(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212698 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380039063.5
(22)申请日 2023.05.09
(30)优先权数据
2206759.9 2022.05.09 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/062242 2023.05.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/217764 EN 2023.11.16
(71)申请人 瑞士商卡利迪塔斯疗法瑞士股份有限公司
地址 瑞士普朗莱乌特
(72)发明人 理查德·菲利普森 艾柏泰克·诺里 强纳森·巴瑞特 赛德里克·辛卓尔维兹
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 吴小瑛
(51)Int.Cl.
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

权利要求书29页 说明书45页 附图9页

(54)发明名称

用于治疗奥尔波特综合征的NOX抑制剂

(57)摘要

本发明涉及NOX抑制剂的新医药用途。特别地,本发明涉及此类抑制剂在治疗奥尔波特综合征(Alport syndrome)中的用途。此外,本发明涉及一种新颖药物组合。特别地,本发明还涉及包含NOX抑制剂和ACE抑制剂的组合产品。

CN 119212698 A

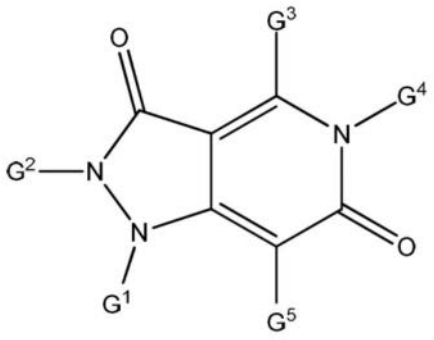
1.一种NOX抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗奥尔波特综合征。

2.根据权利要求1所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为NOX4抑制剂、NOX4/1抑制剂或NOX1抑制剂,或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1或权利要求2所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为吡唑并吡啶NOX4或NOX4/1抑制剂、吡唑啉二酮NOX4或NOX4/1抑制剂、酰胺噻唑NOX1或NOX4/1抑制剂或吲哚NOX4/1抑制剂,或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为2,5-二取代苯并噁唑或苯并噻唑NOX4抑制剂,或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为根据式(I)的NOX抑制剂:



(I)

其中:

G^1选自:

H;

任选地经取代的烷基,例如氨基羰基烷基(例如,苯基乙酰胺);

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

任选地经取代的杂环烷基烷基;

芳基烷基,例如苯基烷基,例如苯基甲基或3-甲基苯基甲基;

经取代的芳基烷基,例如经取代的苯基烷基,例如经取代的苯基甲基(例如4-氟苯甲基、2-氯苯甲基、4-氯苯甲基、4-甲基苯甲基或4-溴苯甲基);

杂芳基烷基;以及

经取代的杂芳基烷基,例如经取代的吡啶烷基,例如吡啶-2-基甲基;

G^2选自:

H;

任选地经取代的烷基;

任选地经取代的烯基;

任选地经取代的炔基;

任选地经取代的芳基,例如苯基(例如4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、2,5-二氟苯基或2-甲氧基苯基);

任选地经取代的烷基芳基;

任选地经取代的芳基烷基;

杂芳基,例如苯并噻唑基或吡啶基;

经取代的杂芳基,例如经取代的苯并噻唑基(例如1,3-苯并噻唑-2-基)或经取代的吡啶基(例如吡啶-2-基);

任选地经取代的烷基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烷基;

任选地经取代的烯基芳基;

任选地经取代的芳基烯基;

任选地经取代的烯基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烯基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

任选地经取代的杂环烷基烷基;

G^3选自:

H;

任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的甲基或任选地经取代的乙基;

任选地经取代的烯基;

任选地经取代的炔基;

任选地经取代的芳基,例如任选地经取代的苯基;

任选地经取代的烷基芳基;

任选地经取代的芳基烷基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的烷基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烷基;

任选地经取代的烯基芳基;

任选地经取代的芳基烯基;

任选地经取代的烯基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烯基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

任选地经取代的杂环烷基烷基;

G^4选自:

H;

任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的戊基(例如异戊基);

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的烷氧基,例如任选地经取代的甲氧基;(例如2-甲氧基乙基);

任选地经取代的烯基;

任选地经取代的炔基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的烷基芳基;

芳基烷基,例如苯甲基或苯基乙基(例如2-苯基乙基);

经取代的芳基烷基,例如经取代的苯甲基(例如苯甲酸甲基)或经取代的苯基乙基(例如4-甲氧基苯基乙基);

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的烷基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烷基,例如任选地经取代的噻吩基烷基(例如任选地经取代的噻吩基甲基,例如噻吩-2-基甲基)、任选地经取代的咪唑基烷基(例如任选地经取代的咪唑基乙基,例如咪唑-4-基乙基)、任选地经取代的吲哚基烷基(例如任选地经取代的吲哚基乙基,例如吲哚-3-基乙基)、任选地经取代的呋喃基烷基(例如任选地经取代的呋喃基甲基,例如呋喃-2-基甲基)、任选地经取代的苯并间二氧杂环戊烯基烷基(例如任选地经取代的苯并间二氧杂环戊烯基甲基,例如1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)或任选地经取代的吡啶基甲基(例如吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基);

任选地经取代的烯基芳基;

任选地经取代的芳基烯基;

任选地经取代的烯基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烯基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

杂环烷基,例如吗啉基(例如,5-吗啉-4-基)、哌嗪基(例如,4-甲基哌嗪基)或哌啶基(例如,4-甲基苯甲基)哌啶-4-基);

经取代的杂环烷基,例如经取代的吗啉基(例如5-吗啉-4-基)、经取代的哌嗪基(例如4-甲基哌嗪基)或经取代的哌啶基(例如4-甲基苯甲基)哌啶-4-基);

任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

任选地经取代的烷基杂环烷基;

杂环烷基烷基,例如吗啉基烷基(例如吗啉基乙基或吗啉基丙基,特别地2-吗啉-4-基-乙基或3-(吗啉-4-基)丙基),哌嗪基烷基(例如哌嗪基乙基,例如2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基或2-(4-己酰基哌嗪-1-基)乙基),或吡咯烷基烷基(例如吡咯烷基丙基,例如3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基),或四氢呋喃基烷基(例如四氢呋喃基甲基,例如四氢呋喃-2-基甲基);以及

经取代的杂环烷基烷基,例如经取代的吗啉基烷基(例如经取代的吗啉基乙基或经取代的吗啉基丙基,特别地经取代的2-吗啉-4-基-乙基或经取代的3-(吗啉-4-基)丙基),经取代的哌嗪基烷基(例如经取代的哌嗪基乙基,例如经取代的2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基

或经取代的2-(4-己酰基哌嗪-1-基)乙基),或经取代的吡咯烷基烷基(例如经取代的吡咯烷基丙基,例如经取代的3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基),或经取代的四氢呋喃基烷基(例如经取代的四氢呋喃基甲基,例如经取代的四氢呋喃-2-基甲基);

G^5选自:

H;

任选地经取代的烷基;

任选地经取代的烯基;

任选地经取代的炔基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的烷基芳基;

任选地经取代的芳基烷基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的烷基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烷基;

任选地经取代的烯基芳基;

任选地经取代的芳基烯基;

任选地经取代的烯基杂芳基;

任选地经取代的杂芳基烯基;

任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

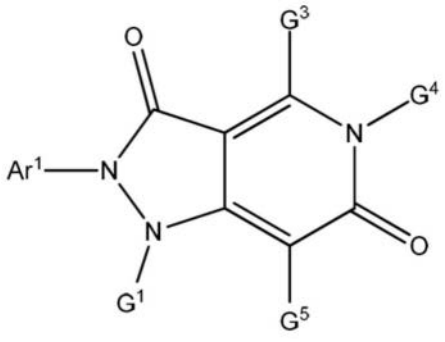
任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

任选地经取代的杂环烷基烷基;

以及其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为式(II)的NOX抑制剂:



(II)

其中:

Ar^1选自:

苯基;

经例如氯的卤素取代的苯基(例如其中Ar^1为2-氯苯基);以及

经例如甲氧基的烷氧基取代的苯基

G^1和G^5为H;

G^3选自:

任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基;

苯基;

经卤素、氨基、烷基氨基或烷氧基取代的苯基,例如其中所述苯基为3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、5-氯-2-氟苯基、3-二甲氨基苯基、2-三-甲基氨基苯基、3-甲基氨基苯基、3-氨基苯基或4-甲氧基苯基;

G^4选自:

H;

C_1-C_6烷基,例如甲基,

经取代的C_1-C_6烷基,例如经取代的甲基,任选地其中所述C_1-C_6烷基经烷氧基取代,例如其中所述经取代的C_1-C_6烷基是甲氧基乙基,例如2-甲氧基乙基;

杂芳基C_1-C_6烷基,例如吡啶基C_1-C_6烷基(例如吡啶基甲基,特别地吡啶基-2-基甲基、吡啶基-3-基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基甲基、2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或吡嗪基C_1-C_6烷基,例如吡嗪基-2-基甲基;

经取代的杂芳基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡啶基C_1-C_6烷基(例如经取代的吡啶基甲基,特别地经取代的吡啶基-2-基甲基、经取代的吡啶基-3-基甲基、经取代的6-甲氧基吡啶-3-基甲基、经取代的2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或经取代的吡嗪基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡嗪基-2-基甲基;

烷氧基C_1-C_6烷基,例如甲氧基乙基(例如2-甲氧基乙基);以及

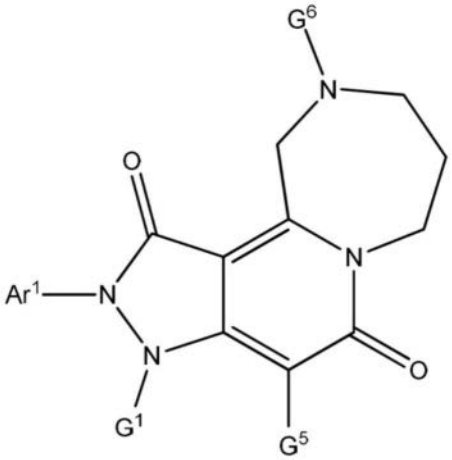
经取代的C_1-C_6烷基,例如经取代的甲氧基乙基(例如经取代的2-甲氧基乙基)

或G^3和G^4一起形成任选地经取代的包含两个氮原子的7元杂环烷基环,并且

其中所述两个氮经由任选地经取代的C_1-C_3烷基部分连接,

以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为根据式(III)的NOX抑制剂:



(III)

其中:

Ar^1、G^1和G^5根据权利要求5或权利要求6中所定义；

G^6选自：

C_1-C_6烷基；

经取代的C_1-C_6烷基；

芳基C_1-C_6烷基，例如苯甲基；

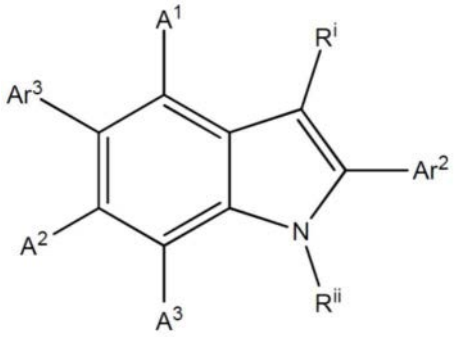
经取代的芳基C_1-C_6烷基，例如经取代的苯基C_1-C_6烷基，例如2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯甲基；

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

经取代的杂芳基C_1-C_6烷基，例如经取代的吡啶基C_1-C_6烷基，例如经取代的吡啶基甲基(例如经取代的吡啶基-2-基甲基或经取代的吡啶基-3-基甲基)或经取代的呋喃基C_1-C_6烷基，例如经取代的呋喃基甲基(例如经取代的呋喃-3-基甲基)；

以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂，其中所述NOX抑制剂为根据式(IV)的NOX抑制剂：



(IV)

其中：

A^1、A^2和A^3独立地选自：

氢；

卤素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；任选地经取代的杂烷基；

任选地经取代的杂环烷基；

任选地经取代的烷氧基；

任选地经取代的氨基；

任选地经取代的羧基；以及

任选地经取代的烷氧基羰基；并且R^i选自：

氢；

卤素；

CN;

CF_3;

CHF_2;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;任选地经取代的杂烷基;任选地经取代的杂环烷基;以及任选地经取代的羧基;

R^{ii}选自:

氢;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的卤基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

经取代的杂环烷基;

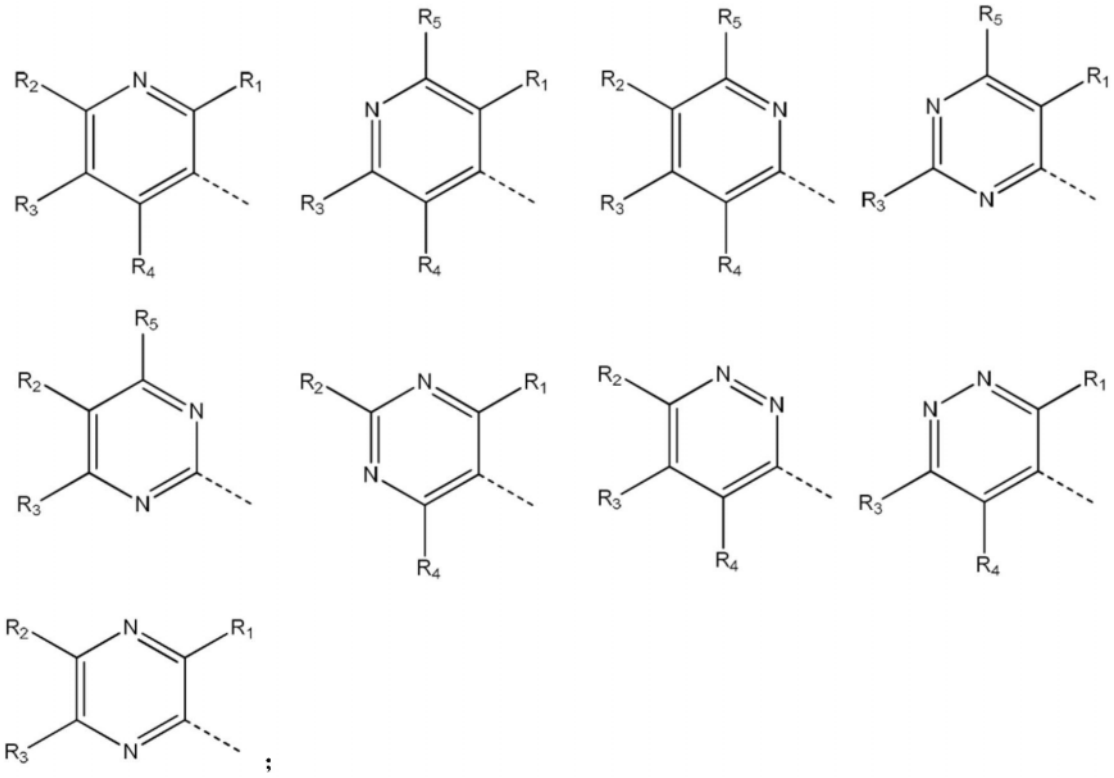
任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的羟基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基羰基C_1-C_6烷基;任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;以及任选地经取代的卤基C_3-C_8环烷基;

Ar^3选自:



;

R^1和R^4独立地选自：

氢；

卤素；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

烷氧基；

氨基；

任选地经取代的杂环烷基；

羧基；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基；任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基；以及任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

R^2选自：

氢；

卤素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的烷氧基；

氨基；

任选地经取代的杂环烷基；

羧基；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基；任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基；以及任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

R^3选自：

氢；

卤素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的烷氧基；

氨基；

任选地经取代的杂环烷基；

羧基；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基；以及

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

R^5选自：

氢；

卤素；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的烷氧基;

氨基;

任选地经取代的杂环烷基;

