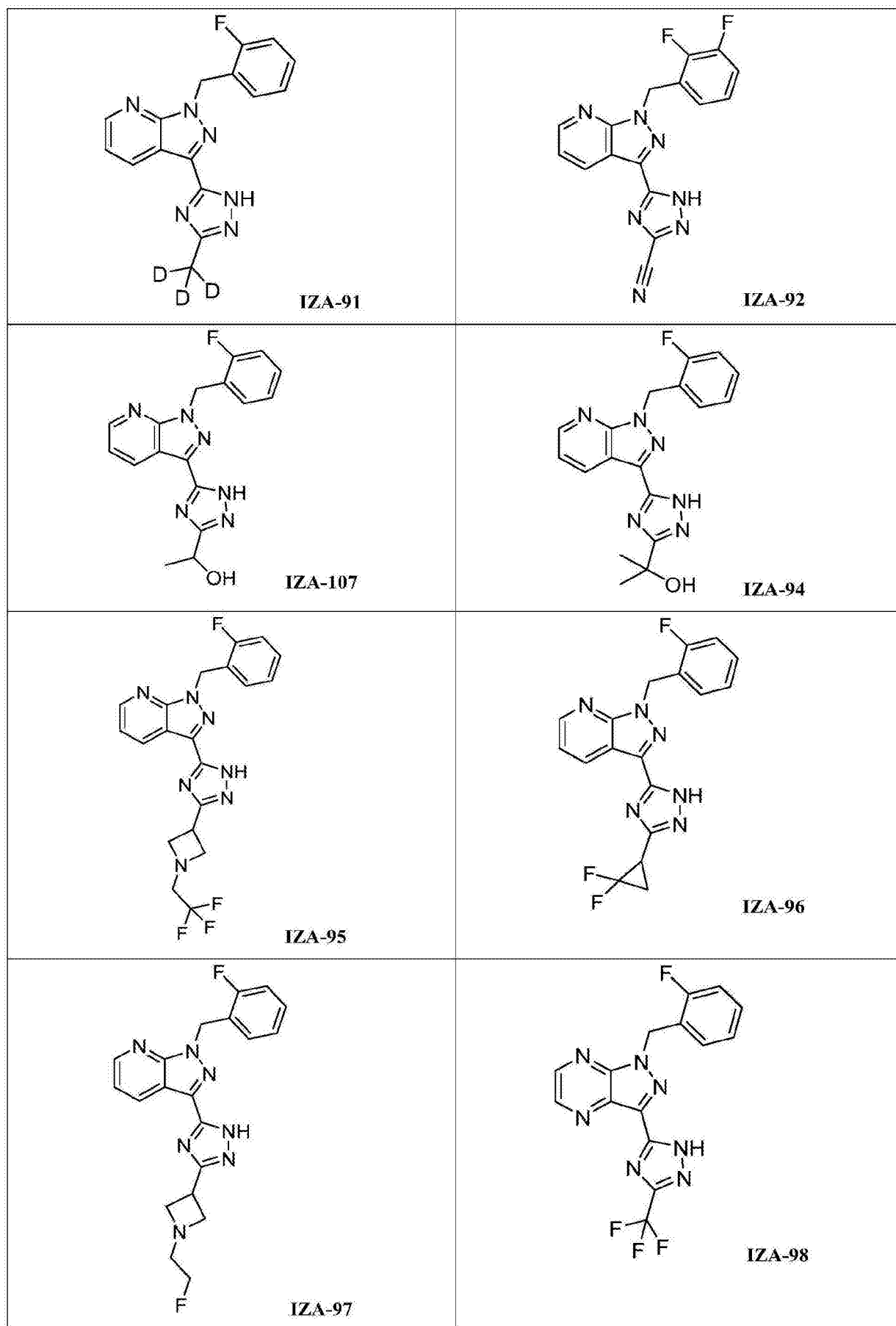
 IZA-47	 IZA-48
 IZA-49	 IZA-50
 IZA-51	 IZA-52
 IZA-53	 IZA-54

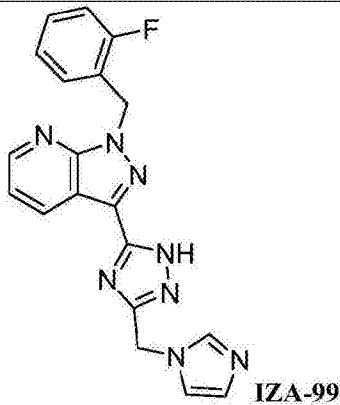
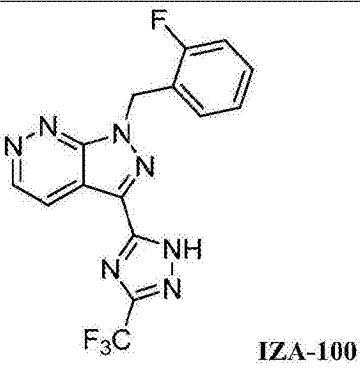
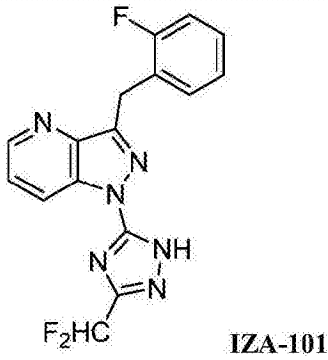
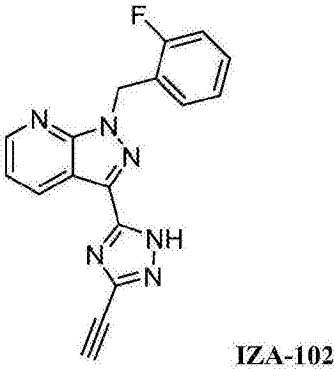
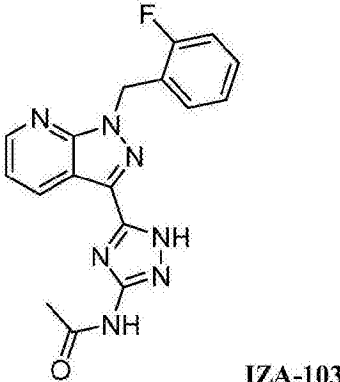
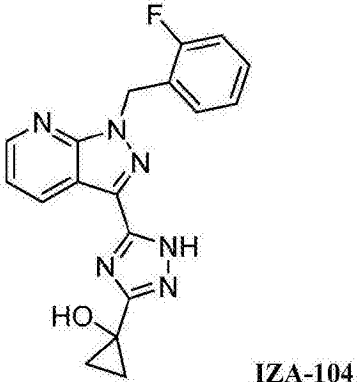
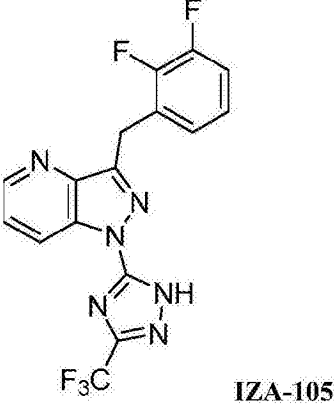
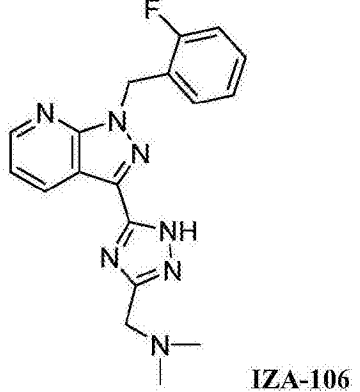
 IZA-57	 IZA-58
 IZA-59	 IZA-60
 IZA-61	 IZA-62
 IZA-63	 IZA-64

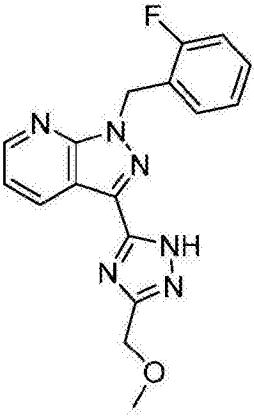
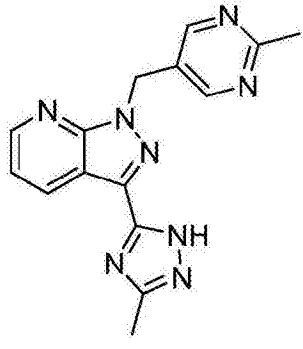
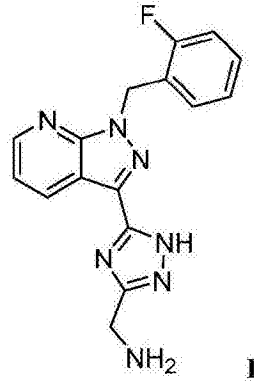
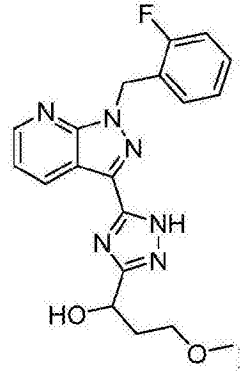
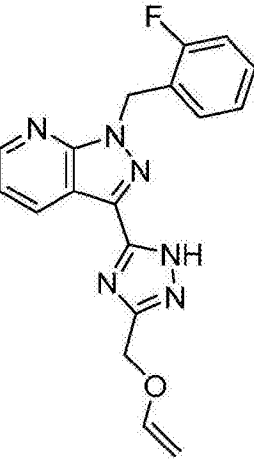
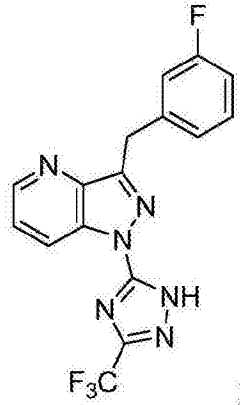
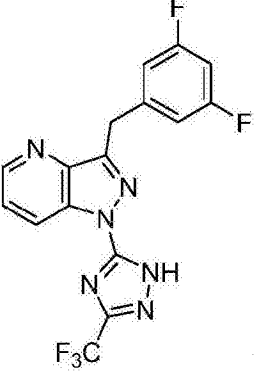
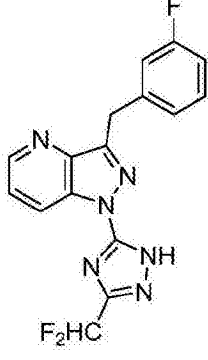
 IZA-65	 IZA-66
 IZA-67	 IZA-68
 IZA-69	 IZA-70
 IZA-73	 IZA-74

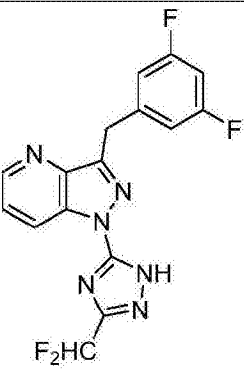
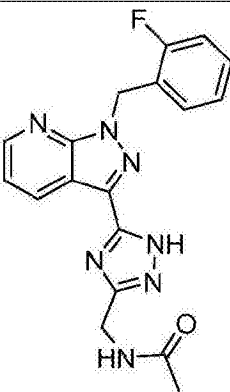
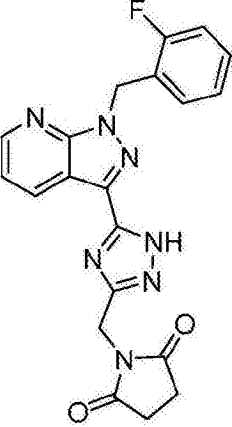
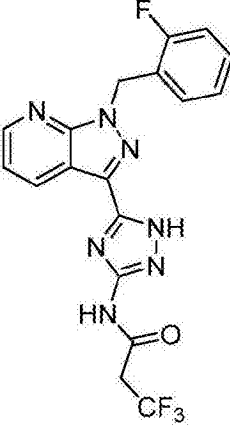
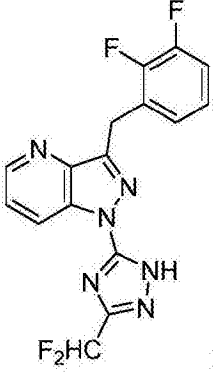
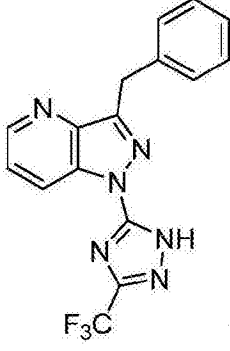
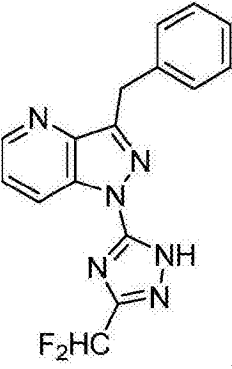
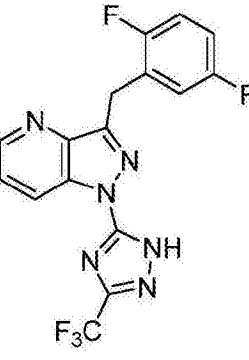
 IZA-75	 IZA-76
 IZA-77	 IZA-78
 IZA-79	 IZA-80
 IZA-81	 IZA-82

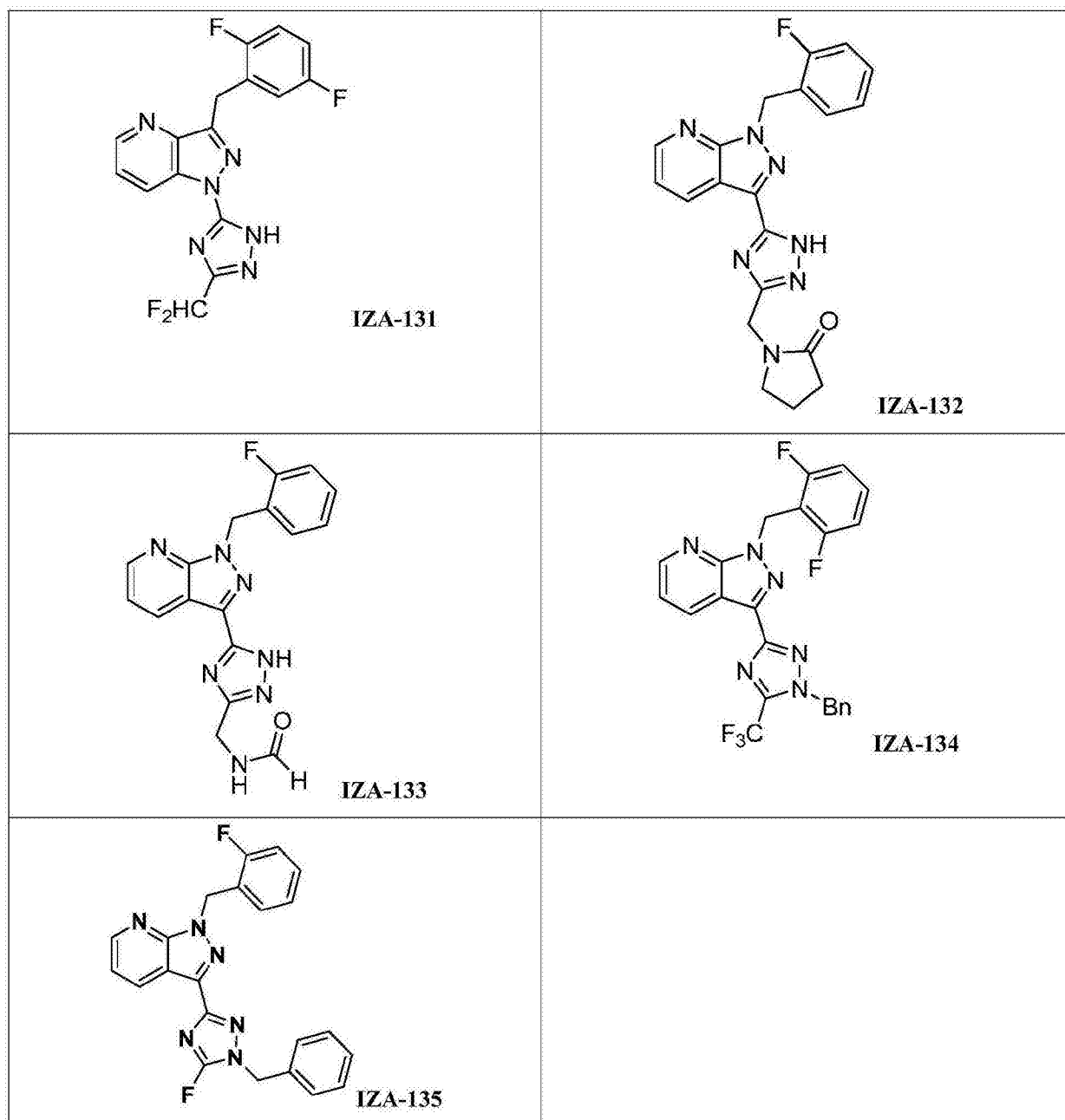
 IZA-83	 IZA-84
 IZA-85	 IZA-86
 IZA-87	 IZA-88
 IZA-89	 IZA-90