羧基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

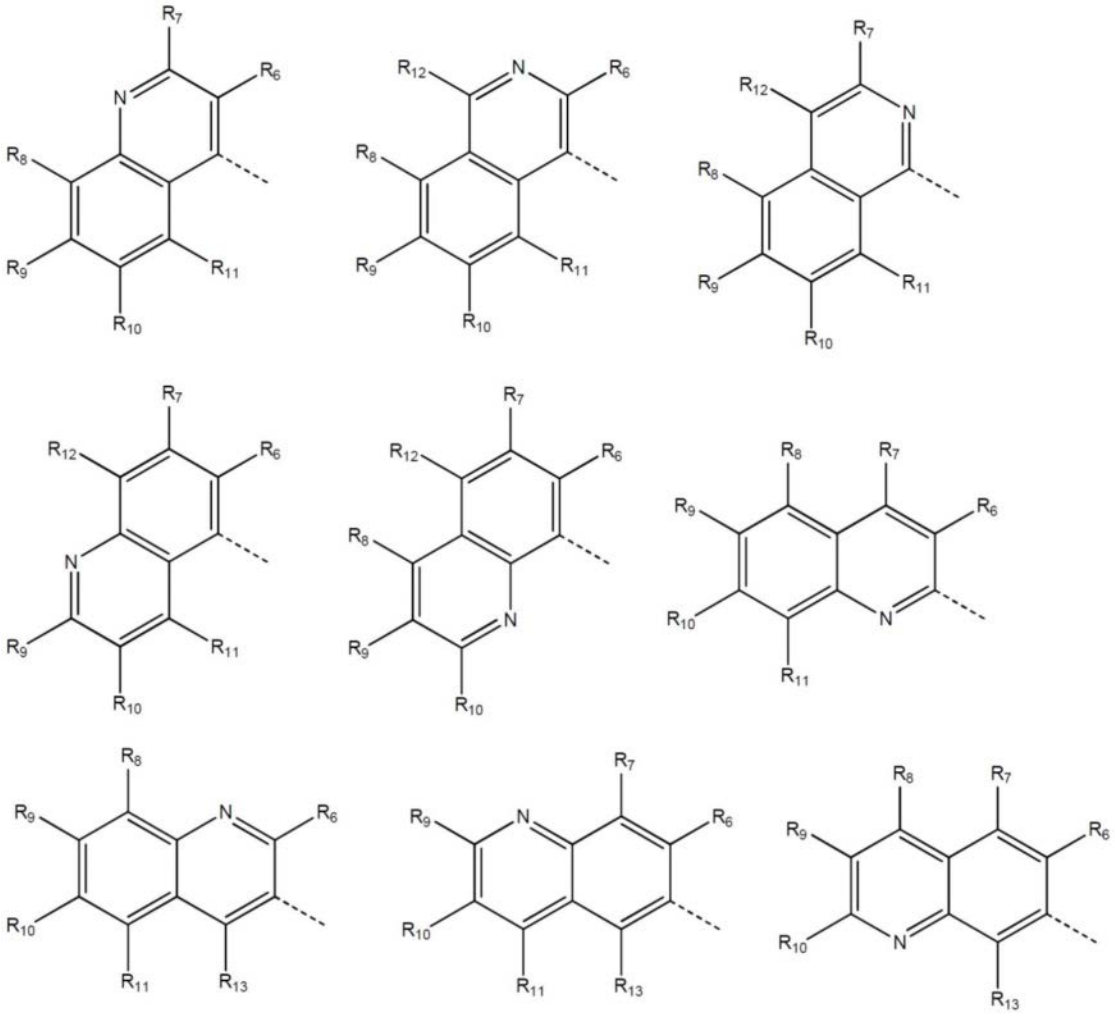
任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基;以及

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基,

其中当R^1、R^2、R^3和R^4中的一者不为H时,此基团中的另一者为H,或R^1、R^2、R^3、R^4和R^5中的任一者能连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;

Ar^3还选自任选地经取代的双环杂芳基,特别地选自以下:



其中R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}和R^{13}各自独立地选自:氢;

卤素;

羟基;

CN;

CF_3;

CHF_2;

NH_2;

烷氧基;

氨基;

羧基;

氨基羰基;

烷氧基羰基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤基烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;酰氨基;

脲基;

磺酰基;以及

磺酰基氨基;

R^{14}选自:

氢;

氨基羰基;

烷氧基羰基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;任选地经取代的卤基烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

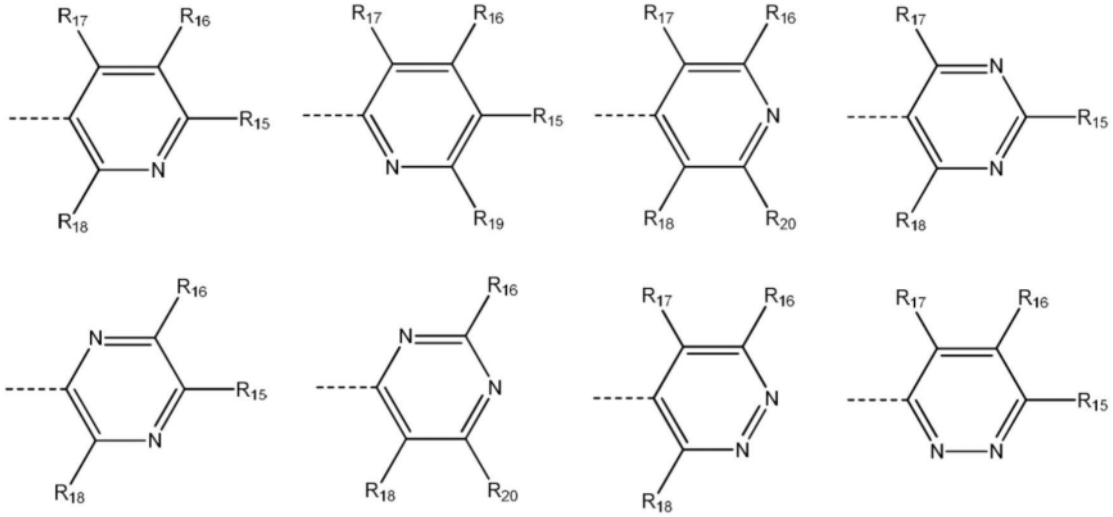
任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

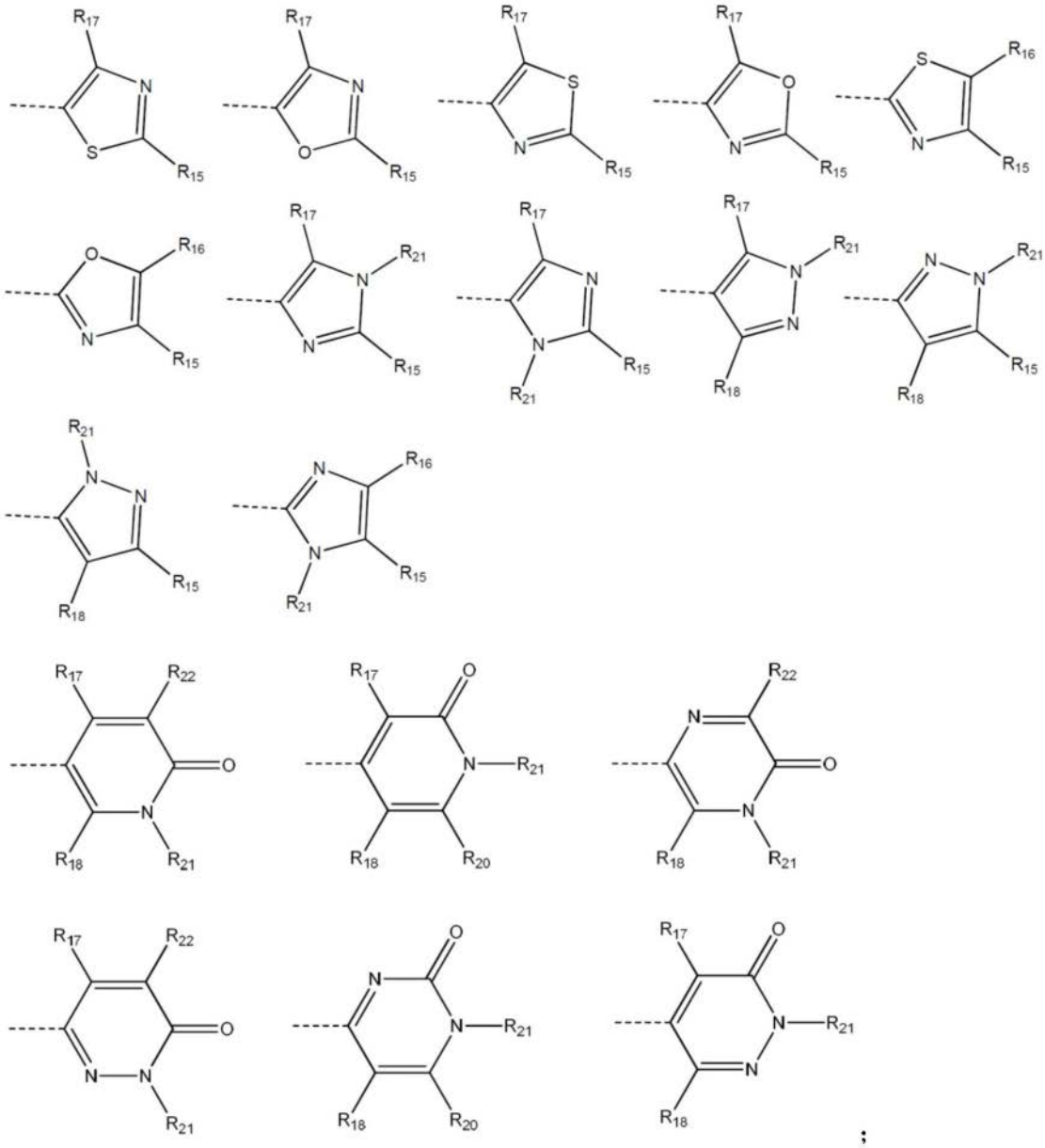
任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,羧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基,以及任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;Ar^2选自以下基团:





;

其中R^{15}、R^{16}和R^{19}独立地选自:氢;

卤素;

羟基;

CN;

CF_3;

CHF_2;

NH_2;

烷氧基;

氨基;

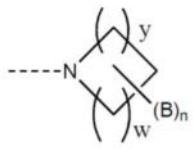
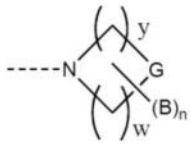
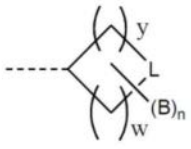
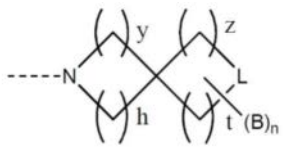
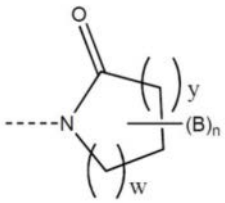
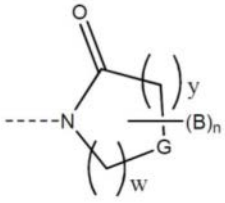
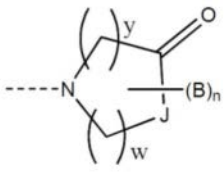
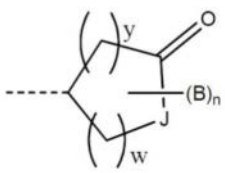
羧基;

氨基羰基;

烷氧基羰基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的烯基;
炔基;
任选地经取代的卤烷基;
任选地经取代的杂烷基;
任选地经取代的杂环烷基;
任选地经取代的芳基;
任选地经取代的杂芳基;
任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;
氨基羰基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;酰氨基;
脲基;以及
磺酰基;或
其中R^{15}、R^{16}和R^{19}可进一步选自以下基团:









;

其中y、w、z和t独立地为:1至3范围内的整数;
其中h为:
0至3范围内的整数;
其中n为:
0至4范围内的整数;

其中G选自：

$N-R^{23}$；

O；

S；以及

SO_2；

其中J选自：

C(B)n；以及$N-R^{23}$；

其中L选自：

C-(B)n；

$N-R^{23}$；

O；

S；以及

SO_2；

其中R^{23}选自：

氢；

氨基羰基；烷氧基羰基；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的卤基烷基；

任选地经取代的杂烷基；

任选地经取代的杂环烷基；

任选地经取代的芳基；

任选地经取代的杂芳基；

C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基；以及氨基磺酰基；

其中B选自：

氢;

卤素;

羟基;

CN;

CF_3;

CHF_2;

NH_2;

烷氧基;

氨基;

羧基;

氨基羰基;

烷氧基羰基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤基烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

氨基羰基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;酰氨基;

脲基;

磺酰基;以及

磺酰基氨基;

其中R^{17}和R^{18}独立地选自:

氢;

卤素;

CN;

CF_3;

CHF_2;

烷氧基;

氨基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤基烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

酰氨基;

脲基;

磺酰基;

氨基磺酰基;以及

磺酰基氨基;

其中R^{20}和R^{22}独立地选自:

氢;

卤素;

CN;

CF_3;

CHF_2;

烷氧基;

氨基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

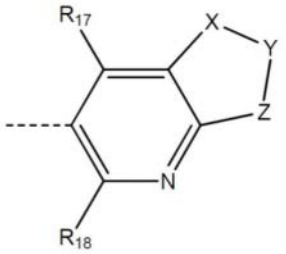
任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

以及任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

其中R^{21}选自:

氢;
氨基羰基;
烷氧基羰基;
任选地经取代的C_1-C_6烷基;
任选地经取代的C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的卤基烷基;
任选地经取代的杂烷基;
杂环烷基;
任选地经取代的芳基;
任选地经取代的杂芳基;
任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基芳基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;
任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;
任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;以及
任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;
其中R^{15}和R^{16}能连接在一起以形成具有下式的任选地经取代的双环杂芳基:



其中X、Y和Z各自独立地选自:
$C(R^{24}R^{25})$;
$CH_2C(R^{24}R^{25})$;
C(=O);
O;以及
$N-R^{26}$;
其中R^{24}和R^{25}各自独立地选自:
氢;
卤素;

羟基；

CN；

CF_3；

CHF_2；

NH_2；

烷氧基；

氨基；

羧基；

氨基羰基；

烷氧基羰基；

任选地经取代的C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的卤基烷基；

任选地经取代的杂烷基；

任选地经取代的杂环烷基；

任选地经取代的芳基；

任选地经取代的杂芳基；

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基；

任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基；

酰氨基；

脲基；

磺酰基；以及

磺酰基氨基；

其中R^{24}和R^{25}能连接在一起以形成任选地经取代的C_3-C_8环烷基或任选地经取代的杂环烷基；

其中R^{26}选自：

氢;

氨基羰基;

烷氧基羰基;

任选地经取代的C_1-C_6烷基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的卤基烷基;

任选地经取代的杂烷基;

任选地经取代的杂环烷基;

任选地经取代的芳基;

任选地经取代的杂芳基;

任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

氨基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

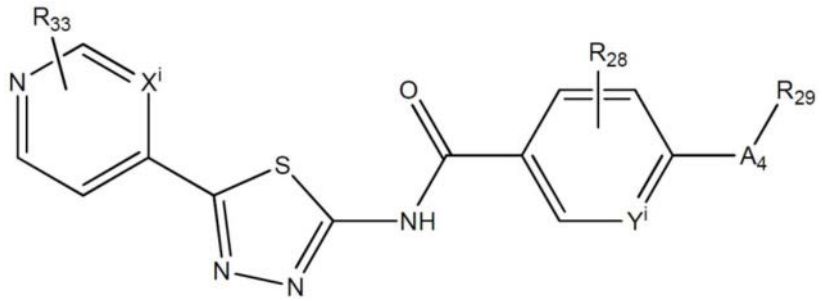
任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;以及

氨基磺酰基;

其中R^{15}和R^{19}能连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{15}和R^{21}能连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{17}和R^{21}能连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{20}和R^{21}能连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;

以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为式(V)所示的NOX抑制剂:



(V)

其中：

X^i选自CR^{27}和N；

Y^i选自CH和N；

A_4选自以下：

$-OCHR^{31}-$；

$-NR^{30}-CHR^{31}-$；

$-CH_2NR^{30}-$；以及

$-CH_2-O-$；

其中R^{27}选自以下：

H；

卤素；

以及任选地经取代的C_1-C_6烷基；

其中R^{28}选自以下：

H；

卤素(例如氯、氟)；

任选地经取代的烷氧基，例如任选地经取代的甲氧基(例如甲氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基、哌啶-4-基甲氧基)或任选地经取代的乙氧基(例如2-(二甲氨基)乙氧基、2-羟基乙氧基、1-苯基乙氧基、2-甲氧基乙氧基)；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的C_1-C_6烷基，例如任选地经取代的甲基；