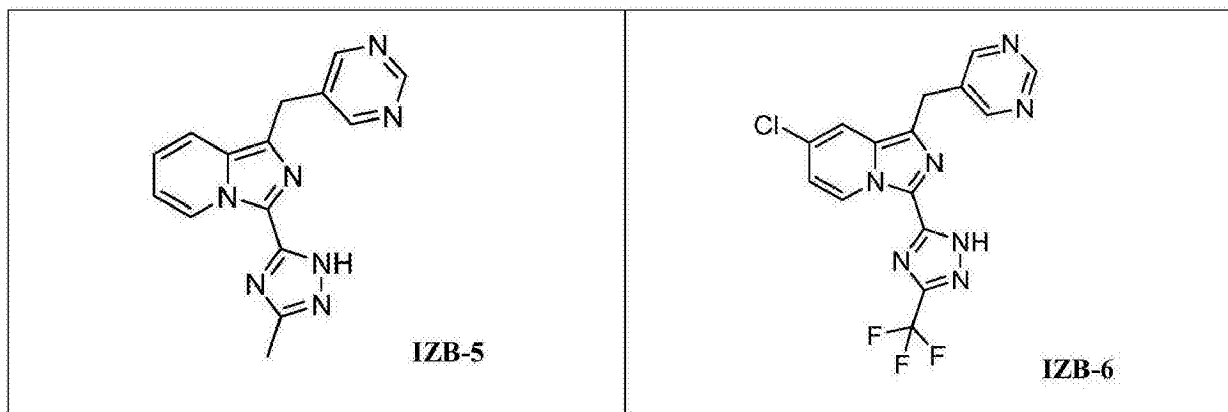
 IZA-99	 IZA-100
 IZA-101	 IZA-102
 IZA-103	 IZA-104
 IZA-105	 IZA-106

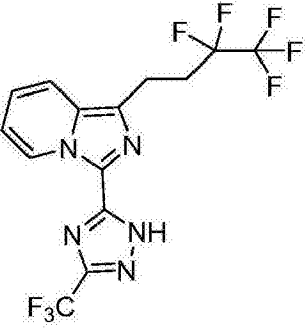
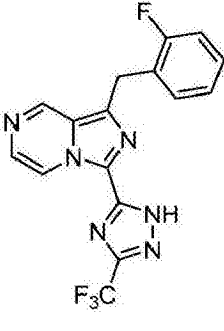
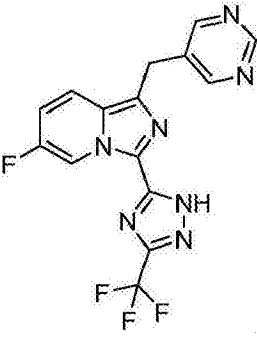
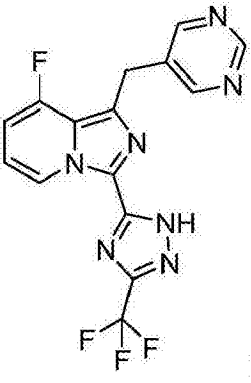
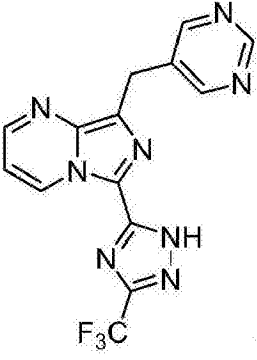
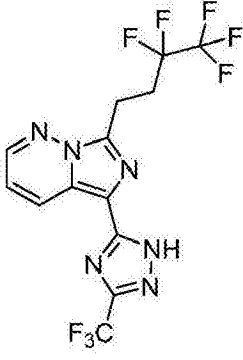
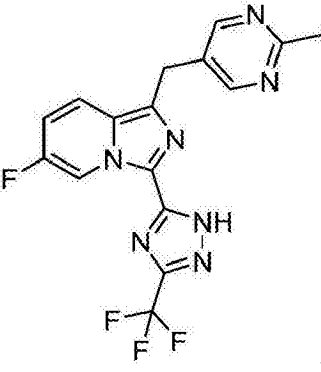
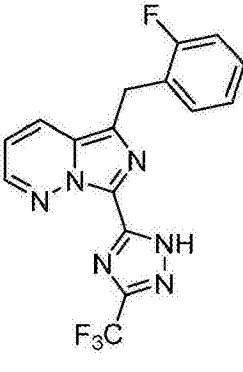
 IZA-112	 IZA-113
 IZA-115	 IZA-116
 IZA-117	 IZA-120
 IZA-121	 IZA-122

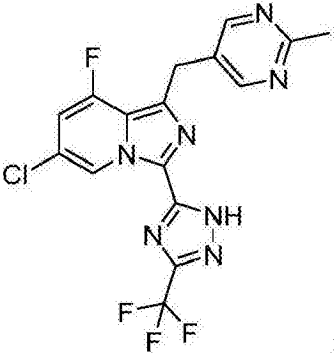
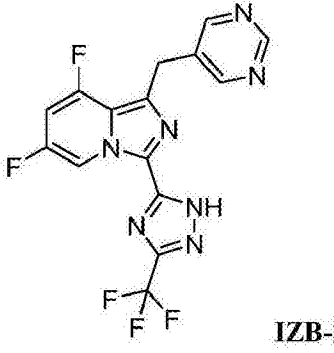
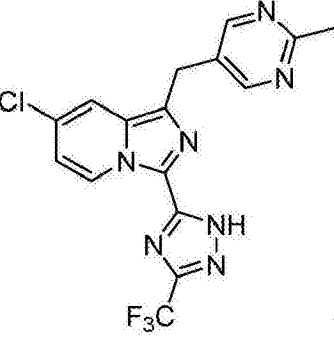
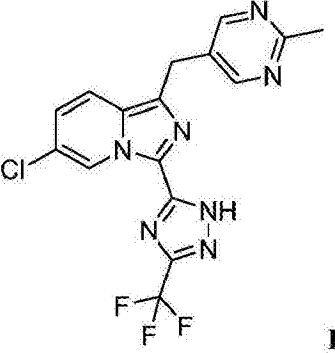
 IZA-123	 IZA-124
 IZA-125	 IZA-126
 IZA-127	 IZA-128
 IZA-129	 IZA-130



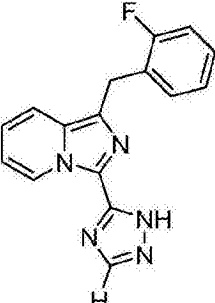
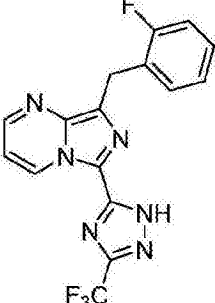
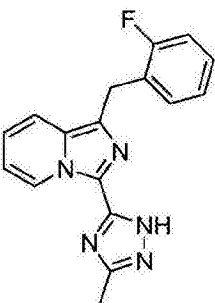
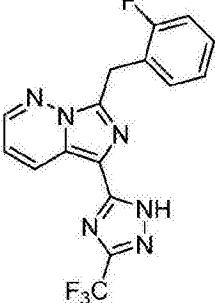
[0316] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是表IZB的化合物:

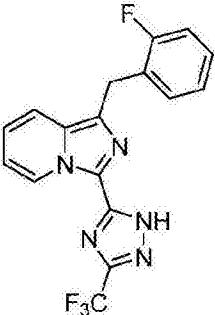
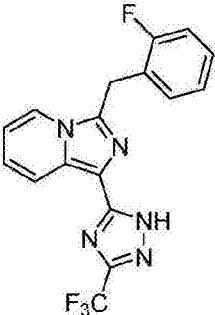
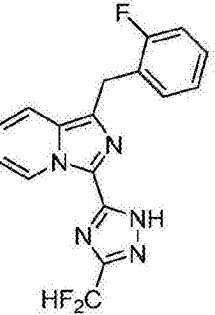
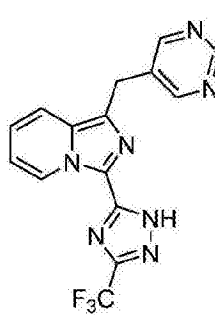
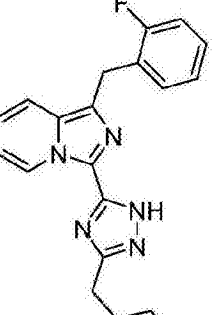
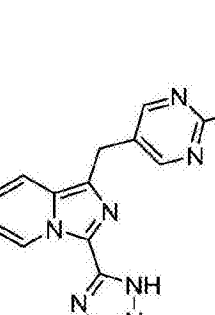
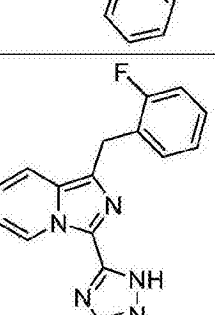
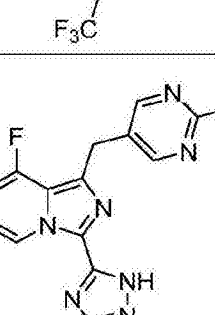
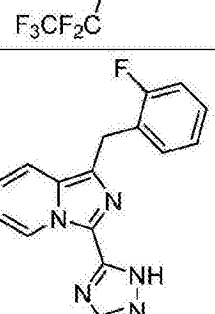
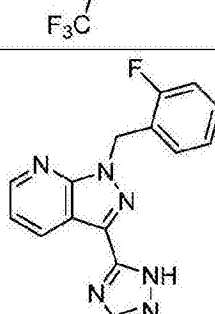


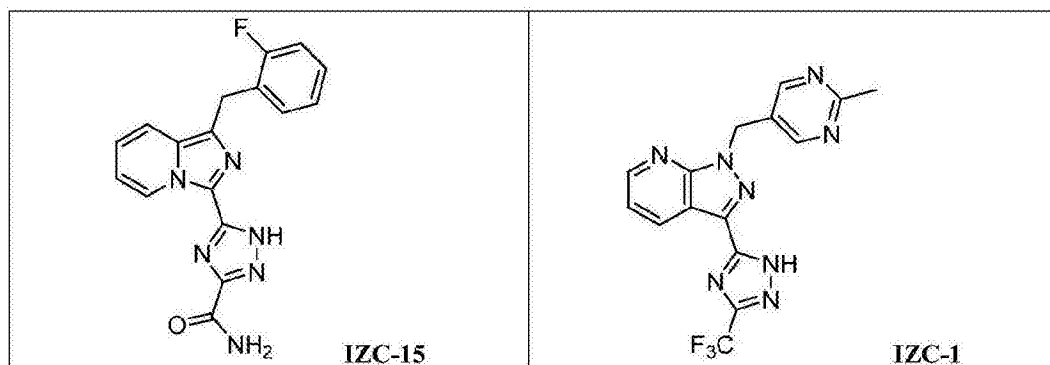
 IZB-9	 IZB-44
 IZB-12	 IZB-15
 IZB-17	 IZB-18
 IZB-23	 IZB-24

 IZB-27	 IZB-28
 IZB-29	 IZB-34

[0317] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,sGC刺激剂是选自表IZC中选择的化合物:

结构	结构
 IZC-8	 IZC-7
 IZC-9	 IZC-6

 IZC-3	 IZC-10
 IZC-11	 IZC-5
 IZC-12	 IZC-4
 IZC-13	 IZC-16
 IZC-14	 IZC-2



药学上可接受的盐

[0318] 在该方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些实施方案中，sGC刺激剂可以作为(i) 化合物本身(例如作为游离碱)提供；(ii) 该化合物的药学上可接受的盐；或(iii) 药物组合物的一部分。在上述方法、用途、药物组合物和试剂盒的一些实施方案中，另外的治疗剂可以作为(i) 化合物本身(例如游离碱)；(ii) 该化合物的药学上可接受的盐；(iii) 或药物组合物的一部分。

[0319] 如本文所用，短语“药学上可接受的盐”是指本文所述化合物的药学上可接受的有机或无机盐。为了用于医学，本文所述化合物的盐将是药学上可接受的盐。然而，其它盐可用于制备本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。药学上可接受的盐可能涉及包含另一种分子，例如乙酸根离子，琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是使母体化合物上的电荷稳定的任何有机或无机部分。此外，药学上可接受的盐在其结构中可以有多个带电荷的原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的实例可以具有多个抗衡离子。因此，药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0320] 本文所述化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合的无机和有机酸和碱的那些。在一些实施方案中，盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备。在其他实施方案中，可以在单独的合成步骤中从游离形式的化合物制备盐。

[0321] 当本文所述的化合物为酸性或含有足够酸性的生物电子等排体时，合适的“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝，铵，钙，铜，铁，亚铁，锂，镁，锰盐，亚锰，钾，钠，锌等。特定的实施方案包括铵盐，钙盐，镁盐，钾盐和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺，仲胺和叔胺的盐，包括天然存在的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸，甜菜碱，咖啡因，胆碱，N,N'-二苄基乙二胺，二乙胺，2-二乙基氨基乙醇，2-二甲基氨基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N-乙基吗啉，N-乙基哌啶，葡萄糖胺，组氨酸，哈胺，异丙胺，赖氨酸，甲基葡萄糖胺，吗啉，哌嗪，哌啶，多胺树脂，普鲁卡因，嘌呤，可可碱，三乙胺，三甲胺三丙胺，氨丁三醇等。

[0322] 当本文所述的化合物是碱性的或含有足够碱性的生物电子等排体时，可以从药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备盐。此类酸包括乙酸，苯磺酸，苯甲酸，樟脑磺酸，柠檬酸，乙磺酸，富马酸，葡萄糖酸，谷氨酸，氢溴酸，盐酸，羟乙磺酸，乳酸，马来酸，苹果酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，硝酸，扑酸，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，对甲苯磺酸等。具体实施方案包括柠檬酸，氢溴酸，盐酸，马来酸，磷酸，硫酸和酒石酸。其它示例性的盐包括但不限于硫酸盐，柠檬酸盐，乙酸盐，草酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，硝酸盐，硫酸氢盐，

磷酸盐, 酸式磷酸盐, 异烟酸盐, 乳酸盐, 水杨酸盐, 酸式柠檬酸盐, 酒石酸盐, 油酸盐, 鞣酸盐, 泛酸盐, 酒石酸氢盐, 抗坏血酸盐, 琥珀酸盐, 马来酸盐, 龙胆酸盐, 富马酸盐, 葡糖酸盐, 葡糖醛酸盐, 糖质酸盐, 甲酸盐, 苯甲酸盐, 谷氨酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐, 和双羟萘酸盐 (即, 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0323] 上述和其他典型的药学上可接受的盐描述的药学上可接受的盐的制备是通过 Berg 等人 (Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19) 更完整地描述, 其通过整体引用并入本文。化合物、组合物和本发明的试剂盒还可用于伴侣动物、外来动物和农场动物, 包括的兽医治疗, 但不限于, 狗, 猫, 小鼠, 大鼠, 仓鼠, 沙鼠, 豚鼠, 兔, 马, 猪和牛。

施用和共同施用的方法

[0324] 在上述方法和用途的一些实施方案中, 在失弛缓症症状在所述患者中充分发展之前, 施用 sGC 刺激剂。在上述方法和用途的其他实施方案中, 在所述患者发展为失弛缓症的一种或多种症状之后施用 sGC 刺激剂。

[0325] 如本文所用, 术语“一起”或“共同施用”可互换使用, 指的是使用多于一种疗法 (例如, sGC 刺激剂和一种或多种另外的治疗剂)。术语的使用不限制将治疗剂 (例如 sGC 刺激剂和另外的治疗剂) 施用于受试者的顺序。

[0326] 在一些实施方案中, sGC 刺激剂之前, 同时或治疗与另一种治疗剂引发之后施用。

[0327] 在上述方法和用途的一些实施方案中, 另外的治疗剂和 sGC 刺激剂同时施用。在上述方法和用途其它实施方案中, 另外的治疗剂和 sGC 刺激剂依次或分别给药。

[0328] 在一些实施方案中, 上述药物组合物或试剂盒包括 (a) 一种 sGC 刺激剂之上或其药学上可接受的盐如所讨论的, 以及 (b) 一个药学上可接受的载体, 赋形剂或佐剂。在一些实施方案中, 药物组合物或试剂盒包含 (a) 一种或多种另外的如上面所讨论的, 或它们的药学上可接受的盐, 和 (b) 药学上可接受的载体, 赋形剂或佐剂的治疗剂。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 (i) 如以上所讨论的 sGC 刺激剂, 或它们的药学上可接受的盐, (ii) 一种或多种另外的如上面所讨论的, 或其药学上可接受的盐的治疗剂, 和 (iii) 一药学上可接受的载体, 赋形剂或佐剂。

[0329] 本文所描述的 sGC 刺激剂和药物组合物可用于组合疗法中与一种或多种另外的治疗剂。对于具有多于一种活性剂的组合治疗, 所述额外的活性剂可以是在相同的剂型或以分开的剂型。其中, 所述另外的活性剂存在于分开的剂型中, 活性剂可以单独地或与 sGC 刺激剂联合施用。此外, 一种药剂的施用可以是之前、同时或之后与其它药物的给药。

[0330] 当与其他试剂共同施用时, 例如, 当与另一种 sGC 刺激剂, 精氨酸等共同施用时, “有效量”的所述第二药剂将取决于所用药物的类型。合适的剂量对于经批准的试剂是已知的, 并且可以由技术人员根据受试者的状况, 治疗的病症的类型和本文所述的化合物的量来调整。在没有明确指出剂量的情况下, 应假设有效剂量。例如, 本文所述的化合物可以以约 0.001 至约 100mg/kg 体重/天, 约 0.001 至约 50mg/kg 体重/天, 约 0.001 至约 30mg/kg 体重/天, 约 0.001 至约 10mg/kg 体重/天。

[0331] 当采用“组合疗法”时, 可以使用第一量的 sGC 刺激剂或其药学上可接受的盐和第二量的另外的合适治疗剂 (例如另一种 sGC 刺激剂, 精氨酸, NO 调节剂, cGMP 调节剂, 增加一氧化氮合酶功能的治疗剂等)。

[0332] 在本发明的一个实施方案中, sGC 刺激剂和另外的治疗剂各自以有效量 (即, 如果

单独施用,各自的治疗有效量)施用。在另一个实施方案中,sGC刺激剂和另外的治疗剂各自以单独不提供治疗效果的量(“亚治疗剂量”)施用。在又一个实施方案中,sGC刺激剂可以以有效量施用,而另外的治疗剂以亚治疗剂量施用。在又一个实施方案中,sGC刺激剂可以以亚治疗剂量施用,而另外的治疗剂例如合适的抗炎剂以有效量施用。

[0333] “共同施用”包括以基本上同时的方式施用第一和第二量的化合物,例如在单一药物组合物中,例如具有固定比例的第一和第二量的胶囊或片剂,或者在多个,分别为每个胶囊或片剂。另外,共同施用还包括以任何顺序依次使用每种化合物。当共同施用涉及分开施用第一种量的sGC刺激剂和第二种量的另外的治疗剂时,所述化合物在足够时间内施用以具有期望的治疗效果。例如,可以导致所需治疗效果的每次给药之间的时间段可以在数分钟到数小时的范围内并且可以考虑到每种化合物的性质例如效能,溶解度,生物利用度,血浆半衰期和动力学曲线。例如,sGC刺激剂和第二种治疗剂可以在彼此的约24小时内,彼此的约16小时内,彼此的约8小时内,彼此的约4小时内,彼此约1小时或彼此约30分钟之内,彼此约5分钟之内等施用。

[0334] 更具体而言,可以在向受试者施用第二疗法(例如,本文所述的另外的治疗剂或预防剂)之前(例如5分钟,15分钟,30分钟,45分钟,1小时,2小时,4小时,4小时,5小时,6小时,12小时,24小时,48小时,72小时,96小时,1周,2周,3周,4周,5周,6周,8周或12周),同时或之后(例如5分钟,15分钟,30分钟,45分钟,1小时,2小时,4小时,6小时,12小时,24小时,48小时,72小时,96小时,1周,2周,3周,4周,5周,6周,8周或12周)施用第一疗法(例如,预防性或治疗性使用的sGC刺激剂)。

联合疗法

[0335] 在上述方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,另外的一种或多种治疗剂可以选自以下一种或多种:

(1) 内皮源性释放因子(EDRF)或NO气体。

(2) NO供体,例如亚硝基硫醇,亚硝酸盐,悉尼酮亚胺(sydnnonimine),NONOate,N-亚硝胺,N-羟基亚硝胺,亚硝基亚胺,硝基酪氨酸,二氮嗪二氧化物,恶三唑-5-亚胺,肼,羟胺,N-羟基胍,羟基脲或氧化呋喃(furoxan)。这些类型的化合物的一些例子包括:三硝酸甘油酯(也称为GTN,硝酸甘油,硝酸甘油和三硝基甘油),甘油的硝酸酯;硝普钠(SNP),其中一氧化氮分子与铁金属配位形成方形双锥体络合物;3-吗啉悉尼酮亚胺(morpholinosydnnonimine,SIN-1),一种由吗啉和悉尼酮亚胺组合而成的两性离子化合物;S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(SNAP),一种具有亚硝基硫醇官能团的N-乙酰化氨基酸衍生物;二亚乙基三胺/NO(DETA/NO),一种与二亚乙基三胺共价连接的一氧化氮化合物;乙酰水杨酸的间硝基甲基苯基酯。这些类型的NO供体中的一些的更具体的例子包括:典型的硝基血管扩张剂,例如有机硝酸盐和亚硝酸盐,包括硝酸甘油,亚硝酸戊酯,硝酸异山梨酯,5-单硝酸异山梨酯和尼可地尔;异山梨醇(Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Titrados®-Monoket®),3-吗啉代吗啉酮亚胺;linsidomine chlorohydrate(“SIN-1”);S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(“SNAP”);S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO),硝普钠,S-亚硝基谷胱甘肽单乙酯(GSNO-酯),6-(2-羟基-1-甲基-亚硝基胍基)-N-甲基-1-己胺或二乙胺NONOate。

(3) 增强的cGMP的浓度,例如原卟啉IX,花生四烯酸和苯胍衍生物的其他物质。

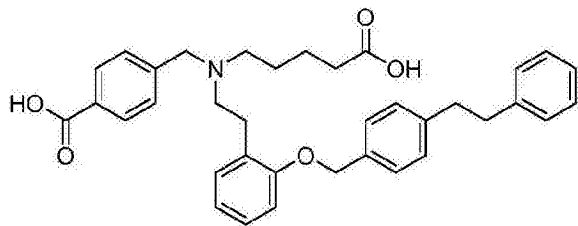
(4) 一氧化氮合酶底物:例如,正-羟基胍基类似物,诸如N[G]-羟基-L-精氨酸(NOHA),

1-(3,4-二甲氧基-2-氯苄基氨基)-3-羟基胍和PR5 (1-(3,4-二甲氧基-2-氯苄基氨基)-3-羟基胍); L-精氨酸衍生物 (如均聚-精氨酸, 同型NOHA, N-叔丁氧基-和N-(3-甲基-2-丁烯基) 氧基-L-精氨酸, 刀豆氨酸, epsilon guanidine-carpoic acid, 胍丁胺, 羟基胍丁胺和L-酪氨酸-L-精氨酸); N-烷基-N'-羟基胍 (如N-环丙基哌嗪-N'-羟基胍和N-丁基-N'-羟基胍丁胺), N-芳基哌嗪-N'-羟基胍丁胺 (如N-苯基-N'-羟基胍丁胺和其中承担-F, -Cl, 甲基, -OH的取代基, 其分别对位取代的衍生物); 胍衍生物, 例如3-(三氟甲基) 丙基胍。

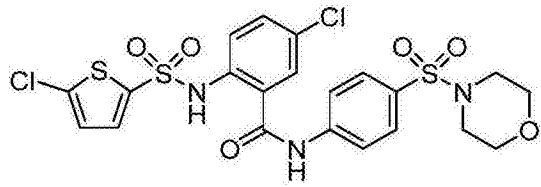
(5) 增强eNOS转录的化合物。

(6) 非独立的血红素-非依赖性sGC活化剂, 包括但不限于:

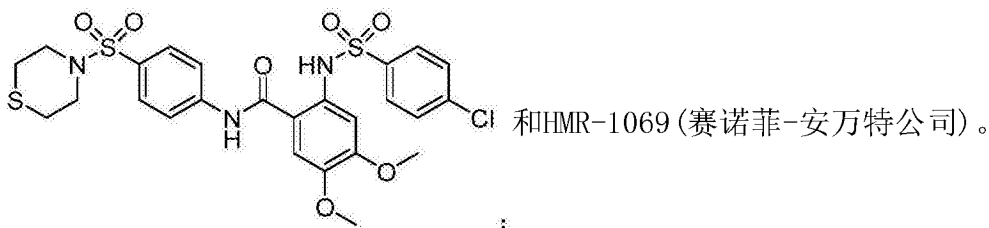
BAY 58-2667 (在专利公开DE19943635中描述)



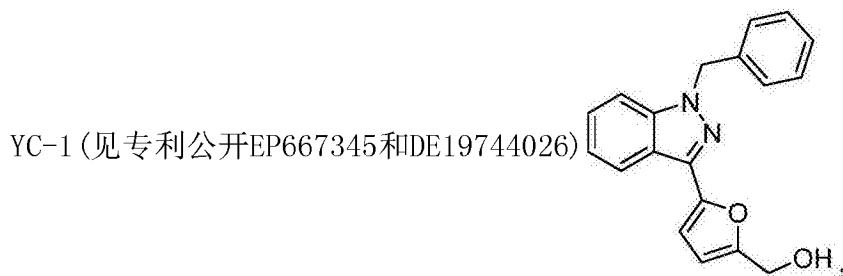
HMR-1766 (ataciguat sodium, 在专利公开W02000002851中描述)



S 3448 (2-(4-氯-苯磺酰基氨基)-4,5-二甲氧基-N-(4-(硫代吗啉-4-磺酰基)-苯基)-苯甲酰胺 (在专利公开DE19830430和W02000002851所描述的)

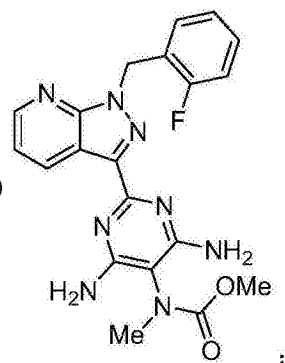


(7) 血红素依赖性, NO-非独立的sGC刺激剂, 包括但不限于:

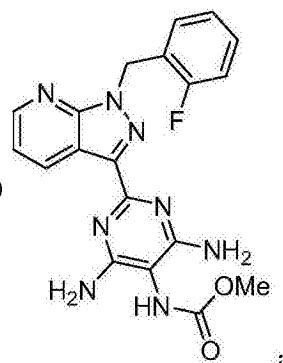


YC-1 (见专利公开EP667345和DE19744026)

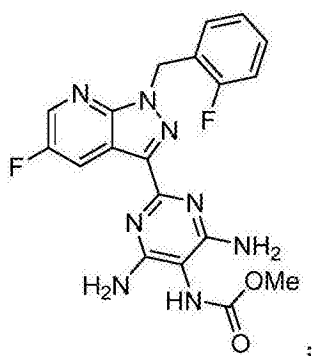
riociguat (BAY 63-2521, Adempas®, 在DE19834044中描述)



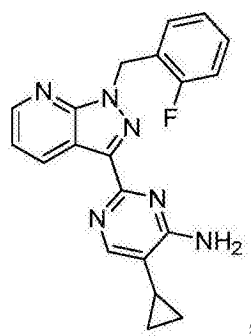
neliciguat (BAY 60-4552, 在WO 2003095451中描述)



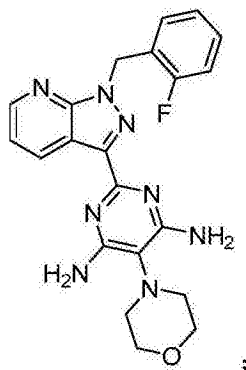
vericiguat (BAY 1021189)



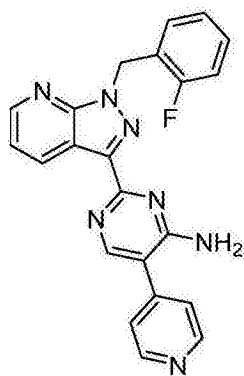
BAY 41-2272 (在DE19834047和DE19942809中描述)



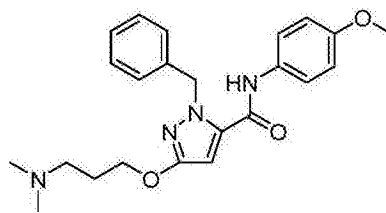
BAY 41-8543 (在DE19834044中描述)



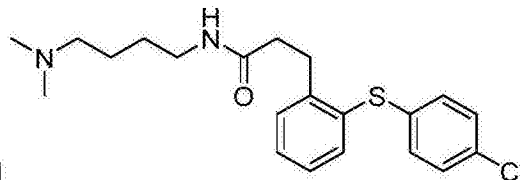
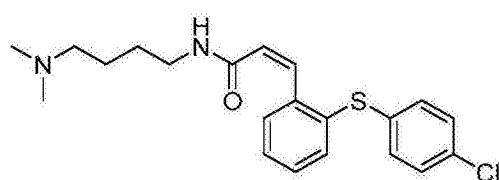
etricigat (在W02003086407中描述)



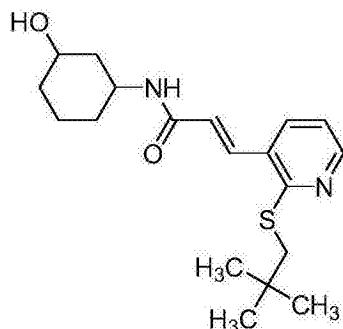
CFM-1571 (在专利公开W02000027394中描述)



A-344905, 它的丙烯酰胺类似物A-350619和氨基嘧啶类似物A-778935



A350-619; A-344905;



A-778935;

以及在公开US20090209556, US8455638, US20110118282 (W02009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (W02009094242), US20100216764, US8507512, (W02010099054) US20110218202 (W02010065275), US20130012511 (W02011119518), US20130072492 (W02011149921), US20130210798 (W02012058132) 中描述的其它的sGC刺激剂和描述于Tetrahedron Letters (2003), 44 (48): 8661-8663中的其它化合物。

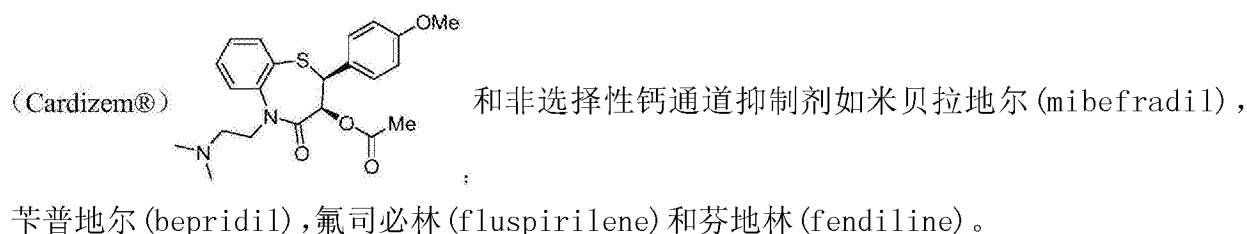
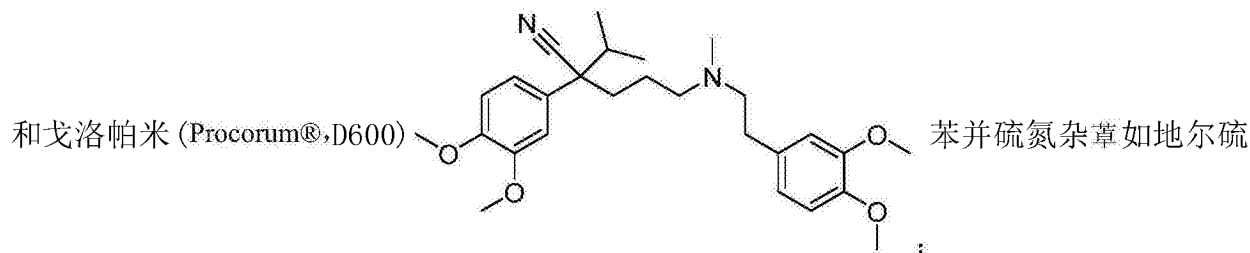
(8) 抑制cGMP降解的化合物, 诸如:

PDE5抑制剂, 例如, 西地那非 (Viagra®) 和相关药物如阿伐那非, 洛地非, 米罗地那, 柠檬酸西地那非 (Revatio®), 他达拉非 (Cialis® 或 Adcirca®), 伐地那非 (Levitra®) 和乌地那非; 前列地尔; 双嘧达莫和PF-00489791; 和

PDE9抑制剂, 例如PF-04447943。

(9) 以下类型的钙通道阻滞剂:

二氢吡啶钙通道阻滞剂如氨氯地平(Norvasc®),阿拉地平(Sapresta®),azelnidipine(Calblock®),巴尼地平(HypoCa®),贝尼地平(Coniel®),西尼地平(Atelec®, Cinalong®, Siscard®),氯维地平(Cleviprex®),地尔硫卓,依福地平(Landel®),非洛地平(Plendil®),拉西地平(Motens®, Lacipil®),乐卡地平(Zanidip®),马尼地平(Calslot®, Madipine®),尼卡地平(Cardene®, Carden SR®),硝苯地平(Procardia®, Adalat®),尼伐地平(Nivadol®),尼莫地平(Nimotop®),尼索地平(Baymycard®, Sular®, Syscor®),尼群地平(Cardif®, Nitrepin®, Baylotensin®),普萘啉(Acalas®),伊拉地平(Lomir®);苯基烷基胺钙通道阻断剂,例如维拉帕米(Calan®, Isoptin®)



(10) 内皮素受体拮抗剂(ERAS),例如双(ET_A和ET_B)内皮素受体拮抗剂波生坦(Tracleer®),塞塔生坦(Thelin®)或安立生坦(Letairis®)。

(11) 前列环素衍生物或类似物,例如前列腺素(前列腺素I₂),依前列醇(合成前列环素,Flolan®),曲前列环素(Remodulin®),伊洛前列素(Ilomedin®),伊洛前列素(Ventavis®);以及正在开发的Remodulin®的口服和吸入形式。

(12) 降血脂药,例如以下类型:

胆汁酸螯合剂等消胆胺,考来替泊,考来替兰(colestilan),考来维仑或司维拉姆;

他汀类药物阿托伐他汀等,辛伐他汀,洛伐他汀,氟伐他汀,匹伐他汀,罗苏伐他汀和普伐他汀;胆固醇吸收抑制剂例如依泽替米贝;

其它降脂药如二十碳五烯酸乙酯, ω -3脂肪酸乙酯,Reducol;

纤维酸衍生物,例如氯贝丁酯,苯扎贝特,克利贝特,吉非贝齐,氯烟贝特(ronifibrate),比尼贝特,非诺贝特,环丙贝特,非诺贝特胆碱;