任选地经取代的氨基，例如任选地经取代的C_1-C_6烷基氨基(例如甲基氨基、((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基、((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基、二甲氨基、任选地经取代的乙基氨基，例如2-吗啉代乙基氨基或2-(二甲氨基)乙基氨基或甲氧基乙基氨基，任选地经取代的甲基氨基，例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基氨基或(2-羟乙基)氨基，任选地经取代的丙基氨基，例如二甲氨基丙基氨基)；

任选地经取代的杂环烷基，例如任选地经取代的哌嗪(例如甲基哌嗪-1-基)；

任选地经取代的C_1-C_6烷基杂环烷基，例如任选地经取代的C_1-C_6烷基哌嗪(例如甲基哌嗪-1-基)；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

$-O-R^{34}$；以及

$-NR^{35}R^{36}$;

其中R^{29}为式$-(CHR^{32})n-A_5$的基团;或

R^{29}与来自A_4的部分CHR^{31}形成选自以下的任选地经取代的环:任选地经取代的芳基,例如任选地经取代的苯基(例如苯基或经例如氟基的卤素取代的苯基、经例如甲氧基的烷氧基取代的苯基)和任选地经取代的杂芳基,例如任选地经取代的1,3-二氢-1H-茚基(例如1-(二甲氨基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、2,3-二氢-1H-茚-1-基)或任选地经取代的6,7-二氢-5H-环戊并吡啶基(例如6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-5-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或任选地经取代的1,2,3,4-四氢萘基(例如1,2,3,4-四氢萘-1-基)或任选地经取代的2,3-二氢苯并呋喃基(例如2,3-二氢苯并呋喃-3-基、2,3-二氢-1H-茚-1-基)或任选地经取代的噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或任选地经取代的异噁唑基(例如5-甲基异噁唑-3-基)或任选地经取代的吡唑基(例如1-甲基-1H-吡唑-3-基)或任选地经取代的咪唑基(例如1-甲基-1H-咪唑-2-基);或

R^{29}与来自A_4的部分NR^{30}形成选自以下的任选地经取代的环:任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基,例如任选地经取代的异吲哚啉基(例如异吲哚啉-2-基、1H-吲哚-1-基);

其中n为0至4的整数(例如0、1、2、3或4);

其中R^{30}选自H和任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的甲基;

其中A_5为选自以下的任选地经取代的环:任选地经取代的芳基,例如任选地经取代的苯基(例如甲氧基苯基、氟苯基、氯苯基),任选地经取代的杂芳基,例如任选地经取代的吡啶(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或任选地经取代的吡唑基(例如1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基)或任选地经取代的噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或任选地经取代的咪唑基(例如1H-咪唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基)或任选地经取代的1,2,4-三唑基(例如1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)或任选地经取代的异噁唑基(例如1-环丙基异噁唑-3-基)或任选地经取代的噁二唑基(例如5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)或任选地经取代的嘧啶基(例如嘧啶基-2-基);

其中R^{31}选自以下:

H;

任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基(例如甲氧基甲基、3,3-二氟吡咯烷-1-基甲基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、羟甲基)或任选地经取代的乙基或任选地经取代的丙基(例如甲基、羟甲基、羟乙基、2-丙醇基、羟基异丙基);

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基甲基(例如二甲氨基甲基、甲氨基甲基);

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的吡咯烷C_1-C_6烷基(例如3,3-二氟吡咯烷-1-基甲基)或经取代的哌嗪C_1-C_6烷基(例如4-甲基哌嗪-1-基甲基)或杂环烷基乙基,例如任选地经取代的吗啉代C_1-C_6烷基(例如吗啉代甲基、吗啉代乙基)或任选地经取代的吡咯烷C_1-C_6烷基(例如吡咯烷甲基、吡咯烷乙基);

任选地经取代的氨基羰基(例如二甲氨基羰基)；

任选地经取代的C_2-C_8环烷基,例如任选地经取代的环丙基;以及

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如二甲氨基乙基)或任选地经取代的氨基甲基(例如二甲氨基甲基)；

其中R^{32}选自以下：

H；

任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基；

任选地经取代的氨基；

任选地经取代的C_1-C_6烷基氨基(例如二甲氨基)；以及

羟基;并且

其中对于每个重复单元(CHR^{32}),R^{32}基团独立地选择；

其中R^{33}选自以下：

H;

卤素(例如氟)；以及

任选地经取代的C1-C_6烷基,例如甲基；

其中R^{34}选自以下：

H;

任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基或任选地经取代的乙基(例如甲氧基乙基、2-(二甲氨基)乙基、羟乙基)；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的杂环烷基；

任选地经取代的C_2-C_8环烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的四氢吡喃C_1-C_6烷基(例如四氢-2H-吡喃-4-基)或任选地经取代的哌啶烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)；

任选地经取代的C_2-C_8环烷基C_1-C_6烷基；

任选地经取代的烷氧基；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如2-(二甲氨基)乙基)；

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;以及

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

其中R^{35}和R^{36}独立地选自：

H;

任选地经取代的C_1-C6烷基,例如任选地经取代的甲基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)或任选地经取代的乙基(例如2-甲氧基乙基)；

任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如二甲氨基乙基)或例如任选地经取代的氨基丙基(例如二甲氨基)丙基)；

任选地经取代的杂环烷基,例如任选地经取代的哌啶(例如1-甲基哌啶)；

任选地经取代的C_2-C_8环烷基；

任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基乙基,例如任选地经取代的吗啉代C_1-C_6烷基(例如2-吗啉代乙基)或任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的四氢呋喃C_1-C_6烷基(例如四氢-2H-吡喃-4-基甲基)或哌啶C_1-C_6烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)甲基或任选地经取代的咪唑基C_1-C_6烷基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)任选地经取代的C_2-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

任选地经取代的烷氧基;

任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的烷氧基乙基(例如2-甲氧基乙基);

任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;以及

任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基,例如杂芳基C_1-C_6烷基甲基,例如任选地经取代的咪唑基C_1-C_6烷基(例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基),任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基或任选地经取代的氨基丙基(例如2-(二甲氨基)乙基、2-(二甲氨基)丙基));以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式、药学上可接受的盐和药学上活性衍生物。

10.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂选自:

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

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

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

(R)-3-甲氧基-4-(2-吗啉代-1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;

10-苯甲基-2-(2-氯苯基)-2,3,8,9,10,11-六氢-1H-吡唑并[4',3':3,4]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-1,5(7H)-二酮;

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

(R)-4-(2-羟基-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;以及

(R)-4-(2-(二甲氨基)-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺。

11.根据权利要求8所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂选自:

5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

2,5-双(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺;

5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

5-(5-氯吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

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

5-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚；

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚；

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

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

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

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

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚；

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

4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基噻唑；

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

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇；

1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷；

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

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

2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

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

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

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

1-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷；

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

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

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

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷；

1-(4-(6-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷；

6-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；

2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇；

6-氯-2-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚；

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲

酸;

1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇;

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

N-(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺;

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

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

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

6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚;

6-氯-2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)硫代吗啉1,1-二氧化物;

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

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

3'-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-5'H-螺[氮杂环丁烷-3,7'-呋喃并[3,4-b]吡啶];

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)(氧杂环丁烷-3-基)甲醇;

6-氯-2-(6-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

6-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

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

4-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚

6-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

5-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

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

5-(5-环丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

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

4-(4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-基)吗啉;

5-(6-氯-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉-2-醇;

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

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

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

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

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

3-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚;

4-(2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

4-(2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

2-(吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

2,5-二(吡啶-3-基)-1H-吲哚;

2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1H-吲哚;

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚;

2-(3-氟吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

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

4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

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

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

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

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

7-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

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

1-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;以及

5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚。

12.根据权利要求1至3中任一项所述使用的NOX抑制剂,其中所述NOX抑制剂为2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲氨基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮。

13.一种组合产品,其包含:

(a)NOX抑制剂或其药学上可接受的盐,任选地其中所述NOX抑制剂如权利要求2至12中任一项所定义;以及

(b)ACE抑制剂或其药学上可接受的盐,和/或ARB或其药学上可接受的盐,

其用于治疗奥尔波特综合征。

14.根据权利要求13所述使用的组合产品,其包含药物制剂,所述药物制剂包含NOX抑制剂;ACE抑制剂和/或ARB;以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

15.根据权利要求13或权利要求14所述使用的组合产品,其中所述ACE抑制剂选自:雷米普利(ramipril)、贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)和群多普利(trandolapril)。

16.根据权利要求13至15中任一项所述使用的组合产品,其中所述组合产品包含:

(a)2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲氨基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮或其药学上可接受的盐;以及

(b)雷米普利或其药学上可接受的盐。

17.根据权利要求13或权利要求14所述使用的组合产品,其中所述ARB选自:阿齐沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、斯帕森坦(sparsentan)、依贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦(Olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)和缬沙坦(valsartan)。

18.根据权利要求13至17中任一项所述使用的组合产品,其包含含有以下组分的套件

试剂盒:

(A)药物制剂,其包含NOX抑制剂或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合,任选地其中所述NOX抑制剂根据权利要求2至12中任一项所定义;以及

(B)药物制剂,其包含ACE抑制剂或其药学上可接受的盐,和/或ARB或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合,

所述组分(A)和(B)各自以适用于与另一组分联合施用的形式提供。

19.一种套件试剂盒,其包含:

(I)根据权利要求18所定义的组分(A)和(B)中的一者;以及

(II)指示由所述组分与所述两种组分中的另一者联合使用的说明书。

20.一种治疗奥尔波特综合征的方法,所述方法包含向需要此治疗的患者施用根据权利要求1至12中任一项所定义的NOX抑制剂或其药学上可接受的盐。

21.根据权利要求1至12中任一项所定义的NOX抑制剂或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗奥尔波特综合征的药物。

用于治疗奥尔波特综合征的NOX抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及NOX抑制剂的新医药用途。特别地,本发明涉及此类抑制剂在治疗奥尔波特综合征(Alport syndrome)中的用途。此外,本发明涉及一种新颖药物组合物。

背景技术

[0002] 奥尔波特综合征是一种遗传性基底膜病症,引起肾小球肾病,进而引起肾衰竭。还可能出现进行性耳聋和眼部异常(Mochizuki等人Nat.Genet.1994,8,第77-82页;Colville等人Ophthalmic Genet.1997,18,第119-128页)。

[0003] 症状通常始于儿童期,并且所述病状的第一个迹象通常为尿液中存在血液(血尿)。肾病的其它症状可包括在尿液中有蛋白质(蛋白尿)。随时间推移,患病个人可能经历肿胀(水肿)、骨质疏松和关节疼痛(骨营养不良)。在未经治疗的情况下,患病个体将经历末期肾病。

[0004] 已报道奥尔波特综合征患者显示胶原蛋白IV基因突变(Mochizuki等人,见上文;Lemmink等人Hum.Mol.Genet.1994,3(8),第1269-1273页和Lemmink等人Hum.Mutat.1997,9(6),第477-99页;Gubler等人Kidney Int.1995,47,第1142-1147页)。大致85%的奥尔波特综合征病例是X连锁的并且与Col4a5基因突变有关。在无治疗的情况下,90%男性在40岁患有肾衰竭。女性患肾衰竭的频率较低并且速度较慢。约14%为由Col4a3和Col4a4基因突变引起的常染色体隐性形式,此为父母双方均携带异常基因并且父母均将异常基因遗传给孩子时的情况。异常基因的两个复本均为引起常染色体隐性类型的奥尔波特综合征所必需的。常染色体显性遗传很少(van der Loop等人,Kidney Int.2000,58(5),第1870-1875页)并且在父母一方患有疾病且将异常基因遗传给孩子时发生。

[0005] 奥尔波特综合征没有一种特定的治疗方法并且当前治疗的目的包括监测和控制疾病进展和治疗症状。为了尽可能保持肾健康,控制患者血压非常重要。研究表明ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂和抑制素可帮助减少蛋白尿和肾病进展。然而,慢性肾衰竭的治疗通常为必要的,其可包括饮食调整和液体限制。

[0006] 尽管治疗可减缓奥尔波特综合征中的肾病进展,但此病症无法治愈并且迄今为止尚无治疗显示完全阻止肾脏衰退。患有奥尔波特综合征的个体的肾脏衰退的进展速率变化很大。在许多患病个体中,肾功能最终恶化至需要透析或肾脏移植的程度。

[0007] 因此,存在对奥尔波特综合征的更有效治疗的实际临床需求,并且本发明人已出人意料地发现,在胶原蛋白IV型α3链(Col4a3)双基因敲除小鼠的奥尔波特综合征小鼠模型中,施用NOX抑制剂降低小鼠尿液中白蛋白与肌酸的比率。进一步研究还显示,在施用NOX抑制剂后,双基因敲除小鼠血浆中的血尿素氮(BUN)和胱抑素C水平降低。这些发现可使得NOX抑制剂可能用于治疗奥尔波特综合征。

[0008] 在本说明书中,对明显先前出版的文献的列举或论述未必应视为承认所述文献是目前先进技术的一部分或是公共常识。

发明内容

[0009] 医药用途

[0010] 根据本发明的第一方面,提供一种用于治疗奥尔波特综合征的NOX抑制剂或其药学上可接受的盐,其用途在下文中称为“本发明的用途”。

[0011] 依本文所使用,表述“NOX抑制剂”是指能够完全或部分抑制、阻断、减弱或干扰烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH),尤其烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)和/或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1(NOX1)的任何物质。所述术语可定义为影响酶的酶活性、细胞定位、蛋白质的稳定性和/或信使RNA或蛋白质的表达的化合物。优选地,NOX4/NOX1抑制剂应能够在使用仅表达NOX同工型NOX4/1蛋白(例如重组蛋白NOX4/1)的膜的无细胞检定中减少酶活性和活性氧(ROS)产生。因此,当提及NOX抑制剂时,术语“抑制剂”打算包括但不限于完全或部分抑制NOX4和/或NOX1活性的分子。

[0012] 用于本发明的NOX抑制剂为NOX4抑制剂、NOX4/1抑制剂或NOX1抑制剂,或其药学上可接受的盐。

[0013] 例如,NOX抑制剂可为吡唑并吡啶NOX4或NOX4/1抑制剂、吡唑啉二酮NOX4或NOX4/1抑制剂、酰胺噻唑NOX1或NOX4/1抑制剂或吲哚NOX4/1抑制剂,或其药学上可接受的盐。替代地,NOX抑制剂可为2,5-二取代苯并噁唑或苯并噻唑NOX4抑制剂,或其药学上可接受的盐。

[0014] NOX4/1抑制剂对NOX4和/或NOX1具有选择性,并且因此与其它NOX蛋白例如NOX2和/或NOX3/5相比,对NOX4和/或NOX1具有主要NOX抑制活性。根据一特定实施例,NOX4/1抑制剂对NOX4/1具有比对其它NOX蛋白更高的主要NOX抑制活性。例如,NOX4/1抑制剂包括小分子、肽、肽模拟物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白质、核酸衍生聚合物(例如DNA和RNA适体、siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有NOX4/1拮抗活性的融合蛋白、抗体拮抗剂,例如中和抗NOX4/1抗体,或驱动此类NOX4/1拮抗剂的表达的基因疗法载体。

[0015] 特别地,NOX4/1抑制剂是在功能性ROS生产检定中呈现小于5微摩尔的抑制常数Ki的试剂,例如Gaggini等人Bioorg.Med.Chem.2011,19(23),第6989-6999页中描述的那些。例如,NOX4/1抑制剂是在使用仅表达NOX同工型NOX4或NOX1蛋白,例如重组蛋白NOX4或NOX1的膜的无细胞检定中以约小于1μM的范围,例如在约30至300nM之间抑制ROS产生的试剂。术语“siRNA”是指小干扰RNA,其为能够减弱或沉默来自靶基因的靶向mRNA的双链RNA(约19至23个核苷酸)。人造siRNA可化学合成为寡核苷酸或克隆至质粒或病毒载体(腺病毒、反转录病毒或慢病毒)作为短发夹RNA以在任何类型的细胞中产生瞬时或稳定转染(Martin等人Ann.Rev.Genomics Hum.Genet.2007,8,第81-108页;Huang等人Expert.Opin.Ther.Targets 2008,12(5),第637-645页)。