烟酸衍生物,例如阿昔莫司和烟酸;

他汀类药物,烟酸和肠胆固醇吸收抑制补充剂(依泽替米贝等)和贝特类药物的组合;和

抗血小板疗法,如硫酸氢氯吡格雷。

(13) 抗凝血剂,例如以下类型:

香豆素(维生素K拮抗剂)如华法林(Coumadin®),醋硝(cenocoumarol),苯丙和苯茚二酮;

肝素及其衍生物,例如低分子量肝素,磺达肝素和艾屈肝素;直接凝血酶抑制剂,例如阿加曲班,来匹卢定,比伐卢定,达比加群和希美加群(Exanta®);和

组织纤溶酶原激活剂,用于溶解血栓和解锁动脉,如阿替普酶。

(14) 抗血小板药物,如,例如,氯吡格雷 (topidogrel),噻氯匹定,双嘧达莫和阿司匹林 (dipyridamole and aspirin)。

(15) ACE抑制剂,例如以下类型:

含巯基试剂如卡托普利 (Capoten®) 和佐芬普利 (zofenopril);

二羧酸酯的含剂,诸如依那普利 (普利/Renitec®),雷米普利 (Altace®/Tritace®/Ramace®/Ramiwin®),喹那普利 (Accupril®),培哚普利 (Coversyl®/Aceon®),赖诺普利 (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) 和苯那普利 (Lotensin®);

含磷酸酯的试剂如福辛普利;

天然存在的ACE抑制剂如casokinins和lactokinins,这是酪蛋白和乳清的分解产物,即在牛奶产品,特别是发酵乳消化后自然产生的;

该乳三肽的Val-Pro Pro和Ile-Pro-Pro的由益生菌瑞士乳杆菌产生或从酪蛋白衍生的同样具有ACE抑制性和抗高压的功能;

其他ACE抑制剂如阿拉普利,地拉普利,西拉普利,咪达普利,群多普利,替莫普利,莫昔普利和pirapril。

(16) 补充氧气疗法。

(17) β 受体阻滞剂,如以下类型:

非选择性试剂如阿普洛尔,布新洛尔,卡替洛尔,卡维地洛,拉贝洛尔,纳多洛尔,喷布洛尔,吲哚洛尔,oxprenonol,醋丁洛尔,索他洛尔,mepindolol,塞利洛尔,阿罗洛尔,特他洛尔,氨磺洛尔,尼普地洛,普萘洛尔和噻吗洛尔;

β_1 -选择性试剂如cebutolol,阿替洛尔,倍他洛尔,比索洛尔,塞利洛尔,盐酸多巴酚丁胺,伊索拉定马来酸盐,卡维地洛,他林洛尔,艾司洛尔,美托洛尔和奈必洛尔;和2-选择性试剂如丁胺 (butaxamine)。

(18) 抗心律失常药如以下类型:

I型 (钠通道阻断剂),如奎尼丁、利多卡因、苯妥英、普罗帕酮;

III (钾通道阻断剂),例如胺碘酮、多非利特和索他洛尔类型;和

V型,诸如腺苷和地高辛。

(19) 利尿剂诸如噻嗪类利尿剂,例如氯噻嗪,氯噻酮和双氢,苄氟噻嗪,环戊,甲氯噻嗪,多噻,噻乙宗,希帕胺,美托拉宗,吲达帕胺,cicletanine;袢利尿剂,如呋塞米和toresamide;保钾利尿剂如阿米洛利,螺内酯,坎利酸钾,依普利酮和氨苯蝶啶;这些试剂的组合;其它利尿药如乙酰唑胺和carperitide。

(20) 直接作用的血管扩张剂,如盐酸肼屈嗪,二氮嗪,硝普钠,cadralazine;其他血管扩张剂如硝酸异山梨醇酯和异山梨醇的5-单硝酸酯 (5-mononitrate)。

(21) 外源性血管扩张剂如Adenocard®和 α 阻断剂。

(22) α -1肾上腺素受体拮抗剂如哌唑嗪,吲哚拉明,乌拉地尔,布那唑嗪,特拉唑嗪和多沙唑嗪;心房利钠肽 (ANP),乙醇,组胺诱导剂,

四氢大麻酚 (THC) 和罂粟碱。

(23) 以下类型的支气管扩张剂:

短效 β_2 激动剂,如albutamol或舒喘宁 (Ventolin®) 和特布他林;

长效 β_2 激动剂 (LABAs), 例如沙美特罗和福莫特罗;
抗胆碱能药如pratropium和噻托;和
茶碱, 一种支气管扩张剂和磷酸二酯酶抑制剂。

(24) 糖皮质激素诸如倍氯米松, 甲泼尼龙, 倍他米松, 泼尼松, 泼尼松龙, 曲安西龙, 地塞米松, 氟替卡松, 氟尼缩松, 氢化可的松, 皮质类固醇和类似物如布地奈德。

(25) 饮食补充剂诸如, 例如 ω -3油; 叶酸, 烟酸, 锌, 铜, 韩国红参根, 银杏, 松树皮, 蒺藜 (Tribulus terrestris), 精氨酸, 燕麦, 淫羊藿, 马卡根, 铁青树棍木, 沙巴棕, 和瑞典花花粉; 维生素C, 维生素E, 维生素K2; 睾丸激素补充剂, 睾酮透皮贴剂; zoraxel, 纳曲酮, 布美诺肽和美拉诺坦II (melanotan II)。

(26) PGD2受体拮抗剂。

(27) 免疫抑制剂诸如环孢素 (环孢素A, Sandimmune®, Neoral®), 他克莫司 (FK-506, Prograf®), 雷帕霉素 (Sirolimus®, Rapamune®) 和其他FK-506型免疫抑制剂, 麦考酚酯, 例如, 麦考酚酸吗乙酯 (CellCept®)。

(28) 非甾体抗哮喘如2-激动剂像特布他林, 奥西那林, 非诺特罗, 乙基异丙肾上腺素, 沙丁胺醇, 沙美特罗, 比托特罗和吡布特罗; 2-激动剂-皮质类固醇组合, 例如沙美特罗, 氟替卡松 (Advair®), 福莫特罗-布地奈德 (Symbicort®), 茶碱, 色甘酸钠, 色甘酸钠, 奈多罗米, 阿托品, 异丙托铵, 异丙托溴铵和白细胞三烯生物合成抑制剂 (齐留通, BAY1005)。

(29) 非甾体抗炎剂 (NSAIDs), 如阿明洛芬, 苯恶洛芬, 布氯酸, 卡洛芬, 芬布芬, 非诺洛芬, 氟洛芬丙酸衍生物, 氟比洛芬, 布洛芬, 吲哚洛芬, 酮洛芬, 咪洛芬, 萘普生, 奥沙普秦, 吡洛芬, 普拉洛芬, 舒洛芬, 噻洛芬酸和硫洛芬; 乙酸衍生物, 例如吲哚美辛, 阿西美辛, 阿氯芬酸, 环氯萘酸, 双氯芬酸, 芬氯酸, 芬克洛酸 (fenclozic acid), 芬替, 呋罗芬酸, 异丁芬酸, 伊索克酸, oxpinac, 舒林酸, 硫平酸, 托美丁, 齐多美辛和佐美酸; 芬那酸 (fenamic acid) 衍生物例如氟芬那酸, 甲氯芬那酸, 甲芬那酸, 尼氟酸和托芬那酸; 联苯羧酸衍生物如二氟尼柳和氟苯柳; 昔康类如异恶噻酰胺, 吡罗昔康, 舒多昔康和替诺昔康 (tenoxican); 水杨酸盐, 如乙酰水杨酸和柳氮磺吡啶; 和吡唑啉酮类如阿扎丙宗, bezpiperylon, 非普拉宗, 莫非保松 (mofebutazone), 羟基保泰松和保泰松。

(30) 环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂如塞来考昔 (Celebrex), 罗非昔布 (Vioxx), 伐地考昔, 艾托考昔, 帕瑞考昔和罗美昔布; 阿片类镇痛剂如可待因, 芬太尼, 氢吗啡酮, 左啡诺, 哌替啶, 美沙酮, 吗啡, 羟考酮, 羟吗啡酮, 丙氧芬, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 地佐辛, 纳布啡和喷他佐辛;

(31) 抗糖尿病剂, 例如胰岛素和胰岛素模拟物; 磺脲类如格列本脲, 格列本脲, 格列吡嗪, 格列齐特, 格列喹酮, 格列美脲, meglitinide, 甲苯磺丁脲, 氯磺丙脲, 醋磺己脲和olazamide; 双胍类如二甲双胍 (Glucophage®); α -葡萄糖苷酶抑制剂如阿卡波糖, 依帕司他, 伏格列波糖, 米格列醇; 噻唑烷酮化合物, 例如罗格列酮 (Avandia®), 曲格列酮 (Rezulin®), 环格列酮, 吡格列酮 (Actos®) 和恩格列酮; 胰岛素增敏剂如吡格列酮和罗格列酮; 胰岛素促分泌素, 如瑞格列奈, 那格列奈, 米格列奈等; 肠降血糖素模拟物, 例如艾塞那肽和利拉鲁肽; 胰淀素类似物例如普兰林肽; 葡萄糖降低剂如吡啶甲酸铬, 任选地与生物素相结合; 二肽基肽酶IV抑制剂, 例如西他列汀, 维格列汀, 沙格列汀, 阿格列汀和利格列汀。

(32) HDL胆固醇增加剂如安塞曲匹和达塞曲。

(33) 抗肥胖症药物,如盐酸甲基苯丙胺,安非拉酮盐酸盐(Tenuate®),芬特明(Ionamin®),苄非他明盐酸盐(Didrex®),苯甲曲秦酒石酸盐(Bontril®, Prelu-2®, Plegine®),马吲哚(Sanorex®),奥利司他(赛尼可®),西布曲明盐酸盐一水合物(西布曲®, 美婷®),利莫那班(Acomplia®),安非拉酮,吡啶甲酸铬;组合,例如芬特明/托吡酯,安非他酮/纳曲酮,西布曲明/二甲双胍,安非他酮SR/唑尼沙胺SR,沙美特罗,昔萘酸酯/丙酸氟替卡松;氯卡色林盐酸盐,芬特明/托吡酯,西替利司他,艾塞那肽,利拉鲁肽,盐酸二甲双胍,西布曲明/二甲双胍,安非他酮SR唑尼沙胺SR,CORT-108297,卡格列净,吡啶甲酸铬,GSK-1521498,LY-377604,美曲普汀,obinipitide,P-57AS3,PSN-821,沙美特罗昔萘酸酯/丙酸氟替卡松,钨酸钠,促生长激素(重组),tesamorelin,特索芬辛,velneperit,唑尼沙胺,beloranib hemioxalate,促胰岛激素,白藜芦醇,sobetirome,tetrahydrocannabivarin和 β -拉帕醌。

(34) 血管紧张素受体阻断剂如氯沙坦,缬沙坦,坎地沙坦,沙坦西酯,eprosaran,厄贝沙坦,替米沙坦,olmesartan,沙坦酯,阿齐沙坦和沙坦酯。

(35) 肾素抑制剂,例如阿利吉仑半富马酸盐(aliskiren hemifumarate)。

(36) 作用于中枢的 α -2肾上腺素能受体激动剂,例如甲基多巴,可乐定和胍法辛。

(37) 肾上腺素能神经元阻断剂诸如胍乙啶和guanadrel。

(38) 咪唑啉1-1受体激动剂,例如磷酸二氢利美尼定(rimenidine dihydrogen phosphate)和莫索尼定盐酸盐水合物。

(39) 醛固酮拮抗剂,如螺内酯和依普利酮。

(40) 钾通道活化剂,例如吡那地尔。

(41) 多巴胺D1激动剂例如非诺多泮甲磺酸;其它多巴胺激动剂如异波帕胺,多培沙明和docarpamine。

(42) 5-HT₂拮抗剂如酮色林。

(43) 加压素拮抗剂,例如托伐普坦。

(44) 钙通道增感剂如左西孟旦或活化剂,例如尼可地尔。

(45) PDE-3抑制剂,例如氨力农,米力农,依诺昔酮,维司力农,匹莫苯,和奥普力农。

(46) 腺苷酸环化酶活化剂,如colforsin dapropate hydrochloride。

(47) 的正性肌力药如地高辛和metildigoxin;代谢强心剂如泛癸利酮;脑利钠肽,例如奈西立肽。

(48) 用于治疗勃起功能障碍的药物,如前列地尔,阿维他啶和甲磺酸酚妥拉明。

(49) 在肥胖的治疗中使用的药物,包括但不限于,甲基苯丙胺盐酸盐(Desoxyn®),安非拉酮盐酸盐(Tenuate®),芬特明(Ionamin®),苄非他明盐酸盐(Didrex®),苯甲曲秦盐酸盐(Bontril®, Prelu-2®, Plegine®),马吲哚(Sanorex®)和奥利司他(Xenical®)。

(50) 用于治疗阿尔茨海默氏病和痴呆的治疗药物,如以下类型:乙酰胆碱酯酶抑制剂,包括加兰他敏(Razadyne®),利凡斯的明(Exelon®),多奈哌齐(Aricept®)和他克林(Cognex®);

NMDA受体拮抗剂,如美金刚(Namenda®);和

氧化还原酶抑制剂如艾地苯醌。

(51) 精神病药物,如以下类型:

齐拉西酮 (GEODON™), 利培酮 (Risperdal™), 奥氮平 (Zyprexa™), 丙戊酸盐;
多巴胺D4受体拮抗剂如氯氮平;
多巴胺D2受体拮抗剂, 例如齐拉西;
混合多巴胺D1/D2受体拮抗剂, 例如氯哌噻吨;
GAB AA受体调节剂, 例如卡马西平;
钠通道抑制剂, 例如拉莫三嗪;
单胺氧化酶抑制剂, 例如吗氯贝胺和茚洛秦;
匹莫范色林 (primavanserin), 哌罗匹隆; 和
PDE4抑制剂如罗氟司特。

(52) 用于运动障碍或症状, 例如以下类型的治疗药物:

儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂, 如恩他卡朋;
单胺氧化酶B抑制剂, 如司来吉兰;
多巴胺受体调节剂, 例如左旋多巴;
多巴胺D3受体激动剂, 如普拉克索;
脱羧酶抑制剂, 如卡比多巴;
其它多巴胺受体激动剂, 如培高利特, 罗匹尼罗, 卡麦角林;
利托立德, 伊曲茶碱 (istradefylline), 他利克索; 唑尼沙胺和沙芬酰胺 (safinamide); 和
突触囊泡胺转运蛋白抑制剂, 如丁苯那嗪。

(53) 用于情绪或情感障碍或强迫症的治疗药物, 如下类型

三环抗抑郁药, 如阿米替林 (Elavil®), 地昔帕明 (Norpramin®), 丙咪嗪 (Tofranil®), 阿莫沙平 (Asendin®), 去甲替林和氯米帕明;

选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI), 例如帕罗西汀 (Paxil®), 氟西汀 (Prozac), 舍曲林 (Zoloft®) 和普兰 (Celexa®);

多虑平 (Sinequan®), 曲唑酮 (Desyrel®) 和阿戈美拉汀;

选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI), 例如文拉法辛, 瑞波西汀和托莫西汀;

多巴胺能抗抑郁药, 如安非他酮和安咪奈丁。

(54) 用于增强突触可塑性的药物, 例如以下类型:

烟碱样受体拮抗剂, 如美加明; 和

混合5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素受体激动剂, 如鲁拉西酮。

(55) 用于治疗ADHD的药物, 如安非他明; 5-HT受体调节剂, 例如沃替西汀 (vortioxetine) 和 α -2肾上腺素受体激动剂, 如可乐定。

(56) 中性内肽酶 (NEP) 抑制剂, 例如sacubitril, 奥马曲拉; 和

(57) 亚甲基蓝 (MB)。

药物组合物和其给药途径

[0336] 本文公开的化合物及其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物或“制剂”。

[0337] 典型的制剂通过混合本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和载体、稀释剂或赋形剂来制备。合适的载体, 稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的, 并且包括诸如碳水化合物, 蜡, 水溶性和/或可溶胀聚合物, 亲水或疏水材料, 明胶, 油, 溶剂, 水等的材料。所用

的具体载体,稀释剂或赋形剂将取决于本文所述化合物配制的方式和目的。溶剂通常基于本领域技术人员公认的溶剂选择为安全(例如GRAS(通常被认为是安全的)数据库中描述的那些)给予哺乳动物。一般来说,安全溶剂是无毒的含水溶剂,如水和可溶于水或可溶于水的无毒溶剂。合适的含水溶剂包括水,乙醇,丙二醇,聚乙二醇(例如PEG400,PEG300)等及其混合物。所述制剂还可以包含其它类型的赋形剂,例如一种或多种缓冲剂,稳定剂,抗粘附剂,表面活性剂,润湿剂,润滑剂,乳化剂,粘合剂,悬浮剂,崩解剂,填充剂,吸附剂,包衣(例如肠溶或缓释)防腐剂,抗氧化剂,不透明剂,助流剂,加工助剂,着色剂,甜味剂,芳香剂,调味剂和其他已知添加剂以提供药物(即本文所述的化合物或其药物组合物)药品(即药剂)的制造。