[0016] 除非另外规定,否则相关NOX抑制剂及其药学上可接受的盐在本文中可称为“本发明的化合物”,并且特定化合物概述于下文具有相同标题的部分中。

[0017] 在本发明的范围内提及的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可通过常规方式形成,例如通过使本发明的化合物的游离酸或游离碱形式与一种或多种适当酸或碱的等效物任选地在溶剂中或在所述盐不可溶的介质中反应,随后使用标准技术(例如在减压下、通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可通过例如使用适合的离子交换树脂使呈盐的形式的本发明化合物的抗衡离子与另一抗衡离子交换来制备。

[0018] 可提及的酸加成盐包括羧酸盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、异丁酸

盐、庚酸盐、癸酸盐、辛酸盐、硬脂酸盐、丙烯酸盐、己酸盐、丙炔酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、α-羟基丁酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯乙酸盐、杏仁酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、水杨酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、肉桂酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、羟基顺丁烯二酸盐、马尿酸盐、邻苯二甲酸盐或对苯二甲酸盐)、卤盐(例如氯化物、溴化物或碘化物盐)、磺酸盐(例如苯磺酸盐、甲基苯磺酸盐、溴苯磺酸盐或氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、羟基乙磺酸盐、1-或2-萘磺酸盐或1,5-萘二磺酸盐)或硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐或硝酸盐等。

[0019] 可提及的碱加成盐包括由碱金属(例如Na和K盐)、碱土金属(例如Mg和Ca盐)、有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺和赖氨酸)和无机碱(例如氨和氢氧化铝)形成的盐。更特别地,可提及的碱加成盐包括Mg盐、Ca盐,以及最特别地,包括K盐和Na盐。

[0020] 可提及的特定药学上可接受的盐包括碱加成盐,例如用碱金属(例如用Na或K形成的盐)形成的那些碱加成盐;以及酸加成盐,例如卤盐(例如氯化物、溴化物或碘化物盐)和磺酸盐(例如苯磺酸盐、甲基苯磺酸盐、溴苯磺酸盐或氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、羟基乙磺酸盐、1-或2-萘磺酸盐或1,5-萘二磺酸盐)。

[0021] 在本发明的一替代方面中,提供一种治疗奥尔波特综合征的方法,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的NOX抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0022] 在本发明的另一方面中,提供NOX抑制剂或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗奥尔波特综合征的药剂。

[0023] 除非另外指明,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域中的一般技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0024] 除非上下文另外指示,否则关于本发明的给定方面所描述的特定特征和实施例应视为已与本发明的方面的任何和所有其它特定特征和实施例组合公开。

[0025] 在此指示本发明的化合物用于治疗奥尔波特综合征。所属领域的技术人员应理解,本文对病状的治疗(或类似于“治疗”所述病状)的提及在医学领域中采用其标准含义。特别地,术语可指实现一种或多种与病状相关的临床症状的严重程度降低。

[0026] 尽管术语治疗在本文中也可指特定病状的“预防”(并且类似地,指所述病状的“预防”或“防治”),其都也采用其在所属领域中的正常含义(即实现降低患有相关病状或与相关病状相关的症状的可能性),但本发明的化合物优选指示用于治疗性治疗奥尔波特综合征。

[0027] 依本文所使用,术语“有效量”将指对所治疗的受试者赋予期望治疗效果的化合物的量(即依本文所描述的期望治疗)。效果可为客观的(即,可通过某种测试或标记测量)或主观的(即,受试者给出效果的指示和/或感觉到效果)。

[0028] 依本文所使用,提及“患者”将是指将治疗的活的受试者,包括哺乳动物(尤其人类)患者,并且因此“患者”也可称为“受试者”,并且反之亦然。提及“患者”(并且因此也提及“受试者”)也应视为是指不显示相关病状的症状的个体。

[0029] 在本发明的一优选方面中,NOX抑制剂与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或其药学

上可接受的盐组合使用。本发明人已出人意料地发现,在胶原蛋白IV型α3链(Col4a3)双基因敲除小鼠的奥尔波特综合征小鼠模型中,组合施用NOX抑制剂与ACE抑制剂更有效地降低小鼠尿液中白蛋白与肌酸的比率,其中一些研究指出存在协同效应。换言之,施用单独NOX抑制剂和单独ACE抑制剂降低小鼠尿液中白蛋白与肌酸的比率,但组合施用这些对降低白蛋白与肌酸的比率具有大于相加的效果。此外,当观察小鼠中白蛋白与尿液水平时,结果支持以下假设:与彼此分开施用抑制剂相比,NOX抑制剂与ACE抑制剂的组合在维持正常肾功能方面显示长期效果。

[0030] 依本文所使用,表述“ACE抑制剂”是指能够完全或部分抑制、阻断、减弱或干扰血管紧张素转化酶(ACE)的任何物质。所述术语还可定义为影响酶的酶活性、细胞定位、蛋白质的稳定性、信使RNA或蛋白质的表达的化合物。

[0031] 优选地,ACE抑制剂应能够降低酶活性并且尤其是其将血管紧张素I转化为血管紧张素II的能力。因此,当提及ACE抑制剂时,术语“抑制剂”打算包括但不限于完全或部分抑制ACE活性的分子。

[0032] 与其它ACE蛋白质相比,ACE抑制剂具有针对ACE的主要ACE抑制活性组分。例如,ACE抑制剂包括小分子、肽、肽模拟物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白质、核酸衍生聚合物(例如DNA和RNA适体、siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有ACE拮抗活性的融合蛋白、抗体拮抗剂,例如中和抗ACE抗体,或驱动此类ACE拮抗剂的表达的基因疗法载体。

[0033] 与NOX抑制剂组合使用的特定ACE抑制剂包括雷米普利(ramipril)、贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)和群多普利(trandolapril)。优选地,与NOX抑制剂组合使用的ACE抑制剂为雷米普利。

[0034] 在本发明的另一方面中,NOX抑制剂与血管紧张素-受体阻断剂(ARB)或其药学上可接受的盐组合使用。

[0035] 在本发明的另一方面中,NOX抑制剂与ARB或其药学上可接受的盐和ACE抑制剂或其药学上可接受的盐组合使用。

[0036] 依本文所使用,表述“血管紧张素-受体阻断剂(ARB)”是指能够完全或部分抑制、阻断、减弱或干扰血管紧张素II受体1型(AT_1)的任何物质。所述术语可定义为影响激素的活性、细胞定位、蛋白质的稳定性和/或信使RNA或蛋白质的表达的化合物。

[0037] 优选地,ARB应能够阻断血管紧张素II AT_1的激活,以引起患者的血管扩张,减少患者的血管加压素分泌,和/或减少醛固酮的产生和分泌。因此,术语“阻断剂”打算包括但不限于完全或部分抑制血管紧张素II受体1型的活性的分子。

[0038] 与其它血管紧张素II受体1型蛋白相比,血管紧张素-受体阻断剂对血管紧张素II受体1型具有主要血管紧张素II受体1型抑制活性。例如,血管紧张素-受体阻断剂包括小分子、肽、肽模拟物、嵌合蛋白、天然或非天然蛋白质、核酸衍生聚合物(例如DNA和RNA适体、siRNA、shRNA、PNA或LNA)、具有血管紧张素II受体1型拮抗活性的融合蛋白、例如中和抗血管紧张素II受体1型抗体的抗体拮抗剂,或驱动此类血管紧张素II受体1型拮抗剂的表达的基因疗法载体。

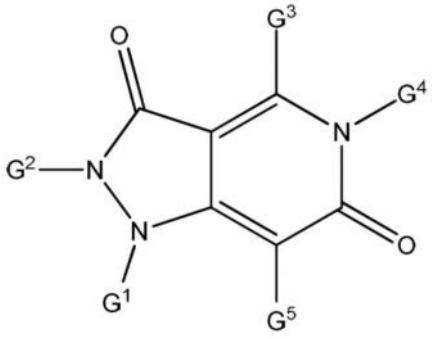
[0039] 与NOX抑制剂组合使用的特定血管紧张素-受体阻断剂包括阿齐沙坦

(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、依贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦(Olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)和缬沙坦(valsartan)。

[0040] 本发明的化合物

[0041] 根据式(I)的化合物

[0042] 可包括于本发明用途中的特定NOX抑制剂包括根据式(I)的NOX抑制剂:

[0043] 

(I)

[0044] 其中:

[0045] G^1选自由以下组成的组:

[0046] H;

[0047] 任选地经取代的烷基,例如氨基羰基烷基(例如,苯基乙酰胺);

[0048] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

[0049] 任选地经取代的杂环烷基烷基;

[0050] 芳基烷基,例如苯基烷基,例如苯基甲基或3-甲基苯基甲基;

[0051] 经取代的芳基烷基,例如经取代的苯基烷基,例如经取代的苯基甲基(例如4-氟苯甲基、2-氯苯甲基、4-氯苯甲基、4-甲基苯甲基或4-溴苯甲基);

[0052] 杂芳基烷基;以及

[0053] 经取代的杂芳基烷基,例如经取代的吡啶烷基,例如吡啶-2-基甲基;

[0054] G^2选自由以下组成的组:

[0055] H;

[0056] 任选地经取代的烷基;

[0057] 任选地经取代的烯基;

[0058] 任选地经取代的炔基;

[0059] 任选地经取代的芳基,例如苯基(例如4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、2,5-二氟苯基或2-甲氧基苯基);

[0060] 任选地经取代的烷基芳基;

[0061] 任选地经取代的芳基烷基;

[0062] 杂芳基,例如苯并噻唑基或吡啶基;

[0063] 经取代的杂芳基,例如经取代的苯并噻唑基(例如1,3-苯并噻唑-2-基)或经取代的吡啶基(例如吡啶-2-基);

[0064] 任选地经取代的烷基杂芳基;

[0065] 任选地经取代的杂芳基烷基;

[0066] 任选地经取代的烯基芳基;

[0067] 任选地经取代的芳基烯基;

[0068] 任选地经取代的烯基杂芳基;

[0069] 任选地经取代的杂芳基烯基;

[0070] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

[0071] 任选地经取代的杂环烷基;

[0072] 任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

[0073] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

[0074] 任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

[0075] 任选地经取代的杂环烷基烷基;

[0076] G^3选自由以下组成的组:

[0077] H;

[0078] 任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的甲基或任选地经取代的乙基;

[0079] 任选地经取代的烯基;

[0080] 任选地经取代的炔基;

[0081] 任选地经取代的芳基,例如任选地经取代的苯基;

[0082] 任选地经取代的烷基芳基;

[0083] 任选地经取代的芳基烷基;

[0084] 任选地经取代的杂芳基;

[0085] 任选地经取代的烷基杂芳基;

[0086] 任选地经取代的杂芳基烷基;

[0087] 任选地经取代的烯基芳基;

[0088] 任选地经取代的芳基烯基;

[0089] 任选地经取代的烯基杂芳基;

[0090] 任选地经取代的杂芳基烯基;

[0091] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

[0092] 任选地经取代的杂环烷基;

[0093] 任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

[0094] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

[0095] 任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

[0096] 任选地经取代的杂环烷基烷基;

[0097] G^4选自由以下组成的组:

[0098] H;

[0099] 任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的戊基(例如异戊基);

[0100] 任选地经取代的杂烷基;

[0101] 任选地经取代的烷氧基,例如任选地经取代的甲氧基;(例如2-甲氧基乙基);

[0102] 任选地经取代的烯基;

[0103] 任选地经取代的炔基;

[0104] 任选地经取代的芳基;

[0105] 任选地经取代的烷基芳基;

[0106] 芳基烷基,例如苯甲基或苯基乙基(例如2-苯基乙基);

[0107] 经取代的芳基烷基,例如经取代的苯甲基(例如苯甲酸甲基)或经取代的苯基乙基(例如4-甲氧基苯基乙基);

[0108] 任选地经取代的杂芳基;

[0109] 任选地经取代的烷基杂芳基;

[0110] 任选地经取代的杂芳基烷基,例如任选地经取代的噻吩基烷基(例如任选地经取代的噻吩基甲基,例如噻吩-2-基甲基)、任选地经取代的咪唑基烷基(例如任选地经取代的咪唑基乙基,例如咪唑-4-基乙基)、任选地经取代的吲哚基烷基(例如任选地经取代的吲哚基乙基,例如吲哚-3-基乙基)、任选地经取代的呋喃基烷基(例如任选地经取代的呋喃基甲基,例如呋喃-2-基甲基)、任选地经取代的苯并间二氧杂环戊烯基烷基(例如任选地经取代的苯并间二氧杂环戊烯基甲基,例如1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)或任选地经取代的吡啶基甲基(例如吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基);

[0111] 任选地经取代的烯基芳基;

[0112] 任选地经取代的芳基烯基;

[0113] 任选地经取代的烯基杂芳基;

[0114] 任选地经取代的杂芳基烯基;

[0115] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

[0116] 杂环烷基,例如吗啉基(例如,5-吗啉-4-基)、哌嗪基(例如,4-甲基哌嗪基)或哌啶基(例如,4-甲基苯甲基)哌啶-4-基);

[0117] 经取代的杂环烷基,例如经取代的吗啉基(例如5-吗啉-4-基)、经取代的哌嗪基(例如4-甲基哌嗪基)或经取代的哌啶基(例如4-甲基苯甲基)哌啶-4-基);

[0118] 任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

[0119] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

[0120] 任选地经取代的烷基杂环烷基;

[0121] 杂环烷基烷基,例如吗啉基烷基(例如吗啉基乙基或吗啉基丙基,尤其2-吗啉-4-基-乙基或3-(吗啉-4-基)丙基),哌嗪基烷基(例如哌嗪基乙基,例如2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基或2-(4-己酰基哌嗪-1-基)乙基),或吡咯烷基烷基(例如吡咯烷基丙基,例如3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基),或四氢呋喃基烷基(例如四氢呋喃基甲基,例如四氢呋喃-2-基甲基);以及

[0122] 经取代的杂环烷基烷基,例如经取代的吗啉基烷基(例如经取代的吗啉基乙基或经取代的吗啉基丙基,尤其经取代的2-吗啉-4-基-乙基或经取代的3-(吗啉-4-基)丙基),经取代的哌嗪基烷基(例如经取代的哌嗪基乙基,例如经取代的2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基或经取代的2-(4-己酰基哌嗪-1-基)乙基),或经取代的吡咯烷基烷基(例如经取代的吡咯烷基丙基,例如经取代的3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基),或经取代的四氢呋喃基烷基(例如经取代的四氢呋喃基甲基,例如经取代的四氢呋喃-2-基甲基);

[0123] G^5选自由以下组成的组:

[0124] H;

[0125] 任选地经取代的烷基;

[0126] 任选地经取代的烯基;

[0127] 任选地经取代的炔基;

[0128] 任选地经取代的芳基;

[0129] 任选地经取代的烷基芳基;

[0130] 任选地经取代的芳基烷基;

[0131] 任选地经取代的杂芳基;

[0132] 任选地经取代的烷基杂芳基;

[0133] 任选地经取代的杂芳基烷基;

[0134] 任选地经取代的烯基芳基;

[0135] 任选地经取代的芳基烯基;

[0136] 任选地经取代的烯基杂芳基;

[0137] 任选地经取代的杂芳基烯基;

[0138] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基;

[0139] 任选地经取代的杂环烷基;

[0140] 任选地经取代的烷基C_3-C_8-环烷基;

[0141] 任选地经取代的C_3-C_8-环烷基烷基;

[0142] 任选地经取代的烷基杂环烷基;以及

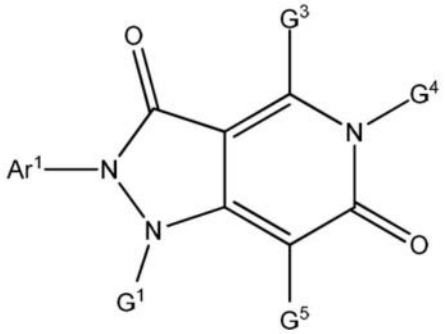
[0143] 任选地经取代的杂环烷基烷基;

[0144] 以及其药学上可接受的盐。

[0145] 根据式(II)的化合物

[0146] 可包括于本发明的用途中的其它NOX抑制剂包括根据式(II)的NOX抑制剂:

[0147]



(II)

[0148] 其中:

[0149] Ar^1选自由以下组成的列表:

[0150] 苯基;