[0338] 制剂可以使用常规的溶解和混合程序来制备。例如,将原料药物质(即,本文所述的一种或多种化合物,其药学上可接受的盐或该化合物的稳定化形式,例如与环糊精衍生物或其他已知的络合剂的络合物)溶于在一种或多种上述赋形剂存在下的合适溶剂。具有所需纯度的化合物任选与药学上可接受的稀释剂,载体,赋形剂或稳定剂以冻干制剂,研磨粉末或水溶液的形式混合。制剂可以通过在环境温度下,在合适的pH下,以所需的纯度与生理上可接受的载体混合来进行。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物浓度,但可在约3至约8范围内。

[0339] 通常将本文所述的化合物或其药学上可接受的盐配制成药物剂型以提供易于控制的药物剂量并且使患者能够遵守规定的方案。本文描述的化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂可以针对各种途径和类型的施用进行制备。对于相同的化合物可以存在各种剂型。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的受试者和特定的施用模式而变化。例如,意图用于人类口服给药的定时释放制剂可含有约1至1000mg的活性物质,其与合适和方便量的载体物质混合,所述载体物质可占全部组合物的约5至约95%(重量:重量)。可以制备药物组合物以提供容易测量的给药量。例如,用于静脉内输注的水溶液可以含有每毫升溶液约3至500 μ g的活性成分,以便可以以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0340] 与良好的医疗实践一致,本文所述的药物组合物将以一定的方式(即数量,浓度,时间表,疗程,媒介物和给药途径)配制,给药和给药。在这种情况下考虑的因素包括被治疗的特定病症,被治疗的特定人类或其他哺乳动物,个体患者的临床状况,病症的原因,药物递送部位,给药方法,施用时间安排以及医师已知的其他因素,例如个体患者的年龄,体重和反应。

[0341] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医学博士或其他临床医生正在寻求的在组织、系统、动物或人体中引发生物或医学反应的活性化合物或药剂的量。待施用的化合物的治疗有效量将受这些考虑因素支配,并且是改善,治愈或治疗疾病或病症或其一种或多种症状所需的最小量。

[0342] 术语“预防有效量”是指在疾病获得之前或症状进一步发展之前有效预防或基本上减少获得疾病的几率或减少疾病或其一种或多种症状的严重程度的量。

[0343] 在一些实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是防止或延迟肌肉萎缩,肌肉坏死,肌肉无力或肌肉局部缺血的发生,进展或复发的剂量。在进一步的实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是防止或延迟肌营养不良患者的肌肉萎缩,肌肉坏死,肌肉无力或肌肉缺血的

发生或再发的疾病。在进一步的实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是防止或延缓肌营养不良患者的肌肉萎缩,肌肉坏死,肌无力或肌肉缺血的进展的刺激剂。在其他实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是预防或延迟患有杜兴氏或贝克型肌营养不良症之一的受试者中肌肉萎缩,肌肉坏死,肌肉无力或肌肉缺血的发生或再发的疾病。在其他实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是预防或延迟患有杜兴氏或贝克型肌营养不良症之一的受试者中的肌肉萎缩,肌肉坏死,肌肉无力或肌肉缺血的进展。在其他实施方案中,预防有效量的sGC刺激剂是防止或延缓患有其他已知类型的肌营养不良症之一的受试者中的肌肉萎缩,肌肉坏死,肌肉无力或肌肉缺血的进展。

[0344] 可接受的稀释剂,载体,赋形剂和稳定剂是那些在所采用的剂量和浓度下对受体无毒的物质,并且包括缓冲剂如磷酸盐,柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂包括抗坏血酸和蛋氨酸;(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲铵氯化物;苯扎氯铵,苄索氯铵;苯酚,丁基或苄基醇;对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);蛋白质,如血清白蛋白,明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,组氨酸,精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖,甘露糖或糊精;螯合剂如EDTA;糖如蔗糖,甘露糖醇,海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂如TWEENTM, PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分还可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别在胶体药物递送系统(例如,脂质体(例如,脂质体))中制备的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚甲基丙烯酸甲酯微胶囊,白蛋白微球,微乳液,纳米颗粒和纳米胶囊)或粗滴乳状液。这些技术在Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, the University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (以下称“Remington's”)中公开。

[0345] “受控药物递送系统”以精确控制的方式将药物供应给身体以适应药物和待治疗的病症。主要目标是在所需的持续时间内在作用部位达到治疗药物浓度。术语“控释”通常用于指改变药物从剂型释放的各种方法。该术语包括标记为“延长释放”、“延迟释放”、“修饰释放”或“持续释放”的制剂。

[0346] “持续释放制剂”是控制释放的最普遍的应用。持续释放制剂的合适例子包括含有所述化合物,所述基质以成形的制品,例如薄膜或微胶囊形式的固体疏水性聚合物的半透性基质。持续释放基质的例子包括聚酯,水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯),或聚(乙烯醇)),聚交酯(US专利号3,773,919),L-谷氨酸的共聚物和 γ -乙基-L-谷氨酸,不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯,可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0347] “胃滞留制剂”是设计成具有增加的胃腔滞留性的制剂。在某些情况下,它们用于优先或主要通过胃吸收药物,设计用于直接治疗胃,或辅助药物溶出或吸收,辅助长时间暴露于胃酸的药物吸收。胃滞留制剂的实例包括但不限于高密度制剂,其中制剂的密度高于胃液;漂浮制剂,由于浮力增加或制剂密度降低,漂浮制剂可漂浮在胃液顶部;暂时大于胃开口的暂时可扩张制剂;粘膜和生物粘合剂制剂;可溶胀凝胶配方;和原位凝胶形成制剂。(参见例如Bhardwaj, L.等, African J. of Basic&Appl. Sci. 4 (6): 300-312 (2011))。

[0348] “立即释放制剂”也可以被制备。这些制剂的目的是尽可能快地将药物送入血液和作用部位。例如,为了快速溶解,大多数片剂被设计成经历快速崩解成颗粒并随后解聚成细

颗粒。这提供了暴露于溶解介质的较大表面积,导致较快的溶解速率。

[0349] 涂有本发明化合物的可植入装置是本发明的另一个实施方案。化合物还可以涂覆在可植入的医疗装置如珠上或与聚合物或其他分子共同配制以提供“药物贮存库”,从而允许药物释放的时间长于给药药物的水溶液。在美国专利No.5,811,342中描述了合适的涂层和涂覆的可植入装置的一般制备。美国专利号6099562、5886026和5304121。所述涂层通常是生物相容性聚合材料,例如水凝胶聚合物,聚甲基二硅氧烷,聚己内酯,聚乙二醇,聚乳酸,乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。所述涂层可以任选地进一步被适当的氟硅氧烷,多糖,聚乙二醇,磷脂或其组合的顶涂层覆盖,以赋予所述组合物控释特性。

[0350] 该制剂包括适用于本文详述的给药途径的那些制剂。制剂可以方便地以单位剂量形式存在,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。技术和配方通常可在雷明顿公司找到。这些方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如果需要,使产品成型来制备制剂。

[0351] 关于本发明的化合物,组合物或制剂的术语“施用”、“给予”或“给药”是指将化合物引入需要治疗的动物的系统中。当本发明的化合物与一种或多种其他活性剂组合提供时,“施用”及其变体各自理解为包括同时和/或顺序引入所述化合物和其他活性剂。

[0352] 本文所述的组合物可以全身或局部施用,例如:口服(例如使用胶囊,粉末,溶液,悬浮液,片剂,舌下片剂等),通过吸入(例如用气雾剂,气体,吸入器,喷雾器(例如使用滴耳剂),局部(例如使用乳膏,凝胶,擦剂,洗剂,软膏,糊剂,透皮贴剂等),眼科(例如用滴眼剂,眼用凝胶,眼用软膏等)),通过植入的储存器等经肠道(例如使用灌肠剂或栓剂),经鼻,经颊,阴道(例如使用冲洗液,子宫内装置,阴道栓剂,阴道环或片剂等),或胃肠外取决于严重程度和正在治疗的疾病的类型。本文使用的术语“胃肠外”包括但不限于皮下,静脉内,肌内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,肝内,病灶内和颅内注射或输注技术。

[0353] 在具体实施方案中,组合物是口服、腹膜内或静脉内给药。

[0354] 在其它实施方案中,组合物是直肠给药。

[0355] 本文所述的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型包括口服给药,但不限于,胶囊,片剂,水性悬浮液或溶液。口服给药的液体剂型包括,但不限于,药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,诸如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苄基醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油(特别是棉籽油,花生油,玉米油,胚芽油,橄榄油,蓖麻油和芝麻油),甘油,四氢糠醇,聚乙二醇和脂肪酸酯山梨糖醇,以及它们的混合物。除了惰性稀释剂,所述口服组合物还可包括助剂,诸如润湿剂,乳化剂和助悬剂,甜味剂,调味剂和芳香剂。

[0356] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露糖醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和阿拉伯胶,c)湿润剂如甘油,d)崩解剂如琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液延迟剂如石蜡,f)吸收促进剂如季铵化合物,g)润湿剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯,h)吸收剂如高岭土和膨

润土,和i) 润滑剂如滑石,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂基硫酸钠及其混合物。片剂可以是未包衣的或者可以通过包括微胶囊化在内的已知技术进行包衣以掩盖不愉快的味道或延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供长期持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单独的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或与蜡一起使用。可以使用水溶性掩味材料如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。

[0357] 适于口服给药的本文所述化合物的制剂可制备成离散单位,如片剂,丸剂,锭剂,锭剂,水性或油性混悬剂,可分散粉剂或颗粒剂,乳剂,硬胶囊或软胶囊剂,明胶胶囊,糖浆或酞剂。意图用于口服使用的化合物的制剂可根据本领域已知用于制造药物组合物的任何方法来制备。

[0358] 压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒,任选地与粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,表面活性剂或分散剂混合来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物来制备。

[0359] 用于口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙,磷酸钙或高岭土混合,或者作为软明胶胶囊,其中活性成分与诸如聚乙二醇的水溶性载体或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0360] 如上所述,活性化合物也可以用一种或多种赋形剂以微胶囊形式存在。

[0361] 当口服使用水悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如果需要,可以加入某些甜味剂和/或调味剂。糖浆剂和酞剂可以用甜味剂,例如甘油,丙二醇,山梨醇或蔗糖配制。这种制剂还可以含有缓和剂,防腐剂,调味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0362] 本文所述组合物的无菌可注射形式(例如,用于肠胃外给药)可以是含水或含油悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂中可以使用水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,天然药理学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或通常用于配制药理学上可接受的剂型(包括乳剂和悬浮剂)的类似分散剂。其他常用的表面活性剂,例如Tweens, Spans和其它常用于制备药理学上可接受的固体,液体或其他剂型的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于可注射制剂的目的。

[0363] 油悬浮液可通过将本文所述的化合物悬浮于植物油(例如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡,硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂如上述那些和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如丁基羟基茴香醚或 α -生育酚来保存。

[0364] 本文所述化合物的含水悬浮液含有活性物质与适合制造含水悬浮液的赋形剂的混合物。这样的赋形剂包括悬浮剂如羧甲基纤维素钠,交联羧甲基纤维素,聚维酮,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍胶和阿拉伯树胶,以及分散剂或润湿剂如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七烷乙烯氧基鲸蜡醇),环氧乙烷与衍生自

脂肪酸的偏酯的缩合产物和己糖醇酐(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。含水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0365] 在使用前,可注射制剂可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂可溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0366] 为了延长本文所述化合物的作用,通常需要减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液来完成。化合物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体大小和结晶形式。或者,肠胃外给药的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮于油性载体中来完成。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊化基质来制备可注射药物-储库形式。取决于化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物释放的速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备药物-储库可注射制剂。

[0367] 可注射的溶液或微乳可通过局部推注被引入到患者的血流中。可替代地,可能有利的是施用溶液或微乳剂以这样一种方式,以维持本发明化合物的恒定循环浓度。为了维持这样的恒定浓度,连续静脉内递送装置可以被利用。这样的装置的实例是Deltac CADD-PLUS™5400型静脉泵。

[0368] 用于直肠或阴道给药的组合物优选栓剂,其可通过将本文所述化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体(例如可可脂,蜂蜡,聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。其他适于阴道给药的制剂可以以阴道栓剂,棉塞,乳膏剂,凝胶剂,糊剂,泡沫剂或喷雾剂的形式提供。

[0369] 本文所述的药物组合物还可以局部给药,尤其是当治疗目标包括通过局部应用容易接近的区域或器官时,包括眼睛,耳朵,皮肤或下肠道疾病。容易为这些区域或器官中的每一个制备合适的局部制剂。

[0370] 用于本文所述化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏剂,糊剂,乳膏剂,洗剂,凝胶剂,粉剂,溶液剂,喷雾剂,吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂,滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的范围内。另外,本发明考虑使用透皮贴剂,其具有提供化合物向身体的受控递送的附加优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。用于下肠道的局部应用可以在直肠栓剂(参见上文)中或在合适的灌肠剂中进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[0371] 对于局部应用,可将药物组合物配制成含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分的合适软膏。用于局部施用本发明化合物的载体包括但不限于矿物油,液体凡士林,白凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。或者,可将药物组合物配制成含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的合适洗剂或霜剂。合适的载体包括但不限于矿物油,脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,聚山梨酸酯60,十六烷基酯蜡,鲸

蜡硬脂醇, 2辛基十二烷醇, 苯甲醇和水。

[0372] 对于眼科用途, 药物组合物可以在等渗, pH调节的无菌盐水中配制成微粉化悬浮液, 或者优选作为在等渗pH调节的无菌盐水中的溶液, 配制或不配备防腐剂, 例如氯化苄烷铵。或者, 对于眼用, 药物组合物可以配制成软膏如凡士林。为了治疗眼睛或其他外部组织, 例如口腔和皮肤, 所述制剂可以以含有例如0.075%至20%w/w的量的活性成分的局部软膏或霜剂施用。当配制成软膏时, 活性成分可与油基, 石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。

[0373] 或者, 活性成分可以用水包油霜基质配制成霜剂。如果需要, 乳膏基质的水相可以包括多元醇, 即具有两个或更多个羟基的醇, 例如丙二醇, 丁烷1,3-二醇, 甘露醇, 山梨糖醇, 甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)和它们的混合物。局部制剂可以理想地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。这种皮肤渗透增强剂的例子包括二甲基亚砷和相关的类似物。

[0374] 使用本文所述的化合物制备的乳液的油相可以由已知成分以已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂(另外称为乳化剂), 但其理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。亲水性乳化剂可与作为稳定剂的亲脂性乳化剂一起加入。在一些实施方案中, 乳化剂包括油和脂肪。有或者没有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡, 并且蜡与油脂一起构成所谓的乳化软膏基质, 其形成乳膏的油性分散相配方。适用于本文所述化合物制剂的乳化剂和乳化稳定剂包括Tween™-60, 司盘-80™, 鲸蜡硬脂醇, 苯甲醇, 肉豆蔻醇, 单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0375] 药物组合物还可以通过鼻腔气雾剂或吸入给药。这些组合物根据药物制剂领域熟知的技术制备, 并且可以使用苯甲醇或其他合适的防腐剂, 增强生物利用度的吸收促进剂, 碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂在盐水中制备成溶液。适用于肺内或鼻内施用的制剂可具有例如0.1-500微米范围内的平均粒度(包括平均粒度为0.1-500微米, 增量为0.5、1、30、35微米等), 其可以通过经鼻道快速吸入或通过口吸入来施用, 以达到肺泡囊。

[0376] 取决于用于施用药物的方法, 用于使用的药物组合物(或制剂)可以以各种方式包装。通常, 用于分配的物品包括具有以适当形式在其中沉积药物制剂的容器。合适的容器对于本领域技术人员来说是公知的, 并且包括诸如瓶子(塑料和玻璃), 小袋, 安瓿, 塑料袋, 金属圆筒等的材料。该容器还可以包括防篡改装置以防止不恰当地接近包装内容物。另外, 容器上已经放置了描述容器内容物的标签。标签还可能包含适当的警告。

[0377] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中, 例如密封的安瓿和小瓶中, 并且可以以仅需要添加无菌液体载体的冷冻干燥(冻干)条件进行储存, 例如水, 在使用前立即注射。即时注射溶液和混悬液由前述种类的无菌粉末, 颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如上所述的每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的活性成分的制剂。另一方面, 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐, 共晶体, 溶剂化物或前药可以配制在包含兽医学载体的兽医学组合物中。兽用载体是用于施用组合物的目的的材料, 并且可以是固体, 液体或气体材料, 其在惰性或兽医领域可接受并且与活性成分相容。这些兽医组合物可以肠胃外, 口服或通过任何其他期望的途径施用。

[0378] 本文所述的药物制剂可以包含在试剂盒中。试剂盒可以包括单剂量或多剂量的两种或更多种药剂, 各自包装或单独配制, 或单剂量或多剂量的两种或更多种包装或组合配制的药剂。因此, 一种或多种试剂可以存在于第一容器中, 并且试剂盒可以可选地在第二容

器中包含一种或多种试剂。一个或多个容器放置在包装内,并且包装可以可选地包括施用或剂量说明。试剂盒可以包括另外的组分,例如注射器或用于施用试剂的其它装置以及稀释剂或其他配制剂。因此,试剂盒可以包含:a)包含本文所述的化合物和药学上可接受的载体,媒介物或稀释剂的药物组合物;和b)另一种治疗剂和药学上可接受的载体,媒介物或稀释剂在一个或多个容器或单独的包装中。试剂盒可以任选地包含说明书,其描述了在本文所述的一种或多种方法中使用药物组合物的方法(例如预防或治疗本文所述的一种或多种疾病和病症)。包含本文所述化合物和药盒中所含第二药物组合物的药物组合物可以任选地组合在相同的药物组合物中。

[0379] 试剂盒包括用于容纳药物组合物的容器或包装,并且还可以包括分开的容器,例如分开的瓶子或分开的箔包装。该容器可以是例如纸或纸板箱,玻璃或塑料瓶或罐,可重复密封的袋(例如,用于容纳用于放置到不同容器中的“再填充”片剂)或泡罩包装。根据治疗时间表将个别剂量从包装中压出。可以将多于一个的容器一起用于单一包装中以销售单一剂型。例如,片剂可以装在一个瓶子里,而瓶子又装在一个盒子里。

[0380] 试剂盒的例子是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是众所周知的,并被广泛用于药物单位剂型(片剂,胶囊等)的包装。泡罩包装通常由覆盖有优选透明塑料材料的箔片的相对坚硬的材料构成。在包装过程中,在塑料箔中形成凹槽。凹部具有待包装的单个片剂或胶囊的尺寸和形状,或者可具有适合要包装的多个片剂和/或胶囊的尺寸和形状。接下来,相应地将片剂或胶囊放置在凹槽中,并且将相对较硬的材料片在箔的与形成凹槽的方向相反的表面上与塑料箔相对封闭。结果,根据需要将片剂或胶囊单独密封或共同密封在塑料箔和片材之间的凹部中。优选片材的强度是这样的,即片剂或胶囊可以通过在凹槽上手动施加压力而从泡罩包装中取出,由此在片材的凹槽处形成开口。然后通过所述开口移除片剂或胶囊。

可能需要提供包含关于何时服用药物的医生,药剂师或受试者的信息和/或说明的书面记忆帮助。“每日剂量”可以是在给定日期服用的单一片剂或胶囊或数片或胶囊剂。当试剂盒包含独立的组合物时,试剂盒的一种或多种组合物的日剂量可以由一种片剂或胶囊组成,而日剂量的另一种或其他组合物的试剂盒可以由几种片剂或胶囊组成。试剂盒可以采取分配器的形式,设计成按其预期用途的顺序一次分配一次日剂量。分配器可配备记忆辅助装置,以进一步促进对方案的遵守。这种记忆辅助器的一个例子是机械计数器,它指示已经分配的每日剂量的数量。这种记忆辅助的另一个例子是电池供电的微芯片存储器,其与液晶读出器或可听的提醒信号相结合,该可听的提示信号例如读出最后每日剂量已被拍摄的日期和/或提醒一个人何时需要服用下一剂。

具体实施方式

例1非临床研究

[0381] 活体小鼠模型:最近开发并描述了失弛缓症的转基因大鼠模型(Pvr13-Cre)(Megaesophagus in a line of transgenic rats:a model of achalasia;Pang J;Borjeson TM;Muthupalani S;Ducore RM;Carr CA;Feng Y;Sullivan MP;Cristofaro V;Luo J;Lindstrom JM;Fox JG;Veterinary pathology,51(6):1187-200,2014)。这些大鼠在3~4月龄时食管异常增大,肌间神经元数量减少,导致与人类疾病相似的症状。可以在利

用这些大鼠的研究中评估sGC刺激剂治疗失弛缓症的效用。将4周龄Pvr13-Cre小鼠分成每组10-12只大鼠,并在7周内接受sGC刺激剂。通过口服灌胃(范围从1至10mg/kg/天,qd或bid)或通过食物中施用等效剂量,大鼠将被施用sGC刺激剂。一组将作为赋形剂对照组。相关的终点指标是体重、食管和食管下括约肌的评估,通过造影和透视检查,以及包括肌间神经元数量在内的食管组织学评估。预计sGC刺激剂可保持体重,使食管增大正常化,并使食管功能正常化。

[0382] 离体模型:sGC刺激剂对肌肉收缩性的影响将在离体研究中对从大鼠分离的下食管括约肌组织进行测量。下食道括约肌将从大鼠的食管中分离出来,并且准备圆形平滑肌组织的条带。组织条将在张力下悬挂在器官浴(organ bath)中,并且组织的机械力可以使用等距力换能器来确定。将在研究过程中同时测量来自同一供体的相同括约肌的多个分离组织。组织将经受稳定和一致的张力,然后用卡巴胆碱诱导收缩。sGC刺激剂诱导碳酰胆碱诱导的收缩的松弛的能力将如下确定:

赋形剂

DETA-NO,一氧化氮供体(累积浓度)

sGC刺激剂(累积浓度范围为1nM至100μM)

DETA-NO+sGC刺激剂的亚阈值浓度(1nM至10μM)

[0383] NO供体和sGC刺激剂二者将预期放松食管平滑肌和在累加或协同方式一起作用。

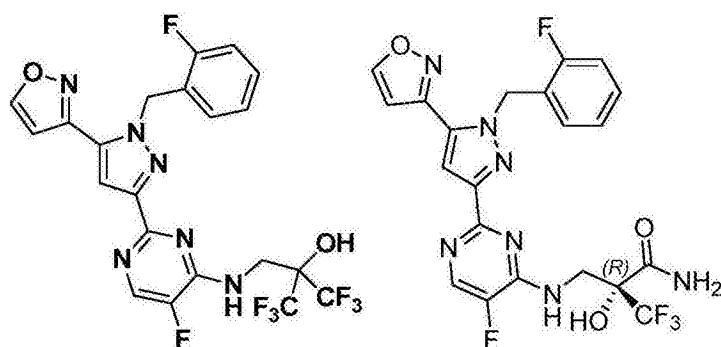
使用人LES组织的离体研究

[0384] 该研究的目的是确定两种sGC刺激剂,化合物A和化合物B(如下所示)对离体人体下食道括约肌(LES)组织的松弛作用。将人下食管括约肌肌条安装在丝肌仪器中并用卡巴胆碱(Cch)预收缩。然后对组织进行化合物A和化合物B的累积浓度响应曲线(CCRC)。在单独的化合物和/或在固定浓度的NO供体DETA-NONOate存在下与测试化合物一起进行浓度响应。

材料

测试物质,参考物质,以及赋形剂

[0385] 化合物A和化合物B由艾恩伍德制药生产。



化合物 A 化合物 B

DETA-亲核复合体(Sigma)中。

硝普钠(SNP)(Sigma)中。

存储和配方

[0386] 化合物A和化合物B在室温下储存。在每个实验日,在DMSO中制备10mM测试化合物

原液。取决于化合物在那些溶剂中的溶解度,在乙醇中连续制备至多0.1 μ M的进一步稀释液,然后在蒸馏水中进行。化合物A和化合物B赋形剂溶液通过遵循相同的连续稀释方法制备。

[0387] DETA-NO₂ate储存在-20℃。在每个实验日,在磷酸盐缓冲盐水(PBS),pH 8 (BostonBioproducts)中制备100mM储备溶液。在pH8的PBS中进行1:10的储备稀释,得到10mM的浓度。

[0388] SNP储存在-20℃。在每个实验日,在蒸馏水中制备100mM的储备溶液。将25 μ l的100mM储液加入到每个浴中,在浴中最终浓度为100 μ M。

方法

研究组织或主题

[0389] 死后获得组织。只有来自捐献者的肉眼可见的正常组织,没有近期的胃肠疾病史。

研究规划

解剖、安装和平衡

[0390] 将约15mm长和2-3mm宽的人LES无粘膜肌条从周围组织切下并安装在25mL器官浴(Panlab 16通道自动器官浴和恒温控制器)中的组织支柱上,所述器官浴含有生理盐水溶液(PSS;组成:119.0mM NaCl,4.70mM KCl,1.20mM MgSO₄,24.9mM NaHCO₃,1.20mM KH₂PO₄,2.50mM CaCl₂,11.1mM葡萄糖),用95%O₂/5%CO₂充气,并保持在大约37℃。PSS溶液补充有1 μ M吡啶美辛。将LES条安装在组织柱上并使其平衡约30分钟。

张力应用

[0391] 将LES条设定为2.0g $\pm$ 0.2g的张力。在60分钟内大约每15分钟洗涤一次浴液,如果张力降至1.0g以下,则重新拉伸至2.0 $\pm$ 0.2g。

检查括约肌功能

[0392] 通过应用80mM KCl测试LES肌条的生存力,寻找最大收缩反应。高原时,所有浴用PSS洗涤三次,使张力恢复到基线水平。应答KCl功能检查的条带用于CCh诱导的收缩。

检测条件

[0393] 对于化合物A和B中的每一个,在独立的两天中用来自两个人类供体的LES组织进行实验。

[0394] 在基线张力稳定后,将以下每个实验分配给一个浴,使得在每个实验日针对每种化合物设置9个或更多个肌肉条。

[0395] 化合物A来自供体1的组织的实验:

1. CCRC到DETA-NO赋形剂

2. CCRC化合物A赋形剂

3. CCRC到DETA-NO

4. CCRC到DETA-NO

5. CCRC化合物A

6. CCRC化合物A

7. 由于DETA-NO松弛LES,在DETA-NO存在下,在亚阈值浓度进行化合物A CCRC (1 μ M,在条件3和条件4下确定)

8. CCRC到化合物A在DETA-NO (1 μ M) 的存在下

9. CCRC到化合物A赋形剂在DETA-NO (1 μ M) 的存在。

[0396] 使用来自供体2组织的化合物A实验：

1. CCRC到化合物A赋形剂
2. CCRC到化合物A赋形剂
3. CCRC到化合物A赋形剂, 存在10 μ MDETA-NO
4. CCRC到化合物A赋形剂, 存在30 μ MDETA-NO
5. CCRC到化合物A
6. CCRC到化合物A
7. CCRC到化合物A, 存在10 μ MDETA-NO
8. CCRC到化合物A, 存在10 μ MDETA-NO
9. CCRC到化合物A, 存在10 μ MDETA-NO
10. CCRC到化合物A, 存在10 μ MDETA-NO
11. CCRC到化合物A, 存在30 μ MDETA-NO
12. CCRC到化合物A, 存在30 μ MDETA-NO
13. CCRC到化合物A, 存在30 μ MDETA-NO

[0397] 所有LES条在CCRC之前用1 μ MCCCh预收缩。媒介物对照, DETA-NO或化合物A的应用随着CCh诱导的收缩的稳定化。亚阈值浓度的DETA-NO (条件7、8和9, 供体1) 的应用紧接在CCRC至化合物A之前。PBS或DETA-NO的应用紧接在CCRC之前施用于媒介物或化合物A。每种浓度的孵育时间大约是15-20分钟, 或者达到放松效应平台的时间。

[0398] 化合物A, 供体1CCRC由5个浓度组成：

DETA-NO: 0.01微米, 0.1微米, 1微米, 和10 μ M和100 μ M

化合物A: 0.001 μ M和0.01 μ M, 0.1 μ M, 1 μ M和10 μ M

[0399] 化合物A, 供体2CCRC由4种浓度的化合物A组成: 0.01 μ M, 0.1 μ M, 1 μ M和10 μ M

[0400] 在所有情况下, 试验制品溶液到浴溶液1000倍稀释液, 以达到所需的浓度批次进行。

[0401] 化合物B实验：

1. CCRC到化合物B赋形剂, 存在PBS
2. CCRC到化合物B, 存在PBS
3. CCRC到化合物B, 存在PBS
4. CCRC到化合物B, 存在PBS
5. CCRC到化合物B, 存在PBS
6. CCRC到化合物B赋形剂, 存在DETA-NO (30 μ M)
7. CCRC到化合物B赋形剂, 存在DETA-NO (30 μ M)
8. CCRC到化合物B, 存在DETA-NO (30 μ M)
9. CCRC到化合物B, 存在DETA-NO (30 μ M)
10. CCRC到化合物B, 存在DETA-NO (30 μ M)
11. CCRC到化合物B, 存在DETA-NO (30 μ M)。

[0402] 所有LES条在CCRC之前用1 μ MCCCh预收缩。应用30 μ MDETA-NO或PBS后稳定CCh诱导的收缩。化合物B或赋形剂的应用随后加入30 μ MDETA-NO或PBS。各浓度的孵育时间约为20分钟

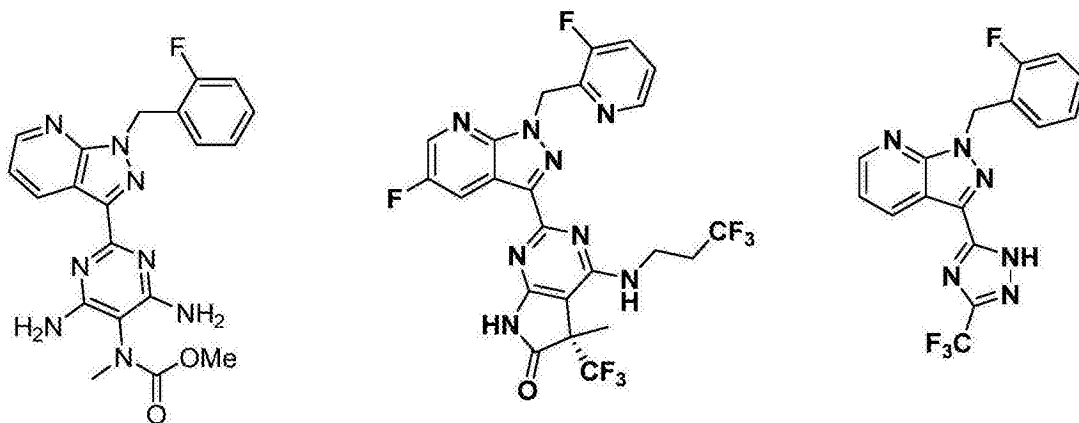
或时间以达到放松效应的平稳期。CCRC培育时间不超过70分钟。

[0403] 化合物B CCRC由4种浓度的化合物B组成:0.01 μ M,0.1 μ M,1 μ M和10 μ M。为了达到所需的溶液浓度,将测试物品溶液稀释1000倍到溶液中。

[0404] 在化合物B或载体CCRC之后,将100 μ MSNP加入到所有浴中以确定由高NO浓度引起的最大可实现的松弛。在每次实验结束时,将1 μ M异丙肾上腺素加入所有浴中以测试LES功能,并且还用作100%放松的参考。

用化合物C、D和E的实验

[0405] 用三种另外的化合物C、D和E进行与上述化合物A和B的平行实验



化合物C (Riociguat) 化合物D 化合物E

[0406] 从两个人类供体分离LES条带。在CCRC之前,所有LES条带均用1 μ M CCh预收缩。所有LES条带都用30 μ M DETA-NO预处理。对于化合物C、D和E,CCRC包括浓度:0.01 μ M,0.1 μ M,1 μ M和10 μ M

- 赋形剂CCRC (n=5)
- 化合物C CCRC (n=6)
- 化合物D CCRC (n=6)
- 化合物E CCRC (n=6)

在化合物C、D或E或载体CCRC之后,向所有浴中加入10 μ M西地那非以确定PDE5抑制剂可实现的舒张。在每次实验结束时,将1 μ M异丙肾上腺素加入所有浴中以测试LES功能,并且还用作100%放松的参考。

数据分析

[0407] 根据下面的等式,以力单位进行分析或者相对于异丙肾上腺素对照对归因于CCh的化合物响应的松弛%归一化: $\% \text{松弛} = 100 \times (\text{张力}_x - \text{张力}_{\text{CCh}}) / (\text{张力}_{\text{Iso}} - \text{张力}_{\text{CCh}})$,其中张力_x=给定浓度的测试物品,张力_{CCh}=CCh收缩和稳定后的张力,以及张力_{Iso}=异丙肾上腺素松弛后的张力。在GraphPad Prism中使用来自所有组织的非线性回归拟合数据点至4参数对数回归曲线确定EC₅₀值,其中顶部限制为100%放松且Hill斜率限制为1.0。在适当的情况下,使用GraphPad Prism以图形方式显示具有非线性回归和EC₅₀值的分析数据。

[0408] 如果从一个组织获得的一个以上的复制,平均响应计算。

结果

[0409] 在不存在NO的情况下,10 μ M化合物A在第一供体LES中诱导最大松弛49% (N=2),并且在第二供体中最大松弛31% (N=2)。在第二个供体中,10 μ M DETA-NO诱导8%的平均百

分比松弛 (N=5), 而30 μ M DETA-NO引起13%的平均百分比松弛 (N=4)。

[0410] 对于供体1, 在1 μ M DETA-NO存在下, 10 μ M化合物A诱导16%的松弛。在供体2中, 在10 μ M DETA-NO存在下, 10 μ M化合物A诱导38%的最大松弛 (N=4), 并且在30 μ M DETA-NO存在下, 化合物A诱导最大放松51% (N=3)。

[0411] 在不存在NO的情况下, 相对于食管下括约肌中的异丙肾上腺素, 10 μ M化合物B诱导47% (N=8) 的最大松弛。相对于异丙肾上腺素, 30 μ M DETA-NO诱导7.6%的平均松弛 (N=12)。

[0412] 在30 μ M DETA-NO存在下, 相对于异丙肾上腺素, 10 μ M化合物B诱导77%的最大松弛 (N=8)。在30 μ M DETA-NO存在下, 化合物B放松LES, EC₅₀为1.7 μ M。

[0413] 在30 μ M DETA-NO存在下, 相对于异丙肾上腺素, 10 μ M化合物C诱导90% (N=6) 的最大松弛。在30 μ M DETA-NO存在下, 化合物C放松LES, EC₅₀为0.50 μ M。