[0151] 经例如氯的卤素取代的苯基(例如其中Ar^1为2-氯苯基);以及

[0152] 经例如甲氧基的烷氧基取代的苯基

[0153] G^1和G^5为H;

[0154] G^3选自由以下组成的列表:

[0155] 任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基;

[0156] 苯基;

[0157] 经卤素、氨基、烷基氨基或烷氧基取代的苯基,例如其中所述苯基为3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、5-氯-2-氟苯基、3-二甲氨基苯基、2-三-甲基氨基苯基、3-甲基氨基苯基、3-氨基苯基或4-甲氧基苯基;

[0158] G^4选自由以下组成的列表:

[0159] H;

[0160] C_1-C_6烷基,例如甲基,

[0161] 经取代的C_1-C_6烷基,例如经取代的甲基,任选地其中所述C_1-C_6烷基经烷氧基取代,例如其中所述经取代的C_1-C_6烷基是甲氧基乙基,例如2-甲氧基乙基;

[0162] 杂芳基C_1-C_6烷基,例如吡啶基C_1-C_6烷基(例如吡啶基甲基,尤其吡啶基-2-基甲基、吡啶基-3-基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基甲基、2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或吡嗪基C_1-C_6烷基,例如吡嗪基-2-基甲基;

[0163] 经取代的杂芳基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡啶基C_1-C_6烷基(例如经取代的吡啶基甲基,尤其经取代的吡啶基-2-基甲基、经取代的吡啶基-3-基甲基、经取代的6-甲氧基吡啶-3-基甲基、经取代的2-甲氧基吡啶-4-基甲基)或经取代的吡嗪基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡嗪基-2-基甲基;

[0164] 烷氧基C_1-C_6烷基,例如甲氧基乙基(例如2-甲氧基乙基);以及

[0165] 经取代的C_1-C_6烷基,例如经取代的甲氧基乙基(例如经取代的2-甲氧基乙基)

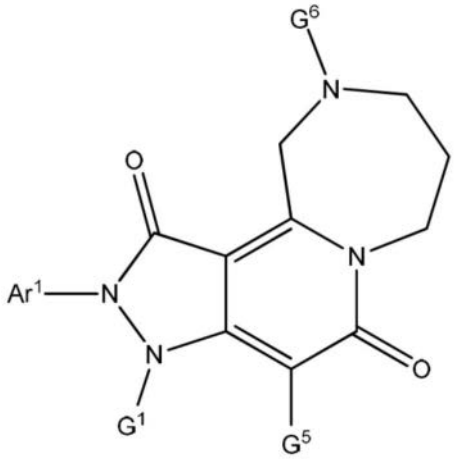
[0166] 或G^3和G^4一起形成任选地经取代的包含两个氮原子的7元杂环烷基环,并且其中所述两个氮经由任选地经取代的C_1-C_3烷基部分连接,

[0167] 以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐。

[0168] 根据式(III)的化合物

[0169] 可包括于本发明的用途中的其它NOX抑制剂包括根据式(III)的NOX抑制剂:

[0170]



(III)

[0171] 其中:

[0172] Ar^1、G^1和G^5依上文关于化合物(I)或化合物(II)所定义;

[0173] G^6选自由以下组成的组:

[0174] C_1-C_6烷基;

[0175] 经取代的C_1-C_6烷基;

[0176] 芳基C_1-C_6烷基,例如苯甲基;

[0177] 经取代的芳基C_1-C_6烷基,例如经取代的苯基C_1-C_6烷基,例如2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯甲基;

[0178] 杂芳基C_1-C_6烷基,例如吡啶基C_1-C_6烷基,例如吡啶基甲基(例如吡啶基-2-基甲基或吡啶基-3-基甲基)或呋喃基C_1-C_6烷基,例如呋喃基甲基(例如呋喃-3-基甲基);

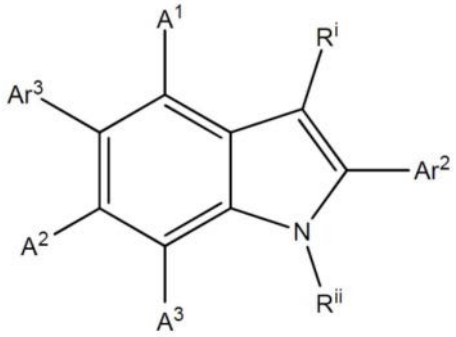
[0179] 经取代的杂芳基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡啶基C_1-C_6烷基,例如经取代的吡啶基甲基(例如经取代的吡啶基-2-基甲基或经取代的吡啶基-3-基甲基)或经取代的呋喃基C_1-C_6烷基,例如经取代的呋喃基甲基(例如经取代的呋喃-3-基甲基);

[0180] 以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐和/或衍生物。

[0181] 根据式(IV)的化合物

[0182] 可包括于本发明的用途中的替代性NOX抑制剂包括根据式(IV)的NOX抑制剂:

[0183]



(IV)

[0184] 其中:

[0185] A^1、A^2和A^3独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0186] 卤素;

[0187] CN;

[0188] CF_3;

[0189] CHF_2;

[0190] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0191] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0192] 任选地经取代的杂烷基;

[0193] 任选地经取代的杂环烷基;

[0194] 任选地经取代的烷氧基;

[0195] 任选地经取代的氨基;

[0196] 任选地经取代的羧基;以及

[0197] 任选地经取代的烷氧基羰基;并且R^i选自由以下组成的组:

[0198] 氢;

[0199] 卤素;

[0200] CN;

[0201] CF_3;

[0202] CHF_2；

[0203] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0204] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

[0205] 任选地经取代的杂烷基；

[0206] 任选地经取代的杂环烷基；以及

[0207] 任选地经取代的羧基；

[0208] R^{ii}选自由以下组成的列表：

[0209] 氢；

[0210] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0211] C_3-C_8环烷基；

[0212] 任选地经取代的卤基C_1-C_6烷基；

[0213] 任选地经取代的卤基C_3-C_8环烷基；

[0214] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基；

[0215] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

[0216] 任选地经取代的杂烷基；

[0217] 任选地经取代的杂环烷基；

[0218] 经取代的杂环烷基；

[0219] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基；

[0220] 任选地经取代的羟基C_1-C_6烷基；

[0221] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0222] 任选地经取代的烷氧基羰基C_1-C_6烷基；任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

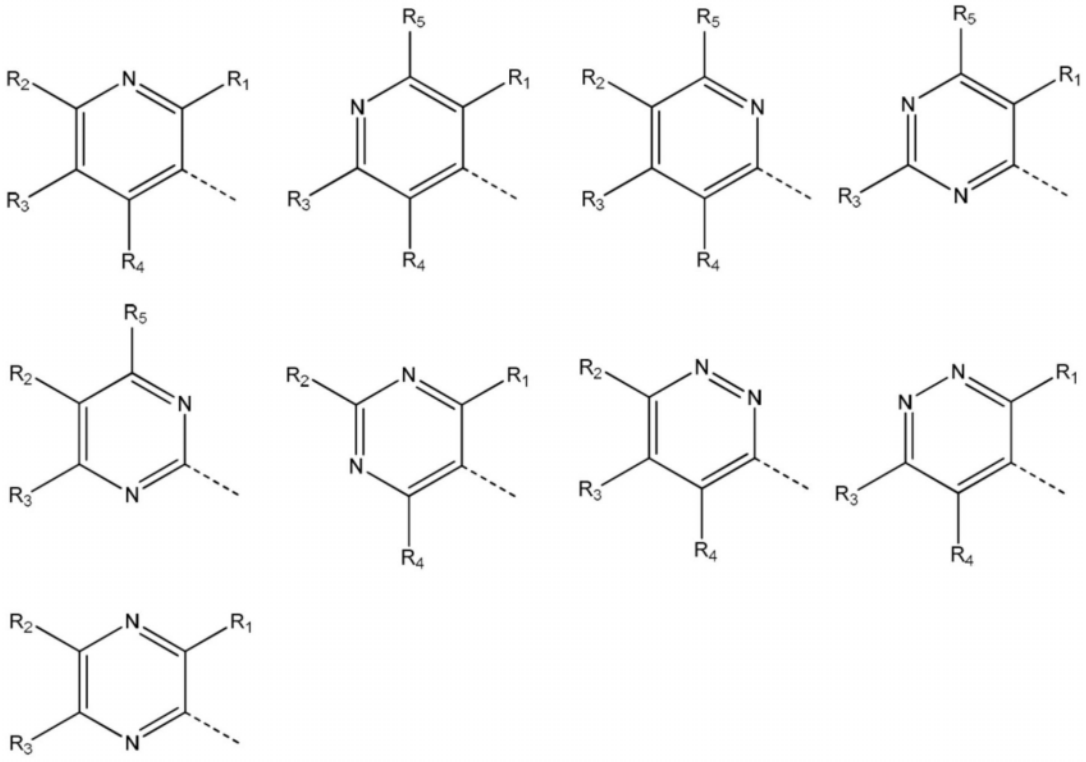
[0223] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基；

[0224] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基；

[0225] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

[0226] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；以及任选地经取代的卤基C_3-C_8环烷基；

[0227] Ar^3选自：

[0228] 

;

[0229] R^1和R^4独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0230] 卤素;

[0231] CN;

[0232] CF_3;

[0233] CHF_2;

[0234] NH_2;

[0235] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0236] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0237] 烷氧基;

[0238] 氨基;

[0239] 任选地经取代的杂环烷基;

[0240] 羧基;

[0241] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0242] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0243] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0244] 任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;以及任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0245] R^2选自由以下组成的列表:

[0246] 氢;

[0247] 卤素;

[0248] CF_3;

[0249] CHF_2;

[0250] NH_2；

[0251] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0252] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

[0253] 任选地经取代的烷氧基；

[0254] 氨基；

[0255] 任选地经取代的杂环烷基；

[0256] 羧基；

[0257] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0258] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

[0259] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

[0260] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

[0261] 任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基；任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基；以及任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

[0262] R^3选自由以下组成的列表：

[0263] 氢；

[0264] 卤素；

[0265] CF_3；

[0266] CHF_2；

[0267] NH_2；

[0268] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0269] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

[0270] 任选地经取代的烷氧基；

[0271] 氨基；

[0272] 任选地经取代的杂环烷基；

[0273] 羧基；

[0274] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0275] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

[0276] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

[0277] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

[0278] 任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基；

[0279] 任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基；以及

[0280] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

[0281] R^5选自由以下组成的组：

[0282] 氢；

[0283] 卤素；

[0284] CF_3；

[0285] CHF_2；

[0286] NH_2；

[0287] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0288] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0289] 任选地经取代的烷氧基;

[0290] 氨基;

[0291] 任选地经取代的杂环烷基;

[0292] 羧基;

[0293] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0294] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0295] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0296] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

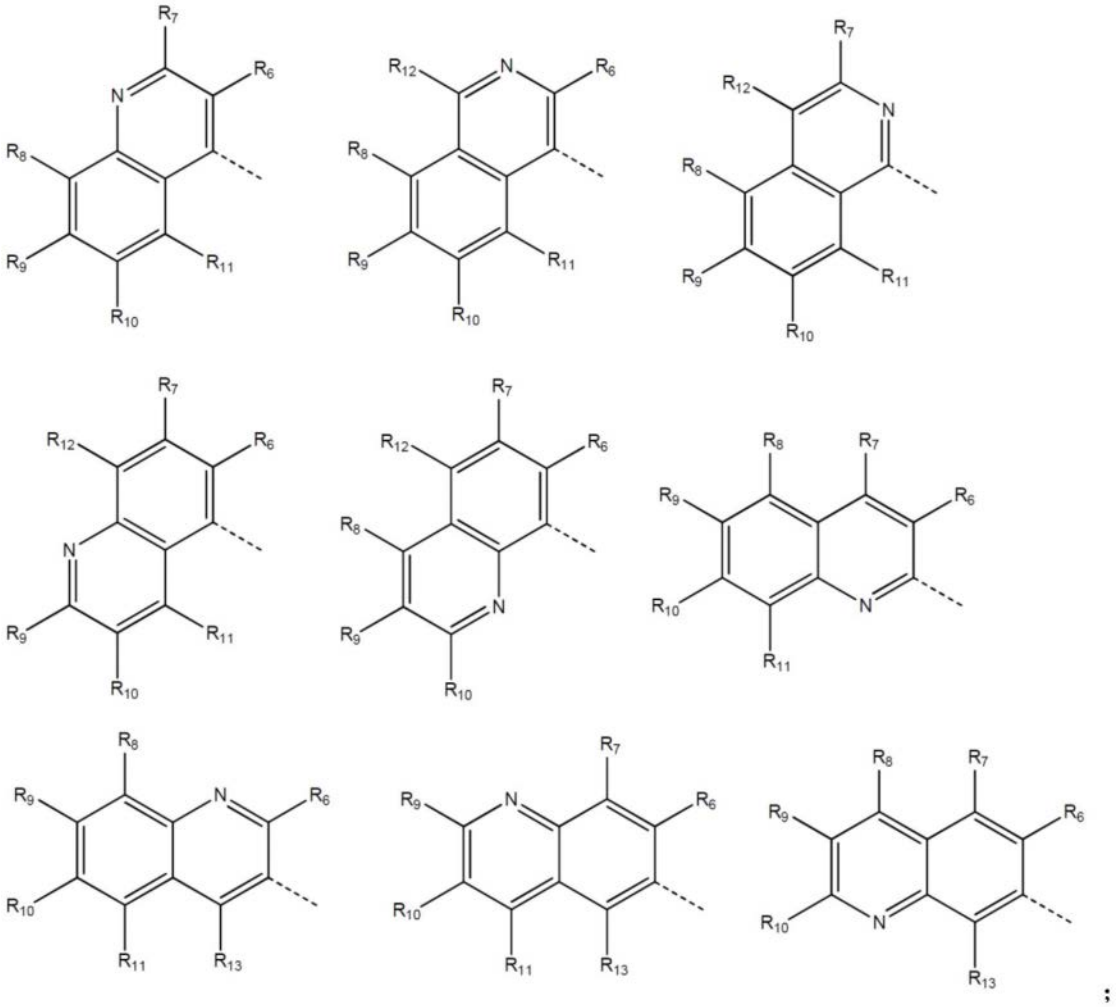
[0297] 任选地经取代的氨基杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0298] 任选地经取代的C_3-C_8羧基环烷基;以及

[0299] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基,

[0300] 其中当R^1、R^2、R^3和R^4中的一者不为H时,此基团中的另一者为H或R^1、R^2、R^3、R^4和R^5中的任一者可连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;

[0301] Ar^3还选自任选地经取代的双环杂芳基,尤其选自由以下组成的组:

[0302] 

;

[0303] 其中R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}和R^{13}各自独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0304] 卤素;

[0305] 羟基;

[0306] CN;

[0307] CF_3;

[0308] CHF_2;

[0309] NH_2;

[0310] 烷氧基;

[0311] 氨基;

[0312] 羧基;

[0313] 氨基羰基;

[0314] 烷氧基羰基;

[0315] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0316] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0317] 任选地经取代的卤基烷基;

[0318] 任选地经取代的杂烷基;

[0319] 任选地经取代的杂环烷基;

[0320] 任选地经取代的芳基;

[0321] 任选地经取代的杂芳基;

[0322] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0323] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0324] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0325] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0326] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0327] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

[0328] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0329] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

[0330] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

[0331] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0332] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0333] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

[0334] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;酰氨基;

[0335] 脲基;

[0336] 磺酰基;以及

[0337] 磺酰基氨基;

[0338] R^{14}选自由以下组成的列表:

[0339] 氢;

[0340] 氨基羰基;

[0341] 烷氧基羰基;

[0342] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0343] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0344] 任选地经取代的卤基烷基;

[0345] 任选地经取代的杂烷基;

[0346] 任选地经取代的杂环烷基;

[0347] 任选地经取代的芳基;

[0348] 任选地经取代的杂芳基;

[0349] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0350] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0351] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0352] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0353] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,

[0354] 羧基C_1-C_6烷基;

[0355] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0356] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;芳基C_3-C_8环烷基;