[0414] 在30 μ M DETA-NO存在下, 相对于异丙肾上腺素, 10 μ M化合物C诱导80% (N=6) 的最大松弛。在30 μ M DETA-NO存在下, 化合物D放松LES, EC₅₀为1.6 μ M。

[0415] 在30 μ M DETA-NO的情况下, 10 μ M化合物E诱导89%的最大舒张 (N=6) 相对于异丙肾上腺素。在30 μ M DETA-NO的存在下, 化合物E LES放松LES, EC₅₀为0.53 μ M。

[0416] 总之, 已证明5种sGC刺激剂诱导人LES的浓度依赖性舒张。

实施例2:

临床研究-A

[0417] sGC刺激剂的作用将通过测压测定患有特发性失弛缓症的人类患者临床确定-测量响应于吞咽的食管压力梯度。PDE5抑制剂, 如西地那非, 其同样导致cGMP水平增加, 已被用于失弛缓症患者的标签外, 并显示出一些有限的效用 (Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia; Bortolotti M; Mari C; Lopilato C; Porrazzo G; Miglioli M; Gastroenterology, 118 (2): 253-7, 2000)。失弛缓症患者将禁食过夜, 然后在早晨用压力计测压器进行准备。然后要求患者在整个记录期间以大约30-60秒的间隔执行干燥的吞咽, 同时测量测压。预计sGC刺激器可降低食管压力, 诱导下食管括约肌松弛, 并恢复食管蠕动。

临床研究-B

[0418] 多中心, 随机, 双盲, 安慰剂对照, 平行组, 单剂量研究将随机化大约20名患者以接受本发明的sGC刺激剂 (15名患者给予sGC刺激剂, 5名患者给予匹配的安慰剂)。该研究将根据基线高分辨率阻抗测压 (HRIM) 将诊断为原发性II型失弛缓症的患者与综合舒张压 (IRP) >15mmHg的患者随机分组。

[0419] 测试产品 (上述sGC刺激剂) 将以1mg片剂口服给药; 剂量将总共为5毫克 (5片)。安慰剂将匹配sGC刺激剂口服片剂。患者将在第-1天开始液体饮食, 然后快速过夜。为确认合格性, 患者将接受基线特定的HRIM程序, 其中包括2次吞咽序列, 记录间隔1小时 ($\pm$ 15分钟)。

[0420] 在第二次记录之后, HRIM导管将被移除, 并且患者将完成基线症状评估。除确认II型失弛缓症和IRP>15mm Hg外, 符合所有合格标准的患者将被随机分配接受单次5mg剂量的sGC刺激剂或匹配安慰剂以及8盎司的水。在研究药物给药后, HRIM导管将被重新插入以用于HRIM后程序。最终记录后HRIM导管将被移除, 患者将完成一次后症状评估。

[0421] 本发明的各种实施例可以在下文中描述。如上所述,应该理解的是,尽管没有写出短语“药学上可接受的盐”,但在这些实施方案中包括药学上可接受的盐。

[1]一种治疗有需要的患者中治疗失弛缓症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐。

[2]上述[1]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述失弛缓症是原发性失弛缓症。

[3]上述[1]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述失弛缓症是继发性失弛缓症。

[4]上述[3]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述失弛缓症是与查加斯病相关的继发性失弛缓症。

[5]上述[3]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述失弛缓症是与食管癌有关的继发性失弛缓症。

[6]上述[1],[2],[3],[4],[5]或[6]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂或其药学上可接受的盐以单一疗法施用。

[7]上述[1],[2],[3],[4],[5]或[6]的方法,或根据本发明其它实施例,其中将所述sGC刺激剂或其药学上可接受的盐与治疗或预防有效量的一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[8]上述[7]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述其它治疗剂是钙通道阻断剂。

[9]上述[8]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述其它治疗剂是硝苯地平。

[10]上述[9]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述硝苯地平是舌下给药。

[11]上述[7]的方法,或根据本发明其它实施例,其中,所述另外的治疗剂是肉毒杆菌毒素注射剂。

[12]上述[7]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述其它治疗剂是已知的上调NO途径的化合物。

[13]上述[12]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所说的化合物选自一氧化氮、NO-供体、sGC刺激剂、sGC激活剂或PDE5抑制剂。

[14]上述[13]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述化合物是NO-供体。

[15]上述[14]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述NO-供体选自硝酸盐、亚硝酸盐、NONOate或亚硝基硫醇。

[16]上述[13]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自riociguat或vericiguat。

[17]上述[13]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述的sGC活化剂是ataciguat或cinaciguat。

[18]上述[1]到[17]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者是成人。

[19]上述[1]到[17]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者是儿童。

[20]上述[18]或[19]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者是已被诊断患有失弛缓症的人。

[21]上述[18]或[19]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者是表现出与失弛缓症相关的症状的人。

[22]上述[18]、[19]、[20]或[21]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出测压法测得的LES压力升高。

[23]上述[22]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出测压法测得的LES压力高于50毫米汞柱。

[24]上述[23]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出测压法测得的LES压力高于75毫米汞柱。

[25]上述[24]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出测压法测得的LES压力高于100毫米汞柱。

[26]上述[18]、[19]、[20]或[21]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出与食道功能障碍一致的测压模式,在吞咽之后适度放松。

[27]上述[26]的方法,或根据本发明其它实施例,其中有此需要的患者表现出与吞咽后小于75%的食管松弛一致的测压模式。

[28]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致食道平滑肌在吞咽后松弛失败程度的可观察或可测量的降低。

[29]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致LES在吞咽后松弛的失败程度的可观察或可测量的降低。

[30]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致响应于吞咽而引起的食管体的蠕动程度的可观察或可测量的降低。

[31]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致吞咽困难程度的可观察或可测量的降低。

[32]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致未消化食物的反流的可观察或可测量的减少。

[33]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致食管纤维化进展的可观察或可测量的减少。

[34]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致肌肉丛周围炎症的可观察或可测量的减少。

[35]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致可观察或可测量的胃灼热减少。

[36]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致可测量或可观察到的胸痛减轻。

[37]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与其他治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致选自以下的症状的可观察或可测量的减少:喘息,声音嘶哑,喉咙痛,当处于水平位置时咳嗽,食物在食道中的滞留程度,将食物吸入肺部,或心悸。

[38]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致体重减轻的可观察或可测量的抑制。

[39]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致吞咽后食管平滑肌纤维松弛的能力的可观察或可测量的改善。

[40]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,导致食管蠕动的可观察或可测量的改善。

[41]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致吞咽液体或固体的能力的可观察或可测量的改善。

[42]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致胸痛的可观察或可测量的改善。

[43]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致胃灼热的可观察或可测量的改善。

[44]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐通过测压法测量导致吞咽后LES压力的可测量的降低。

[45]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致通过测压法测量的吞咽后LES的松弛百分比的可测量的增加。

[46]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用导致吞咽后测量的食管内压力与测量时测量的胃内压力相比可测量的降低。

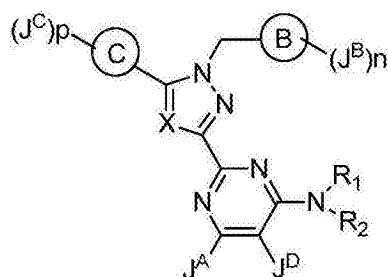
[47]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合施用sGC刺激剂或其药学上可接受的盐导致选自以下的一种或多种症状的发展的改善、减少或减缓:吞咽障碍,食管胃蠕动,吞咽困难,未消化的食物返流,胸痛,心悸,胃灼热,气促,喘息,咳嗽,卧位时咳嗽,食物留在食道以及食物吸入肺部。

[48]上述[1]到[27]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中单独或与另一种治疗剂组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的施用旨在治疗选自以下的一种或多种症状:吞咽障碍,食管胃蠕动,吞咽困难,未消化的食物返流,胸痛,心悸,胃灼热,气促,喘息,咳嗽,卧位时咳嗽,食物留在食道以及食物吸入肺部。

[49]上述[1]到[48]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂在用其他治疗剂开始治疗之前、同时或之后施用。

[50]上述[1]到[48]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自riociguat、neliciguat、vericiguat、BAY-41-2272、BAY 41-8543或etriciguat。

[51]上述[1]到[48]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂是式IA或其药学上可接受的盐中的一个,



式 IA

其中:

X选自N、CH、C (C₁₋₄烷基)、C (C₁₋₄卤代烷基)、CC1和CF;

环B为苯基或含有1或2个环氮原子的6元杂芳基环,或环B是噻吩;

n为0或从1到3的整数;

每个J^B独立地选自卤素,-CN,C₁₋₆脂族基团,-OR^B或C₃₋₈脂环族环;其中每个所述C₁₋₆脂族基团和每个所述C₃₋₈脂环族基团任选被至多3个卤素取代;

每个R^B独立地选自氢,C₁₋₆脂族或C₃₋₈脂环族环;其中每个所述R^B为C₁₋₆脂族基,并且每个作为C₃₋₈脂环族环的所述R^B任选被至多3个卤素取代;

J^A选自氢,卤素,甲基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基或-NR^aR^b,其中R^a和R^b各自独立地选自氢,C₁₋₆烷基或3-6环烷基环;

J^D不存在或选自卤素,-CN,-CF₃,甲氧基,三氟甲氧基,硝基,氨基或甲基;

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5或6元杂芳基环;其中所述4至8元杂环或所述5或6元杂芳基环除了与R¹和R²连接的氮原子之外任选地还含有至多3个独立地选自N,O或S的环杂原子,并且任选地被多达5个R⁵取代;或者

可替换地,R¹和R²各自独立地选自氢,C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基环,4至8元杂环,5或6元杂芳基或C₁₋₆烷基-R^Y;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5或6元杂芳基环含有至多3个独立地选自N,O和S的环杂原子;并且其中所述C₁₋₆烷基,所述C₃₋₈环烷基环,所述4-8元杂环基,所述5或6元杂芳基和所述C₁₋₆烷基-R^Y的所述C₁₋₆烷基部分中的每一个任选和独立地被至多5个R^{5a}取代;条件是R¹和R²不同时为氢;并且当X是CH,C (C₁₋₄烷基),C (C₁₋₄卤代烷基),CC1或CF之一时,R¹和R²中的一个不是吡啶或嘧啶;或者

可替换地,J^D和R¹或R²中的一个可以形成5-6元杂环,所述5-6元杂环含有至多两个选自O,N和S的杂原子并任选被至多3个氧代或-(Y)-R⁹取代;

其中Y不存在或为任选被至多6个氟取代的C₁₋₆烷基链形式的键;

每个R⁹独立地选自氢,氟,-CN,-OR¹⁰,-SR¹⁰,-COR¹⁰,-OC(O)R¹⁰,-C(O)OR¹⁰,-C(O)N(R¹⁰)₂,-C(R¹⁰)C(O)R¹⁰,-N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰,-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂,-N(R¹⁰)₂,-SO₂R¹⁰,-SO₂N(R¹⁰)₂,-SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰,-SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰,-N(R¹⁰)SO₂R¹⁰,-(C=O)NHOR¹⁰,C₃₋₆环烷基环,4-8元杂环或5-6元杂芳基环;其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4

个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₆环烷基环, 每个所述4-8元杂环和每个所述5-6元杂芳族环任选被至多3个R₁₁取代;

每个R¹¹独立地选自卤素, C₁₋₆烷基, -CN, -OR¹², -SR¹², -COR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)SO₂R¹², -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂, -SO₂N(R¹²)COOR¹², -SO₂N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)SO₂R¹²和-N=OR¹²; 其中所述C₁₋₆烷基中的每一个任选且独立地被氟, -OH, -O(C₁₋₄烷基), 苯基或-O(C₁₋₄氟代烷基)中的至多3个实例取代;

其中每个R¹⁰独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 和

其中每个R¹²独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环, 每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄(氟烷基), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄氟烷基)或氧代中的至多3个实例取代;

R^y选自C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳环含有至多4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中每个所述C₃₋₈环烷基环、每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基以及每个所述5至6元杂芳环任选地被至多5个R^{5c}取代;

每个R^{5c}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -COR^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6b}, -C(O)N(R^{6b})₂, -C(O)N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})C(O)OR^{6b}, -N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂N(R^{6b})₂, -SO₂N(R^{6b})COOR^{6b}, -SO₂N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -(C=O)NHOR^{6b}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述C₃₋₈环烷基环, 每个所述4至7元杂环, 每个所述5或6元杂芳环, 每个所述苄基和每个所述苯基任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团含有融合或桥连关系的第一环和第二环, 所述第一环为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述第二环为含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的苯环或5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄烷基), -N(C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄烷基), -O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6b}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基,

每个所述4至7元杂环和每个5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 或者

与R^Y的相同或不同环原子连接的两个R^{5c}与所述一个或多个环原子一起可形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷氧基, 卤代, -C (O) O (C₁₋₄烷基), -C (O) OH, -NR'' (CO) CO (C₁₋₄烷基), -OH或卤素中的至多3个实例取代; 其中R''是氢或C₁₋₂烷基;

每个R^{5a}独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC (O) R^{6a}, -C (O) OR^{6a}, -C (O) N (R^{6a})₂, -C (O) N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) OR^{6a}, -N (R^{6a}) C (O) N (R^{6a})₂, -N (R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂N (R^{6a})₂, -SO₂N (R^{6a}) COOR^{6a}, -SO₂N (R^{6a}) C (O) R^{6a}, -N (R^{6a}) SO₂R^{6a}, - (C=O) NHOR^{6a}, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基, 苄基, 氧代基团或双环基团; 其中每个5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子, 其中所述C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苄基或苯基任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多3个实例取代; 其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2, 所述环1为4至7元杂环, 5或6元杂芳基环, 苯基或苄基, 并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N, O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环; 并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -COO (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基) 或氧代中的至多6个实例取代;

每个R^{6a}独立地选自氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 苄基, C₃₋₈环烷基环, 4至7元杂环或5或6元杂芳基环, 其中每个所述C₁₋₆烷基, 每个所述苯基, 每个所述苄基, 每个所述C₃₋₈环烷基, 每个所述4至7元杂环和每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素, C₁₋₄烷基, -OH, -NH₂, -NH (C₁₋₄烷基), -N (C₁₋₄烷基)₂, -CN, -COOH, -C (O) NH₂, -C (O) N (C₁₋₆烷基)₂, -C (O) NH (C₁₋₆烷基), -C (O) N (C₁₋₆卤代烷基)₂, -C (O) NH (C₁₋₆卤代烷基), C (O) N (C₁₋₆烷基) (C₁₋₆卤代烷基), -COO (C₁₋₆烷基), -COO (C₁₋₆卤代烷基), -O (C₁₋₄烷基), -O (C₁₋₄卤代烷基), 或氧代中的至多3个实例取代, 其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环中的每一个含有至多4个独立地选自N, O和S的环杂原子; 或者

当R¹或R²中的一个为C₃₋₈环烷基环, 4至8元杂环或被至多5个R^{5a}取代的5或6元杂芳基环时, R^{5a}的两个实例连接至相同或不同的环所述R¹或R²的原子与所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环, 产生双环体系其中所述两个环为螺环、稠合或桥连关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述C₃₋₈环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环任选被C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, 氧代, - (CO) CO (C₁₋₄烷基), -NR' (CO) CO (C₁₋₄烷基) 或卤素中的至多2个实例取代; 其中R'是氢或C₁₋₂烷基;

每个R⁵独立地选自卤素, -CN, C₁₋₆烷基, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OC (O) R⁶, -C (O) OR⁶, -C (O) N (R⁶)₂, -C (O) N (R⁶) SO₂R⁶, -N (R⁶) C (O) R⁶, -N (R⁶) C (O) OR⁶, -N (R⁶) C (O) N (R⁶)₂, -N (R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N (R⁶)₂, -SO₂N (R⁶) COOR⁶, -SO₂N (R⁶) C (O) R⁶, -N (R⁶) SO₂R⁶, - (C=O) NHOR⁶, C₃₋₈环烷基环, 4至

7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基,苄基,氧代基团或双环基团;其中每个所述5或6元杂芳基环或每个4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述C₃₋₈环烷基环,每个所述4至7元杂环,每个所述5或6元杂芳基环,每个所述苄基或每个所述苯基任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;其中所述双环基团包含稠合或桥连关系的环1和环2,所述环1为4至7元杂环,5或6元杂芳基环,苯基或苄基,并且所述环2为苯基环或含有至多3个选自N,0或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述双环基团任选且独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多6个实例取代;

每个R⁶独立地选自氢,C₁₋₆烷基,苯基,苄基,C₃₋₈环烷基环或4至7元杂环,5或6元杂芳基环;其中每个所述5或6元杂芳基环和每个所述4至7元杂环含有至多4个独立地选自N,0和S的环杂原子;并且其中每个所述C₁₋₆烷基,每个所述苯基,每个所述苄基,每个所述C₃₋₈环烷基,每个所述4至7元杂环以及每个所述5或6元杂芳基环任选和独立地被卤素,C₁₋₄烷基,-OH,-NH₂,-NH(C₁₋₄烷基),-N(C₁₋₄烷基)₂,-CN,-COOH,-COO(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄烷基),-O(C₁₋₄卤代烷基)或氧代中的至多3个实例取代;或者