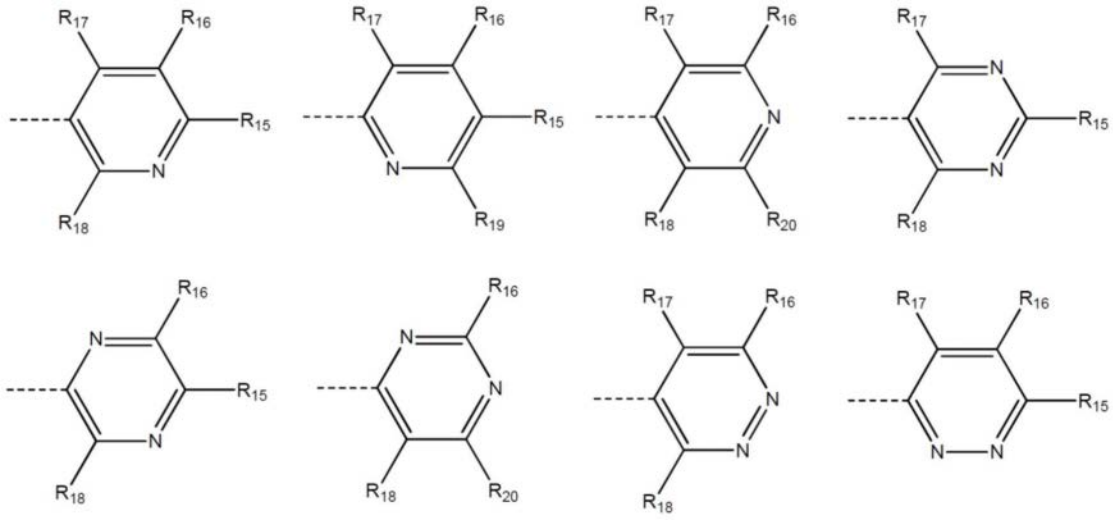
[0357] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

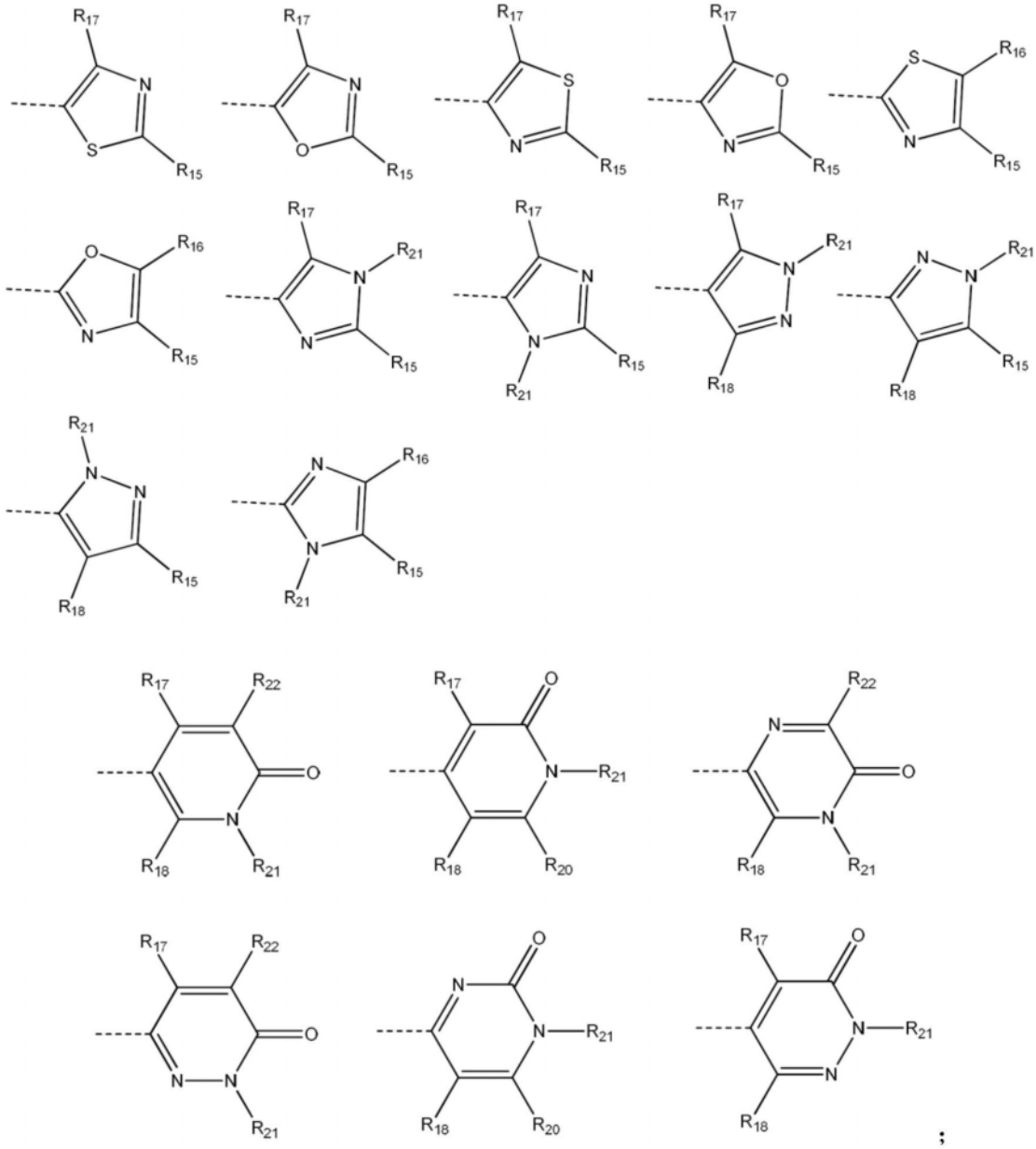
[0358] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0359] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0360] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基,以及任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;Ar^2选自以下基团:

[0361]



[0362] 

[0363] 其中R^{15}、R^{16}和R^{19}独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0364] 卤素;

[0365] 羟基;

[0366] CN;

[0367] CF_3;

[0368] CHF_2;

[0369] NH_2;

[0370] 烷氧基;

[0371] 氨基;

[0372] 羧基;

[0373] 氨基羰基;

[0374] 烷氧基羰基;

[0375] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0376] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0377] 任选地经取代的烯基;

[0378] 炔基;

[0379] 任选地经取代的卤烷基;

[0380] 任选地经取代的杂烷基;

[0381] 任选地经取代的杂环烷基;

[0382] 任选地经取代的芳基;

[0383] 任选地经取代的杂芳基;

[0384] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0385] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0386] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0387] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0388] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0389] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0390] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

[0391] 氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0392] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

[0393] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

[0394] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

[0395] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0396] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0397] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

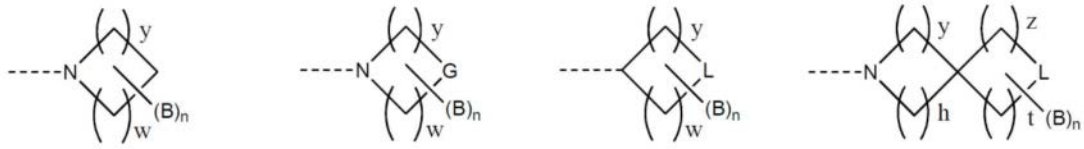
[0398] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;

[0399] 酰氨基;

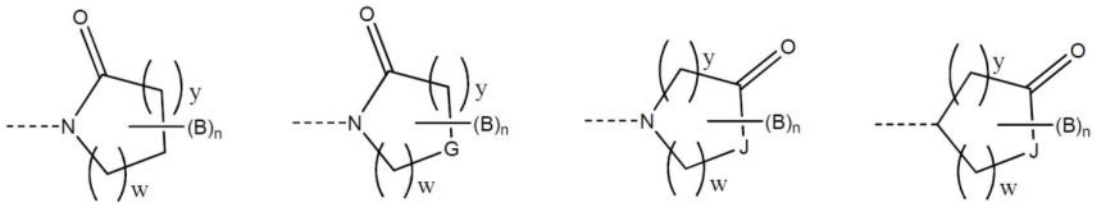
[0400] 脲基;以及

[0401] 磺酰基;或

[0402] 其中R^{15}、R^{16}和R^{19}还可独立地选自以下基团:



[0403]



;

[0404] 其中y、w、z和t独立地为:1至3范围内的整数;

[0405] 其中h为:0至3范围内的整数;

[0406] 其中n为:0至4范围内的整数;

[0407] 其中G选自由以下组成的列表:N-R^{23};

[0408] O;

[0409] S;以及

[0410] SO_2;

[0411] 其中J选自由以下组成的列表:C(B)n;以及

[0412] N-R^{23};

[0413] 其中L选自由以下组成的列表:C-(B)n;

[0414] N-R^{23};

[0415] O;

[0416] S;以及

[0417] SO_2;

[0418] 其中R^{23}选自由以下组成的列表:

[0419] 氢;

[0420] 氨基羰基;

[0421] 烷氧基羰基;

[0422] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0423] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0424] 任选地经取代的卤基烷基;

[0425] 任选地经取代的杂烷基;

[0426] 任选地经取代的杂环烷基;

[0427] 任选地经取代的芳基;

[0428] 任选地经取代的杂芳基;

[0429] C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0430] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0431] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0432] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0433] 烷氧基C_1-C_6烷基;

[0434] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0435] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

[0436] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0437] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

[0438] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

[0439] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

[0440] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0441] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0442] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

[0443] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;以及氨基磺酰基;

[0444] 其中B选自由以下组成的组:

[0445] 氢;

[0446] 卤素;

[0447] 羟基;

[0448] CN;

[0449] CF_3;

[0450] CHF_2;

[0451] NH_2;

[0452] 烷氧基;

[0453] 氨基;

[0454] 羧基;

[0455] 氨基羰基;

[0456] 烷氧基羰基;

[0457] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0458] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0459] 任选地经取代的卤基烷基;

[0460] 任选地经取代的杂烷基;

[0461] 任选地经取代的杂环烷基;

[0462] 任选地经取代的芳基;

[0463] 任选地经取代的杂芳基;

[0464] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0465] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0466] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0467] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0468] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0469] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

[0470] 氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0471] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

[0472] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

[0473] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0474] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0475] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

[0476] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;酰氨基;

[0477] 脲基;

[0478] 磺酰基;以及

[0479] 磺酰基氨基;

[0480] 其中R^{17}和R^{18}独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0481] 卤素;

[0482] CN;

[0483] CF_3;

[0484] CHF_2;

[0485] 烷氧基;

[0486] 氨基;

[0487] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0488] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0489] 任选地经取代的卤基烷基;

[0490] 任选地经取代的杂烷基;

[0491] 任选地经取代的杂环烷基;

[0492] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0493] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0494] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0495] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0496] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

[0497] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0498] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0499] 酰氨基;

[0500] 脲基;

[0501] 磺酰基;

[0502] 氨基磺酰基;以及

[0503] 磺酰基氨基;

[0504] 其中R^{20}和R^{22}独立地选自由以下组成的列表:氢;

[0505] 卤素;

[0506] CN;

[0507] CF_3;

[0508] CHF_2;

[0509] 烷氧基;

[0510] 氨基;

[0511] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0512] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0513] 任选地经取代的卤烷基;

[0514] 任选地经取代的杂烷基;

[0515] 任选地经取代的杂环烷基;

[0516] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0517] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0518] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0519] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0520] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

[0521] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0522] 以及任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

[0523] 其中R^{21}选自由以下组成的列表：

[0524] 氢；

[0525] 氨基羰基；

[0526] 烷氧基羰基；

[0527] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0528] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

[0529] 任选地经取代的卤基烷基；

[0530] 任选地经取代的杂烷基；

[0531] 杂环烷基；

[0532] 任选地经取代的芳基；

[0533] 任选地经取代的杂芳基；

[0534] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基；

[0535] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基芳基C_1-C_6烷基；任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

[0536] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0537] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

[0538] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基；

[0539] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

[0540] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基；

[0541] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基；

[0542] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基；

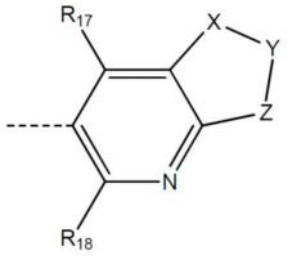
[0543] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

[0544] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

[0545] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基；以及

[0546] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基；

[0547] 其中R^{15}和R^{16}可连接在一起以形成具有下式的任选地经取代的双环杂芳基：

[0548] 

，

[0549] 其中X、Y和Z各自独立地选自由以下组成的列表：

[0550] C($R^{24}R^{25}$)；

[0551] CH_2C($R^{24}R^{25}$)；

[0552] C(=O)；

[0553] O；以及

[0554] N-R^{26}；

[0555] 其中R^{24}和R^{25}各自独立地选自由以下组成的列表：

[0556] 氢；

[0557] 卤素；

[0558] 羟基；

[0559] CN；

[0560] CF_3；

[0561] CHF_2；

[0562] NH_2；

[0563] 烷氧基；

[0564] 氨基；

[0565] 羧基；

[0566] 氨基羰基；

[0567] 烷氧基羰基；

[0568] 任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0569] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基；

[0570] 任选地经取代的卤基烷基；

[0571] 任选地经取代的杂烷基；

[0572] 任选地经取代的杂环烷基；

[0573] 任选地经取代的芳基；

[0574] 任选地经取代的杂芳基；

[0575] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基；

[0576] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基；

[0577] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基；

[0578] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基；

[0579] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0580] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

[0581] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基；

[0582] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基；

[0583] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基；

[0584] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基；

[0585] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基；

[0586] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基；

[0587] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基；

[0588] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基；

[0589] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基；

[0590] 酰氨基；

[0591] 脲基；

[0592] 磺酰基；以及

[0593] 磺酰基氨基；

[0594] 其中R^{24}和R^{25}可连接在一起以形成任选地经取代的C_3-C_8环烷基或任选地经取代的

杂环烷基;

[0595] 其中R^{26}选自由以下组成的组:

[0596] 氢;

[0597] 氨基羰基;

[0598] 烷氧基羰基;

[0599] 任选地经取代的C_1-C_6烷基;

[0600] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基;

[0601] 任选地经取代的卤基烷基;

[0602] 任选地经取代的杂烷基;

[0603] 任选地经取代的杂环烷基;

[0604] 任选地经取代的芳基;

[0605] 任选地经取代的杂芳基;

[0606] 任选地经取代的C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0607] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基;

[0608] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;

[0609] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0610] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0611] 氨基C_1-C_6烷基;

[0612] 任选地经取代的羧基C_1-C_6烷基;

[0613] 任选地经取代的氨基羰基C_1-C_6烷基;

[0614] 任选地经取代的杂环烷基C_3-C_8环烷基;

[0615] 任选地经取代的芳基C_3-C_8环烷基;

[0616] 任选地经取代的杂芳基C_3-C_8环烷基;

[0617] 任选地经取代的烷氧基C_3-C_8环烷基;

[0618] 任选地经取代的氨基C_3-C_8环烷基;

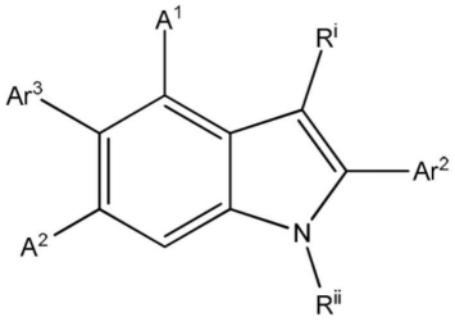
[0619] 任选地经取代的羧基C_3-C_8环烷基;

[0620] 任选地经取代的氨基羰基C_3-C_8环烷基;以及

[0621] 氨基磺酰基;

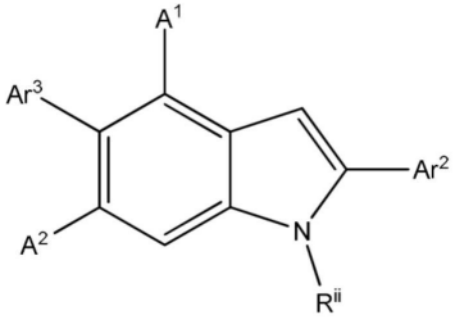
[0622] 其中R^{15}和R^{19}可连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{15}和R^{21}可连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{17}和R^{21}可连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;其中R^{20}和R^{21}可连接在一起以形成任选地经取代的双环杂芳基;以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式和药学上可接受的盐。

[0623] 在一特定实施例中,根据式(IV)的化合物为式(IVa)的化合物:

[0624] 