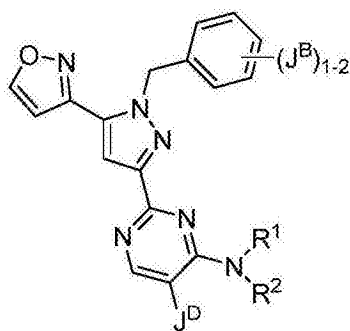
当连接至氮原子的R¹和R²形成被至多5个R⁵取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基环时,连接至所述相同或不同原子的R⁵的两个实例与所述一个或多个原子一起可任选形成C₃₋₈环烷基环,4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,产生双环体系,其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环杂芳基环含有至多三个独立地选自N,0或S的环杂原子;并且其中所述C₃₋₈环烷基环,所述4至6元杂环,所述苯基或所述5或6元杂芳基环任选且独立地被C₁₋₄烷基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,-C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-NR(CO)CO(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代;其中R是氢或C₁₋₂烷基;

p为选自0,1或2的整数;

环C为含有至多4个选自N,0或S的环杂原子的单环5元杂芳基环;其中所述单环5元杂芳基环不是1,3,5-三嗪基环;

每个J^c独立地选自卤素或C₁₋₄脂族基团,所述C₁₋₄脂族基团任选和独立地被C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷氧基,氧代,-C(O)O(C₁₋₄烷基),-C(O)OH,-NR(CO)CO(C₁₋₄烷基),-OH或卤素中的至多3个实例取代。

[52]上述[52]的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂是式I的一个



式 IB

其中 J^D 选自氢或卤素; J^B 为卤素

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环; 其中所述4至8元杂环或所述5元杂芳基环含有与 R^1 和 R^2 连接的氮原子, 还任选地含有至多3个独立地选自N, O或S的环杂原子, 并且任选地被多达5个 R^{5e} 取代;

每个 R^{5e} 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 烷基, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^6$, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OCOR}^6$, $-\text{COR}^6$, $(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, COR^6 , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, 苄基, 苯基或氧代基; 其中每个所述苯环和每个所述苄基任选和独立地被卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代; 并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 所述 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^6$ 部分的每个 C_{1-4} 烷基部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代; 其中,

每个 R^6 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, 苯基, 苄基或 C_{3-8} 环烷基环; 其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{2-4} 烯基, 每个所述苯基, 每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基环任选和独立地被至多3个卤素取代;

与由 R^1 , R^2 和与 R^1 和 R^2 连接的氮形成的环的相同或不同原子连接的所述 R^{5e} 的两个实例, 与所述一个或多个原子一起, 可任选形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中双环体系的两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, 氧代, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{OH}$ 或卤素中的至多3个实例取代; 其中R是氢或 C_{1-2} 烷基;

可替代地, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基环, 4至10-元杂环, 5或6-元杂芳基, 苯基或 C_{1-6} 烷基- R^Y ; 其中所述4至10-元杂环和所述5或6-元杂芳基环中的每一个含有至多3个独立地选自N, O和S的环杂原子; 并且其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{1-6} 烷基- R^Y 部分的所述 C_{1-6} 烷基部分, 所述 C_{3-8} 环烷基环, 所述4至10元杂环基团, 所述5或6元杂芳基, 所述苯基和 C_{1-6} 烷基- R^Y 任选和独立地被至多5个 R^{5f} 取代; 条件是 R^1 和 R^2 中的一个不是吡啶或嘧啶;

R^Y 选自 C_{3-8} 环烷基环, 4至8元杂环, 苯基或5至6元杂芳基环; 其中每个所述4至8元杂环和每个所述5至6元杂芳基环含有1至4个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 每个所述4至8元杂环, 每个所述苯基和每个所述5至6元杂芳基环任选地被至多5

个 R^{5g} 取代;

每个 R^{5f} 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 烷基, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6a}$, C_{7-12} 芳烷基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-\text{OR}^{6a}$, $-\text{SR}^{6a}$, $-\text{OCOR}^{6a}$, $-\text{COR}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{SO}_2\text{R}^{6a}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{COR}^{6a}$, 苯基或氧代基团; 其中每个所述苯基任选和独立地被卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代; 并且其中每个所述 C_{7-12} 芳烷基, 每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6a}$ 的每个所述 C_{1-4} 烷基部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选地和独立地被三个卤素实例取代;

每个 R^{6a} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, 苯基, 苄基或 C_{3-8} 环烷基环; 其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{2-4} 烯基, 每个所述苯基, 每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

当 R^1 或 R^2 中的一个为 C_{3-8} 环烷基环, 或被至多5个 R^{5f} 取代的4至8元杂环或5或6元杂芳基时, 连接至所述 R^1 或 R^2 的相同或不同的环原子的 R^{5f} 的两个实例, 与所述一个或多个原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环, 产生双环系统, 其中两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂环含有至多两个独立地选自N, O或S的环杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂环任选被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 氧代, $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{NR}'(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或卤素中的至多2个实例取代; 其中 R' 是氢或 C_{1-2} 烷基;

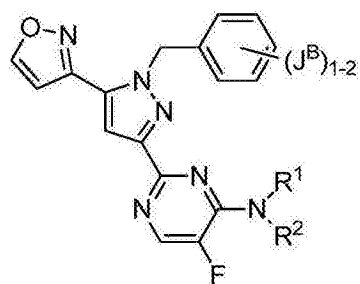
每个 R^{5g} 独立地选自卤素, $-\text{CN}$, C_{1-6} 烷基, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6b}$, 苄基, C_{3-8} 环烷基环, C_{1-4} 氰基烷基, $-\text{OR}^{6b}$, $-\text{SR}^{6b}$, $-\text{OCOR}^{6b}$, $-\text{COR}^{6b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $-\text{N}(\text{R}^{6b})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{6b}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{SO}_2\text{R}^{6b}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHOH}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6b})\text{COR}^{6b}$, 苯基或氧代基; 其中每个所述苯基和每个所述苄基任选和独立地被卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 中的至多3个实例取代; 并且其中每个所述 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{R}^{6b}$ 部分和每个所述 C_{3-8} 环烷基的每个所述 C_{1-6} 烷基, C_{1-4} 烷基部分任选和独立地被至多3个卤素实例取代;

每个 R^{6b} 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, 苯基, 苄基或 C_{3-8} 环烷基环; 其中每个所述 C_{1-6} 烷基, 每个所述 C_{2-4} 烯基, 每个所述苯基, 每个所述苄基和每个所述 C_{3-8} 环烷基任选和独立地被至多3个卤素取代;

或者, 连接于 R^1 的相同或不同环原子的两个 R^{5g} 与所述一个或多个环原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环; 苯基或5或6元杂芳基环, 产生双环体系, 其中所述两个环为螺环、稠合或桥连的关系, 其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有至多三个独立地选自N, O或S的杂原子; 并且其中所述 C_{3-8} 环烷基环, 4至6元杂环, 苯基或5或6元杂芳基环任选且独立地被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, 氧代, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}''(\text{CO})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, $-\text{OH}$ 或卤素中的至多3个实例取代; 和

R'' 是氢或 C_{1-2} 烷基。

[53] 上述[52]的方法, 或根据本发明其它实施例, 其中, 所述sGC刺激剂是式IC中的一个,



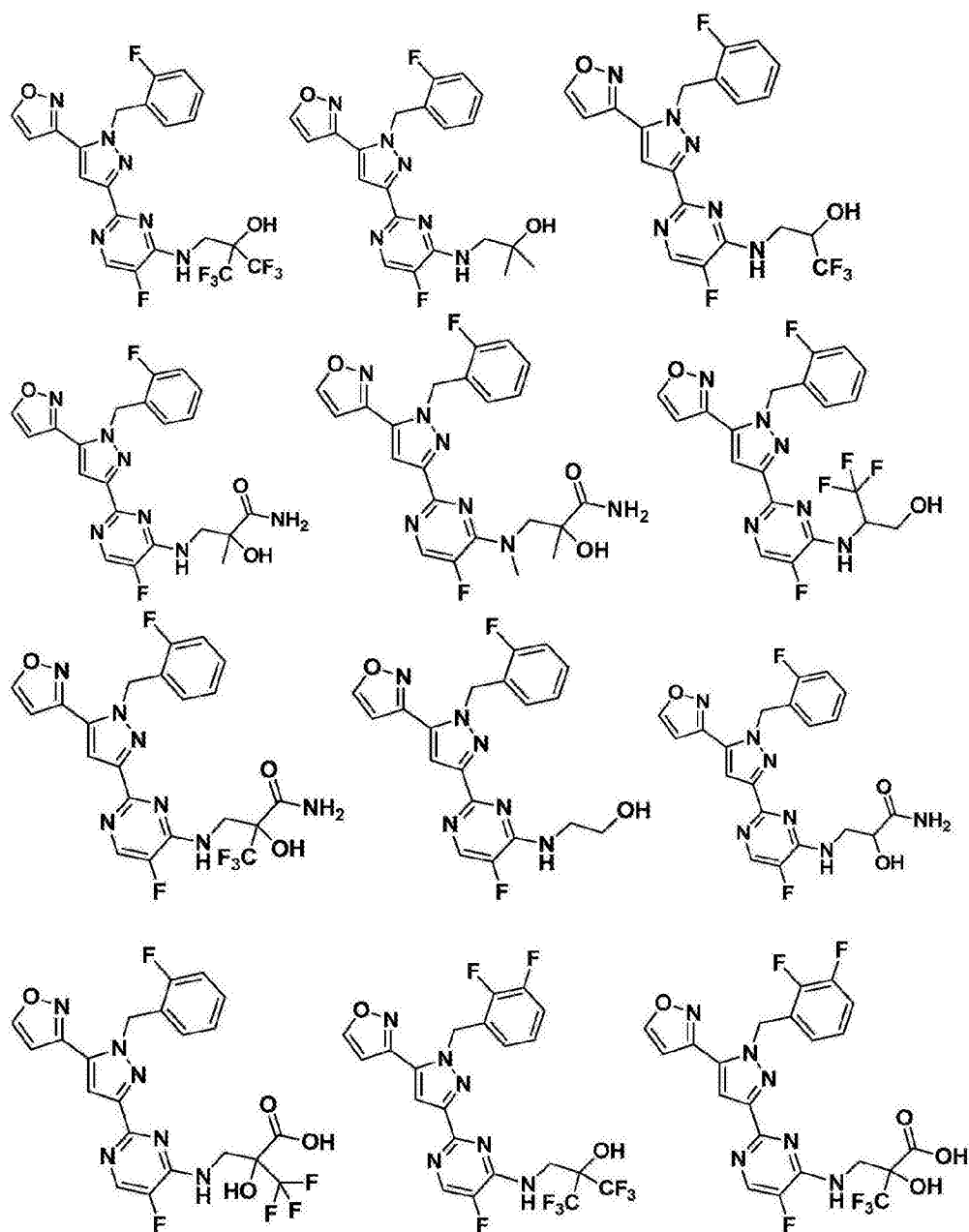
式 IC

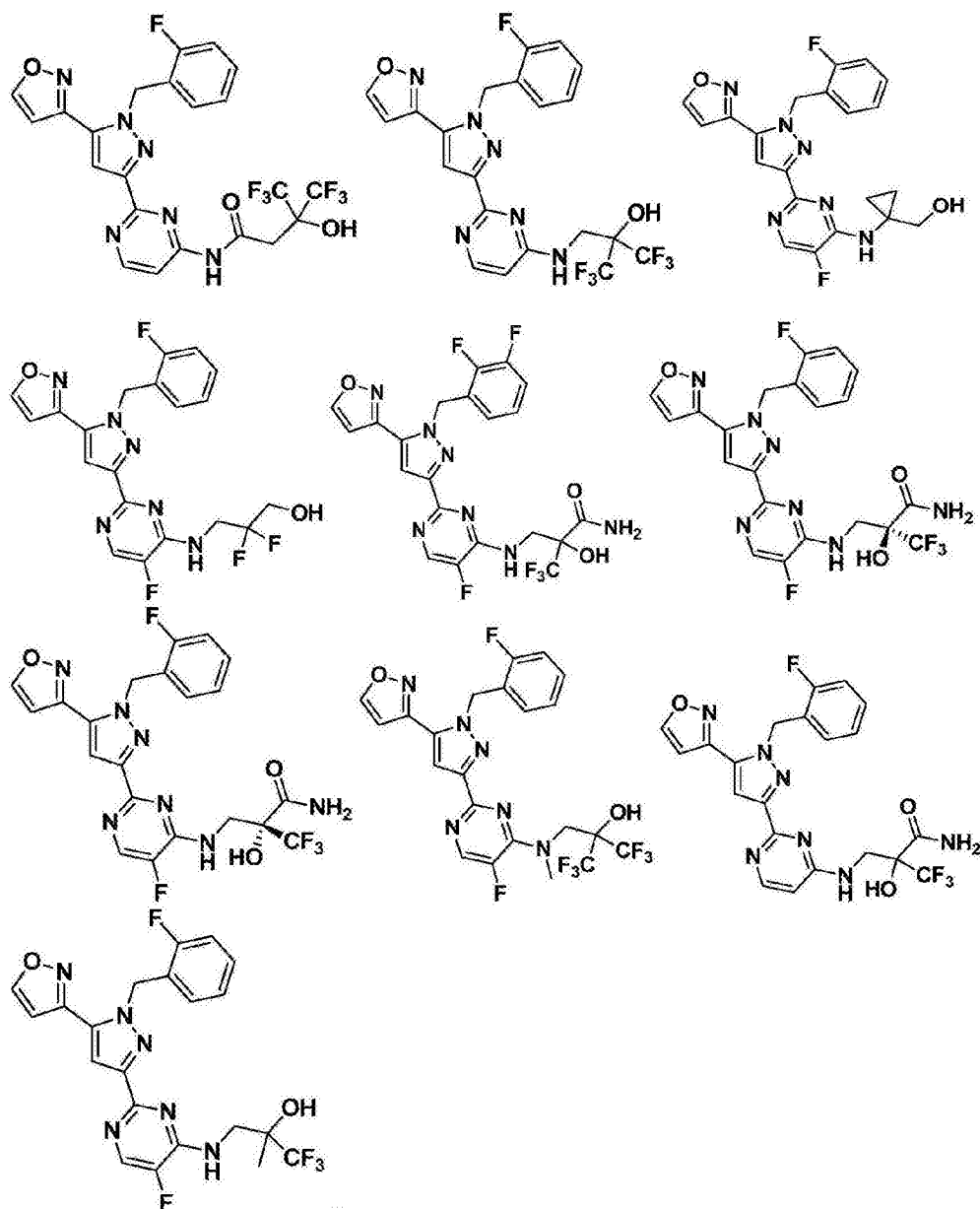
其中 J^B 是卤素；

R^1 是氢或 C_{1-5} 烷基；和

R^2 是 C_{1-6} 烷基任选和独立地被 R^{5a} 的至多 3 个实例取代。

[54] 上述 [53] 的方法，或根据本发明其它实施例，其中，sGC 刺激剂选自以下描述的一个：





[55] 上述[1]到[48]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自表X,XX,XXX,IV,XIV,IZA,IZB或IZC中任一表中所描述的一种。

[56] 上述[1]到[48]中任一项的方法,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自表IZA,IZB或IZC中任一表中所描述的一种。

[57] 一种试剂盒,包含至少两种单独的单位剂型(A)和(B),其中(A)是治疗剂、多于一种治疗剂的组合、其药学上可接受的盐或其药物组合物,(B)是sGC刺激剂,其药学上可接受的盐,含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于在有需要的患者中治疗失弛缓症。

[58] 上述[57]的试剂盒,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自上述[50]至[55]中任一项或根据本发明的其他实施例描述的一个。

[59] 上述[57]的试剂盒,或根据本发明其它实施例,其中所述sGC刺激剂选自上述[56]或根据本发明的其他实施例描述的一个。

[60] sGC刺激剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的患者的失弛缓症的药

物中的用途。

[61]以上[60]或根据本发明的其他实施方案的用途,其中所述sGC刺激剂选自上述[50]至[55]中任一项或根据本发明的其他实施方案中描述的sGC刺激剂。

[62]以上[60]或根据本发明的其他实施方案的用途,其中所述sGC刺激剂选自上述[56]或根据本发明的其他实施方案中描述的sGC刺激剂。

[63]一种药物组合物,包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,用于在有需要的患者中治疗失弛缓症。

[64]上述[63]的药物组合物或根据本发明的其他实施方案的药物组合物,其中所述sGC刺激剂选自上述[50]至[55]中任一项或根据本发明的其他实施方案中所描述的一种。

[65]上述[63]的药物组合物或根据本发明的其他实施方案的药物组合物,其中所述sGC刺激剂选自上述[56]或根据本发明的其他实施方案中所描述的一种。

[66]一种药物组合物,包含sGC刺激剂或其药学上可接受的盐,和一种或多种另外的治疗剂,用于在有需要的患者中治疗失弛缓症。

[67]上述[66]的药物组合物或根据本发明的其他实施方案的药物组合物,其中所述sGC刺激剂选自上述[50]至[55]中任一项或根据本发明的其他实施方案中所描述的一种。

[68]上述[66]的药物组合物或根据本发明的其他实施方案的药物组合物,其中所述sGC刺激剂选自上述[56]或根据本发明的其他实施方案中所描述的一种。

其他实施例

本公开中提及的所有出版物和专利通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。如果通过引用并入的任何专利或出版物中的术语的含义与本公开中使用的术语的含义相冲突,则本公开中的术语的含义旨在被控制。此外,前述讨论仅公开和描述了本发明的示例性实施例。本领域技术人员根据这些讨论以及附图和权利要求将容易地认识到,在不脱离如所附权利要求所限定的本发明的精神和范围的情况下,可以对其进行各种改变、修改和变化。已经描述了许多实施例。然而,应该理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。