式(IVa)

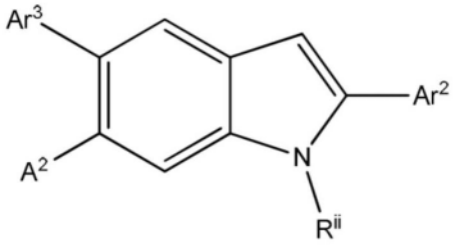
[0625] 其中Ar^2、Ar^3、R^i;R^{ii}、A^1和A^2依上文所定义,其中至少一个A1和A2不为H。在一特定实施例中,根据式(IV)的化合物为根据式(IVb)的化合物:

[0626] 

式(IVb)

[0627] 其中Ar^2、Ar^3、R^{ii}、A^1和A^2依上文所定义。

[0628] 在一个特定实施例中,根据式(IV)的化合物为式(IVc)的化合物:

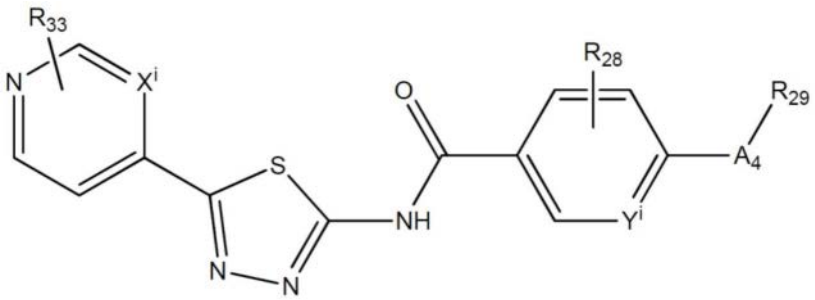
[0629] 

式(IVc)

[0630] 其中Ar^2、Ar^3、R^{ii}和A^2依上文所定义。

[0631] 根据式(V)的化合物

[0632] 可包括于本发明的用途中的替代性NOX抑制剂包括根据式(V)的NOX抑制剂:

[0633] 

(V)

[0634] 其中：

[0635] X^i选自由CR^{27}和N组成的列表；

[0636] Y^i选自由CH和N组成的列表；

[0637] A_4选自由以下组成的列表：

[0638] $-OCHR^{31}-$；

[0639] $-NR^{30}-CHR^{31}-$；

[0640] $-CH_2NR^{30}-$；以及

[0641] $-CH_2-O-$；

[0642] 其中R^{27}选自由以下组成的列表：

[0643] H；

[0644] 卤素；

[0645] 以及任选地经取代的C_1-C_6烷基；

[0646] 其中R^{28}选自由以下组成的列表：

[0647] H；

[0648] 卤素(例如氯、氟)；

[0649] 任选地经取代的烷氧基，例如任选地经取代的甲氧基(例如甲氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基、哌啶-4-基甲氧基)或任选地经取代的乙氧基(例如2-(二甲氨基)乙氧基、2-羟基乙氧基、1-苯基乙氧基、2-甲氧基乙氧基)；

[0650] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0651] 任选地经取代的C_1-C_6烷基，例如任选地经取代的甲基；

[0652] 任选地经取代的氨基，例如任选地经取代的C_1-C_6烷基氨基(例如甲基氨基、((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基、((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基、二甲氨基、任选地经取代的乙基氨基，例如2-吗啉代乙基氨基或2-(二甲氨基)乙基氨基或甲氧基乙基氨基，任选地经取代的甲基氨基，例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基氨基或(2-羟乙基)氨基，任选地经取代的丙基氨基，例如二甲氨基丙基氨基)；

[0653] 任选地经取代的杂环烷基，例如任选地经取代的哌嗪(例如甲基哌嗪-1-基)；

[0654] 任选地经取代的C_1-C_6烷基杂环烷基，例如任选地经取代的C_1-C_6烷基哌嗪(例如甲基哌嗪-1-基)；

[0655] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基；

[0656] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基；

[0657] $-O-R^{34}$；以及

[0658] $-NR^{35}R^{36}$；

[0659] 其中R^{29}为式$-(CHR^{32})n-A_5$的基团；或

[0660] R^{29}与来自A_4的部分CHR^{31}形成选自以下的任选地经取代的环：任选地经取代的芳基，例如任选地经取代的苯基(例如苯基或经例如氟基的卤素取代的苯基、经例如甲氧基的烷氧基取代的苯基)和任选地经取代的杂芳基，例如任选地经取代的1,3-二氢-1H-茚基(例如1-(二甲氨基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、2,3-二氢-1H-茚-1-基)或任选地经取代的6,7-二氢-5H-环戊并吡啶基(例如6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-5-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或任选地经取代的1,2,3,4-四氢萘基(例如1,2,3,4-四

氢萘-1-基)或任选地经取代的2,3-二氢苯并呋喃基(例如2,3-二氢苯并呋喃-3-基、2,3-二氢-1H-茚-1-基)或任选地经取代的噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或任选地经取代的异噁唑基(例如5-甲基异噁唑-3-基)或任选地经取代的吡唑基(例如1-甲基-1H-吡唑-3-基)或任选地经取代的咪唑基(例如1-甲基-1H-咪唑-2-基);或

[0661] R^{29}与来自A_4的部分NR^{30}形成选自由以下组成的列表的任选地经取代的环:任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基,例如任选地经取代的异吲哚啉基(例如异吲哚啉-2-基、1H-吲哚-1-基);

[0662] 其中n为0至4的整数(例如0、1、2、3或4);

[0663] 其中R^{30}选自H和任选地经取代的烷基,例如任选地经取代的甲基;

[0664] 其中A_5为选自以下的任选地经取代的环:任选地经取代的芳基,例如任选地经取代的苯基(例如甲氧基苯基、氟苯基、氯苯基),任选地经取代的杂芳基,例如任选地经取代的吡啶(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基)或任选地经取代的吡唑基(例如1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基)或任选地经取代的噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基)或任选地经取代的咪唑基(例如1H-咪唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基)或任选地经取代的1,2,4-三唑基(例如1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)或任选地经取代的异噁唑基(例如1-环丙基异噁唑-3-基)或任选地经取代的噁二唑基(例如5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)或任选地经取代的嘧啶基(例如嘧啶基-2-基);

[0665] 其中R^{31}选自由以下组成的列表:

[0666] H;

[0667] 任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基(例如甲氧基甲基、3,3-二氟吡咯烷-1-基甲基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、羟甲基)或任选地经取代的乙基或任选地经取代的丙基(例如甲基、羟甲基、羟乙基、2-丙醇基、羟基异丙基);

[0668] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基甲基(例如二甲氨基甲基、甲氨基甲基);

[0669] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基;

[0670] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的吡咯烷C_1-C_6烷基(例如3,3-二氟吡咯烷-1-基甲基)或经取代的哌嗪C_1-C_6烷基(例如4-甲基哌嗪-1-基甲基)或杂环烷基乙基,例如任选地经取代的吗啉代C_1-C_6烷基(例如吗啉代甲基、吗啉代乙基)或任选地经取代的吡咯烷C_1-C_6烷基(例如吡咯烷甲基、吡咯烷乙基);

[0671] 任选地经取代的氨基羰基(例如二甲氨基羰基);

[0672] 任选地经取代的C_2-C_8环烷基,例如任选地经取代的环丙基;以及

[0673] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如二甲氨基乙基)或任选地经取代的氨基甲基(例如二甲氨基甲基);

[0674] R^{32}选自由以下组成的列表:

[0675] H;

[0676] 任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基;

[0677] 任选地经取代的氨基;

[0678] 任选地经取代的C_1-C_6烷基氨基(例如二甲氨基);以及

[0679] 羟基;并且

[0680] 其中对于每个重复单元(CHR^{32}),R^{32}基团独立地选择;

[0681] 其中R^{33}选自由以下组成的列表:

[0682] H;

[0683] 卤素(例如氟);以及

[0684] 任选地经取代的C1-C_6烷基,例如甲基;

[0685] 其中R^{34}选自由以下组成的组:

[0686] H;

[0687] 任选地经取代的C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的甲基或任选地经取代的乙基(例如甲氧基乙基、2-(二甲氨基)乙基、羟乙基);

[0688] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基;

[0689] 任选地经取代的杂环烷基;

[0690] 任选地经取代的C_2-C_8环烷基;

[0691] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的四氢吡喃C_1-C_6烷基(例如四氢-2H-吡喃-4-基)或任选地经取代的哌啶烷基(例如1-甲基哌啶-4-基);

[0692] 任选地经取代的C_2-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0693] 任选地经取代的烷氧基;

[0694] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如2-(二甲氨基)乙基);

[0695] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;以及

[0696] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基;

[0697] R^{35}和R^{36}独立地选自由以下组成的列表:

[0698] H;

[0699] 任选地经取代的C_1-C6烷基,例如任选地经取代的甲基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)或任选地经取代的乙基(例如2-甲氧基乙基);

[0700] 任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基(例如二甲氨基乙基)或例如任选地经取代的氨基丙基(例如二甲氨基)丙基);

[0701] 任选地经取代的杂环烷基,例如任选地经取代的哌啶(例如1-甲基哌啶);

[0702] 任选地经取代的C_2-C_8环烷基;

[0703] 任选地经取代的杂环烷基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的杂环烷基乙基,例如任选地经取代的吗啉代C_1-C_6烷基(例如2-吗啉代乙基)或任选地经取代的杂环烷基甲基,例如任选地经取代的四氢呋喃C_1-C_6烷基(例如四氢-2H-吡喃-4-基甲基)或哌啶C_1-C_6烷基(例如1-甲基哌啶-4-基)甲基或任选地经取代的咪唑基C_1-C_6烷基(例如(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)任选地经取代的C_2-C_8环烷基C_1-C_6烷基;

[0704] 任选地经取代的烷氧基;

[0705] 任选地经取代的烷氧基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的烷氧基乙基(例如2-甲氧基乙基);

[0706] 任选地经取代的芳基C_1-C_6烷基;以及

[0707] 任选地经取代的杂芳基C_1-C_6烷基,例如杂芳基C_1-C_6烷基甲基,例如任选地经取代的咪唑基C_1-C_6烷基(例如1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基),任选地经取代的氨基C_1-C_6烷基,例如任选地经取代的氨基乙基或任选地经取代的氨基丙基(例如2-(二甲氨基)乙基、2-(二甲氨基)丙基));以及其互变异构体、几何异构体、光学活性形式、药学上可接受的盐和药学上活性衍生物。

[0708] 其它化合物

[0709] 在本发明的一个方面中,本发明的化合物可形成以引用的方式并入本文中的化合物,例如WO 2017/192304、WO 2016/207785、WO 2019/215291或WO 2018/203298中所描述的那些化合物。

[0710] 取代基定义

[0711] 为避免疑问,本发明的化合物可以固体形式存在,并且因此本发明的范围包括其所有无定形、结晶和部分结晶形式。当本发明的化合物以结晶和部分结晶形式存在时,此类形式可包括溶剂化物,其包括于本发明的范围中。本发明的化合物还可存在于溶液中。

[0712] 本发明还涵盖经同位素标记的本发明的化合物,其为相同的,但事实上一个或多个原子经原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数的原子(或自然界中发现的最丰富的一种)置换。依本文所指定的任何特定原子或元素的所有同位素均涵盖于本发明化合物的范围内。因此,提及本发明化合物还包括氘化化合物,即其中一个或多个氢原子经氢同位素氘置换。

[0713] 术语“烷基”在单独或与其它术语组合使用时,包含直链或支链C_1-C_{20}烷基,其是指具有1至20个碳原子的单价烷基。此术语以例如以下基团为例:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、四氢香叶基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十八烷基、正十九烷基和正二十烷基。优选地,术语“烷基”是指C_1-C_9烷基,更优选C_1-C_6烷基,尤其优选C_1-C_4烷基,以此类推,其分别指具有1至9个碳原子的单价烷基、具有1至6个碳原子的单价烷基和具有1至4个碳原子的单价烷基。

[0714] 术语“烯基”在单独或与其它术语组合使用时,包含直链或支链C_2-C_{20}烯基。其可在任何可用位置中具有任何可用数量的双键,并且所述双键的构型可呈(E)或(Z)构型。此术语以例如以下基团为例:乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、香叶基、1-癸烯基、1-十四烯基、1-十八烯基、9-十八烯基、1-二十烯基和3,7,11,15-四甲基-1-十六烯基等。优选地,术语“烯基”是指C_2-C_8烯基,更优选C_2-C_6烯基。尤其优选为乙烯基(vinyl或etheny1)(-CH=CH_2)、正-2-丙烯基(烯丙基、-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和3-甲基-2-丁烯基。

[0715] 术语“炔基”在单独或与其它术语组合使用时,包含直链或支链C_2-C_{20}炔基。其可在任何可用的位置中具有任何可用数量的三键。此术语以例如炔基为例,所述炔基可具有2至

20的碳数并且任选地具有双键,例如乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基:-CH_2C≡CH)、2-丁炔基和2-戊烯-4-炔基。具体地,其包括C_2-C_8炔基,并且更优选C_2-C_6炔基。优选地,所述基团包括C_2-C_6炔基,其是指具有2至6个碳原子并且具有至少1或2个炔基不饱和位点的基团。

[0716] 术语“杂烷基”是指C_1-C_{12}-烷基,优选C_1-C_6-烷基,其中至少一个碳已经选自O、N或S的杂原子置换。尤其优选的杂烷基为2-甲氧基乙基。

[0717] 术语“芳基”是指具有6至14个碳原子的不饱和芳香族碳环基,其具有单个环(例如苯基)或多个稠环(例如茚基、萘基),并且所述术语包括苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0718] 术语“C_1-C_6烷基芳基”是指具有C_1-C_6烷基取代基的芳基,包括甲基苯基和乙基苯基。

[0719] 术语“芳基C_1-C_6烷基”是指具有芳基取代基的C_1-C_6烷基,包括3-苯基丙基和苯甲基。

[0720] 术语“杂芳基”是指单环杂芳香族基团、或双环或三环稠合环杂芳香族基团。杂芳香族基团的特定实例包括任选地经取代的吡啶基、吡咯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹嗪基、喹唑啉基、酞嗪基、喹喔啉基、噌啉基、萘啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、呫吨基和苯并喹啉基。

[0721] 术语“C_1-C_6烷基杂芳基”是指具有C_1-C_6烷基取代基的杂芳基,包括甲基呋喃基。

[0722] 术语“杂芳基C_1-C_6烷基”是指具有杂芳基取代基的C_1-C_6烷基,包括呋喃基甲基。

[0723] 术语“C_2-C_6烯基芳基”是指具有C_2-C_6烯基取代基的芳基,包括乙烯基苯基。

[0724] 术语“芳基C_2-C_6烯基”是指具有芳基取代基的C_2-C_6烯基,包括苯基乙烯基。

[0725] 术语“C_2-C_6烯基杂芳基”是指具有C_2-C_6烯基取代基的杂芳基,包括乙烯基吡啶基。

[0726] 术语“杂芳基C_2-C_6烯基”是指具有杂芳基取代基的C_2-C_6烯基,包括吡啶基乙烯基。

[0727] 术语“C_3-C_8环烷基”是指具有单个环(例如环己基)或多个稠环(例如降冰片基)的3至8个碳原子的饱和碳环基团。C_3-C_8环烷基包括环戊基、环己基和降冰片基。

[0728] 术语“杂环烷基”是指根据以上定义的C_3-C_8环烷基,其中至多3个碳原子经选自由O、S、NR组成的组的杂原子置换,R定义为氢或甲基。术语“杂环烷基”包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢呋喃基。

[0729] 术语“C_1-C_6烷基C_3-C_8环烷基”是指具有C_1-C_6烷基取代基的C_3-C_8环烷基,包括甲基环戊基。

[0730] 术语“C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基”是指具有C_3-C_8环烷基取代基的C_1-C_6烷基,包括3-环戊基丙基。

[0731] 术语“C_1-C_6烷基杂环烷基”是指具有C_1-C_6烷基取代基的杂环烷基,包括4-甲基哌啶基。

[0732] 术语“杂环烷基C_1-C_6烷基”是指具有杂环烷基取代基的C_1-C_6烷基,包括(1-甲基哌

啶-4-基)甲基。

[0733] 术语“羧基”是指基团-C(O)-OH。

[0734] 术语“羧基C_1-C_6烷基”是指具有羧基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-羧基乙基。

[0735] 术语“酰基”是指基团-C(O)R,其中R选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基、杂环烷基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,包括乙酰基。优选地,R为C_1-C_6烷基。

[0736] 术语“酰基C_1-C_6烷基”是指具有酰基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-乙酰基乙基。

[0737] 术语“酰基芳基”具有酰基取代基的芳基,包括2-乙酰基苯基。

[0738] 术语“酰氧基”是指基团-OC(O)R,其中R选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,包括乙酰氧基。

[0739] 术语“酰氧基C_1-C_6烷基”是指具有酰氧基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-(乙基羰氧基)乙基。

[0740] 术语“烷氧基”是指基团-O-R,其中R选自由以下组成的列表:C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基和杂芳基C_1-C_6烷基。优选烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基和苯氧基。

[0741] 术语“烷氧基C_1-C_6烷基”是指具有烷氧基取代基的C_1-C_6烷基,包括甲氧基乙基。

[0742] 术语“烷氧基羰基”是指基团-C(O)OR,其中R包括C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基和杂烷基。

[0743] 术语“烷氧基羰基C_1-C_6烷基”是指具有烷氧基羰基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-(苯甲氧羰基)乙基。

[0744] 术语“氨基羰基”是指基团-C(O)NRR',其中R和R'独立地选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基和杂芳基C_1-C_6烷基,包括N-苯基羰基。

[0745] 术语“氨基羰基C_1-C_6烷基”是指具有氨基羰基取代基的烷基,包括2-(二甲氨基羰基)乙基、N-乙基乙酰氨基和N,N-二乙基-乙酰氨基。

[0746] 术语“酰氨基”是指基团-NRC(O)R',其中R和R'独立地选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,包括乙酰氨基。

[0747] 术语“酰氨基C_1-C_6烷基”是指具有酰氨基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-(丙酰氨基)乙基。

[0748] 术语“脲基”是指基团-NRC(O)NR'R”,其中R、R'和R”独立地选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,并且其中R'和R”与其所连接的氮原子可任选地形成3-8元杂环烷基环。

[0749] 术语“脲基C_1-C_6烷基”是指具有脲基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-(N'-甲基脲基)乙基。

[0750] 术语“氨基甲酸酯”是指基团-NRC(O)OR',其中R和R'独立地选自由以下组成的列

表:C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,并且其中R也可为氢。

[0751] 术语“氨基”是指基团-NRR',其中R和R'独立地选自由以下组成的列表:H、C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基芳基、C1-C_6烷基杂芳基、环烷基和杂环烷基,并且其中R和R'与其所连接的氮原子可任选地形成3-8元杂环烷基环。

[0752] 术语“氨基烷基”是指具有氨基取代基的烷基,包括2-(1-吡咯烷基)乙基。

[0753] 术语“铵”是指带正电荷的基团-N^+RR'R",其中R、R'和R"独立地选自由以下组成的列表:C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基芳基、C_1-C_6烷基杂芳基、环烷基和杂环烷基,并且其中R和R'与其所连接的氮原子可任选地形成3-8元杂环烷基环。

[0754] 术语“铵烷基”是指具有铵取代基的烷基,包括1-乙基吡咯烷鎓。

[0755] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘原子。

[0756] 术语“磺酰基氧基”是指基团-OSO_2-R,其中R选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、经卤素取代的C_1-C_6烷基,例如-OSO_2-CF_3基团、C_2-C_6烯基、炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基烷基。

[0757] 术语“磺酰基氧基C_1-C_6烷基”是指具有磺酰基氧基取代基的烷基,包括2-(甲基磺酰基氧基)乙基。

[0758] 术语“磺酰基”是指基团“-SO_2-R",其中R选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、经卤素取代的C_1-C_6烷基(例如-OSO_2-CF_3基团)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基。

[0759] 术语“磺酰基C_1-C_6烷基”是指具有磺酰基取代基的烷基,包括2-(甲磺酰基)乙基。

[0760] 术语“亚磺酰基”是指基团“-S(O)-R",其中R选自由以下组成的组:烷基、经卤素取代的烷基(例如-SO-CF_3基团)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基。

[0761] 术语“亚磺酰基烷基”是指具有亚磺酰基取代基的烷基,包括2-(甲亚磺酰基)乙基。

[0762] 术语“氢硫基”是指基团-S-R,其中R选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、经卤素取代的C_1-C_6烷基(例如-S-CF_3基团)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、炔基杂芳基、环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基。优选氢硫基包括甲基氢硫基和乙基氢硫基。

[0763] 术语“氢硫基C_1-C_6烷基”是指具有氢硫基取代基的C_1-C_5-烷基,包括2-(乙基硫基)乙基。

[0764] 术语“磺酰基氨基”是指基团-NRSO_2-R',其中R和R'独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基C_2-C_6烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-

环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基。

[0765] 术语“磺酰基氨基C_1-C_6烷基”是指具有磺酰基氨基取代基的烷基,包括2-(乙磺酰氨基)乙基。

[0766] 术语“氨基磺酰基”是指基团-SO_2-NRR',其中R和R'独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基C_1-C_6烷基、芳基烯基、杂芳基C_2-C_6烯基、芳基C_2-C_6炔基、杂芳基C_2-C_6炔基、C_3-C_8-环烷基C_1-C_6烷基和杂环烷基C_1-C_6烷基,并且其中R'和R”与其所连接的氮原子可任选地形成3-8元杂环烷基环。氨基磺酰基包括环己基氨基磺酰基和哌啶基磺酰基。

[0767] 术语“氨基磺酰基C_1-C_6烷基”是指具有氨基磺酰基取代基的C_1-C_6烷基,包括2-(环己基氨基磺酰基)乙基。

[0768] 除非另外由个别取代基的定义限制,否则所有上述取代基应理解为全部任选地经取代。

[0769] 除非另外由个别取代基的定义限制,否则术语“经取代”是指经1至5个选自由以下组成的组的取代基取代的基团:C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、杂环烷基、C_1-C_6烷基芳基、C_1-C_6烷基杂芳基、C_1-C_6烷基环烷基、C_1-C_6烷基杂环烷基、环烷基C_1-C_6烷基、杂环烷基C_1-C_6烷基、氨基、烷基氨基、氨基磺酰基、铵、烷氧基、酰基、酰基氨基、氨基羰基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、烷氧基、烷氧基羰基、氨基甲酸酯、氢硫基、卤素、羧基、三卤甲基、氰基、羟基、巯基和硝基。

[0770] 可用于本发明的用途中的特定NOX抑制剂包括选自由以下组成的组的那些抑制剂:

[0771] 2-(2-氯苯基)-4-甲基-5-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮;

[0772] 2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲氨基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮;

[0773] 4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)-5-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮;

[0774] (R)-3-甲氧基-4-(2-吗啉代-1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;

[0775] 10-苯甲基-2-(2-氯苯基)-2,3,8,9,10,11-六氢-1H-吡唑并[4',3':3,4]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-1,5(7H)-二酮;

[0776] (S)-3-甲氧基-4-(1-苯基乙氧基)-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;

[0777] (R)-4-(2-羟基-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;以及

[0778] (R)-4-(2-(二甲氨基)-1-苯基乙氧基)-3-甲氧基-N-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺。

[0779] 本发明的特定化合物

[0780] 可用于本发明的用途中的其它特定NOX抑制剂包括选自由以下组成的组的那些抑制剂:

[0781] 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0782] 2,5-双(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0783] 4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺;

[0784] 5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0785] 5-(5-氯吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0786] 5-(5-异丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0787] N,N-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-3-胺;

[0788] 5-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0789] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-吲哚;

[0790] 2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-1H-苯并[d]咪唑;

[0791] 2-(2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0792] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0793] 2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0794] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚;

[0795] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吲哚;

[0796] 4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基噻唑;

[0797] 2-(2-环丙基吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0798] 1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇;

[0799] 1-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0800] 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0801] 4-(4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0802] 2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0803] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0804] 4-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0805] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0806] 1-(5-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0807] N,N-二甲基-5-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺;

[0808] 4-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺;

[0809] N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺;

[0810] 1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0811] 1-(4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0812] 1-(4-(6-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0813] 6-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0814] 2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷;

[0815] 1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇;

[0816] 6-氯-2-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0817] 1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酸;

[0818] 1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0819] (1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇;

[0820] 6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0821] N-(1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺;

[0822] (1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲醇;

[0823] 1-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮;

[0824] 4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-氟吡啶-2-基)吗啉;

[0825] 6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(6-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0826] 6-氯-2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)硫代吗啉1,1-二氧化物;

[0827] 6-氯-2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0828] 4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-2-酮;

[0829] 3'-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基-5'H-螺[氮杂环丁烷-3,7'-呋喃并[3,4-b]吡啶];

[0830] 7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

[0831] (5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)(氧杂环丁烷-3-基)甲醇;

[0832] 6-氯-2-(6-(甲氧基(氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0833] 2-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)丙-1-醇;

[0834] 5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[0835] 4-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)-1-环丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮;

[0836] 4-(5-(7-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0837] 4-(5-(4,6-二氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0838] 4-(5-(6-氯-5-(喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0839] 4-(5-(6-氯-5-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0840] 4-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0841] 6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0842] 4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0843] 6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0844] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0845] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0846] 4-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0847] 6-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0848] 4-(5-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0849] 4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0850] 4-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚

[0851] 6-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0852] N,N-二甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺;

[0853] 5-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0854] 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0855] 5-(6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0856] 5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0857] 5-(5-环丙氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0858] 5-(5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0859] 5-(5-环丙基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0860] 7-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

[0861] 3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

[0862] N-甲基-4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-胺;

[0863] 4-(4-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0864] 5-(6-氯-2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉-2-醇;

[0865] 4-(5-(6-氯-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0866] 4-(5-(6-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0867] 4-(5-(6-氯-5-(2-甲氧基喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0868] 4-(5-(6-氟喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺;

[0869] 4-(5-(异喹啉-4-基)-1H-吲哚-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺;

[0870] N,N-二甲基-4-(5-(喹啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-胺;

[0871] 3-氯-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0872] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0873] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0874] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0875] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0876] 4-(2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

[0877] 4-(2-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)喹啉;

[0878] 2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0879] 2-(吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0880] 2,5-二(吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0881] 2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0882] 5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0883] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1H-吲哚;

[0884] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚;

[0885] 2-(3-氟吡啶-4-基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚;

[0886] 1-异丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0887] 4-(5-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)吡啶-2-基)吗啉;

[0888] 1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0889] 1-(2-甲氧基乙基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0890] 1-甲基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0891] 1-乙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0892] 1-(环丙基甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0893] 1-(苯甲基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0894] 7-(4-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

[0895] 7-(6-氯-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪;

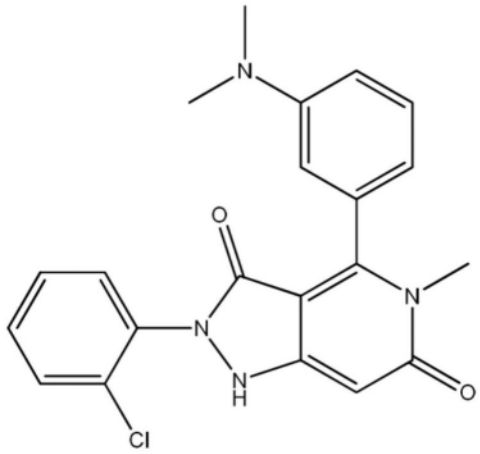
[0896] 1-环丙基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚;

[0897] 1-甲基-2,5-二(吡啶-4-基)-1H-吲哚;以及

[0898] 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吲哚。

[0899] 用于治疗奥尔波特综合征的尤其优选NOX抑制剂为2-(2-氯苯基)-4-[3-(二甲氨基)苯基]-5-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3,6(2H,5H)-二酮,其通常也称为并且在本文中称为司他那昔布(setanaxib)。

[0900] 司他那昔布(呈非盐形式)的结构表示如下。

[0901] 

[0902] 药物组合物和剂量

[0903] 所属领域的技术人员将理解,当用于本文所描述的用途和方法时,本发明化合物单独或与ACE抑制剂和/或ARB组合使用可以允许全身性吸收的方式施用,所述吸收可经由许多可能途径发生;例如,本发明的化合物可口服、静脉内或动脉内、肌内、皮肤、皮下、经粘膜(例如舌下或颊内)、经直肠、经皮、经鼻、经肺(例如通过吸入、气管或支气管)或通过任何其它肠胃外途径以药物制剂形式施用,所述药物制剂包含呈药学上可接受的剂型的化合物。特别地,本发明的化合物可口服、经直肠或静脉内(例如通过静脉内输注)施用。

[0904] 本发明的化合物通常将以与药学上可接受的赋形剂混合的一种或多种药物制剂形式施用,所述赋形剂可根据预期施用途径和标准医药实践选择。此类药学上可接受的赋形剂可对活性化合物具有化学惰性并且在使用条件下不具有有害副作用或毒性。此类药学上可接受的赋形剂还可赋予本发明的化合物立即(例如快速)或调节(例如延迟)释放。

[0905] 适合的药物制剂可为市售或以其它方式获得描述于文献中(参见例如,Lachman等人,“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”,CBS,第4版(2015);“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,Troy(编),Elsevier,第23版(2020);和/或“Aulton’sPharmaceutics:The Design and Manufacture of Medicines”,Taylor和Aulton(编),Elsevier,第5版,2017),所有文献中的相关公开内容均以引用的方式并入本文。否则,制备适合的制剂可由所属领域的技术人员使用常规技术以非发明性方式获得。

[0906] 依本文所描述,药物制剂可以适用于所需施用途径的方式,使用所属领域的技术人员已知的技术和材料制备。特别地,药物制剂可呈口服制剂或静脉内制剂(或适合用于制备静脉内制剂的制剂,例如浓缩制剂)形式。

[0907] 例如,当打算用于口服施用时,包含本发明化合物的药物制剂可以片剂或口服粉末或溶液形式提供,其各自任选地包含适合赋形剂,其可使用所属领域的技术人员已知的技术制备。类似地,当打算用于静脉内(I.V.)施用时,包含本发明化合物的药物制剂可以适用于I.V.施用的溶液形式或以适用于制备适用于I.V.施用的溶液形式提供,其可使用所属领域的技术人员已知的技术制备。类似地,当打算用于经直肠施用时,包含本发明化合物的药物制剂可以片剂(例如栓剂)或各自任选地包含适合赋形剂的粉末或溶液形式提供,其可使用所属领域的技术人员已知的技术制备。

[0908] 视待治疗的患者、施用途径和病状的严重程度(例如疼痛水平及其作用的严重程

度)而定,本发明的化合物可以不同治疗有效剂量(向有需要的相关患者)施用。适合的剂量可由所属领域的技术人员使用常规技术,例如通过常规的剂量滴定研究等来测定。

[0909] 类似地,相关药物制剂中所包括的本发明化合物的量可基于本发明化合物的所需剂量、调配难易程度和施用途径确定(其又可确定本发明的化合物对全身性吸收的可用性)。

[0910] 本发明化合物的适合剂量可包括在约0.05至300mg/kg,例如约0.5至约200mg/kg(例如约1至约100mg/kg,例如约30mg/kg或约90mg/kg)范围内的剂量(例如I.V.施用)。特别地,此类剂量可经一段时间,例如约一小时通过I.V.施用。此外,必要时可重复此类剂量,例如以周期性、连续输注形式,所述输注可为减少剂量。

[0911] 为避免疑问,当在本文中使用"约"一词时,例如在量(例如活性成分的剂量)的上下文中,应理解,此类变量为近似的并且因此可相对于本文指定的数字变化±10%,例如±5%并且优选±2%(例如±1%)。例如,"10±10%"意指9至11。

[0912] 为避免疑问,所属领域的技术人员应理解,所施用的本发明化合物的剂量(例如向人类)应足以在合理时间范围内(和超过)实现所需治疗反应或效果。例如,本发明的化合物可以适合于快速(即迅速或立即)释放活性成分的形式,例如以快速崩解片剂形式提供,所述片剂可使用所属领域的技术人员已知的技术和材料调配。

[0913] 在任何情况下,所属领域的技术人员将能够常规地确定将最适用于个别患者的实际剂量。虽然上文所提及的剂量为平均情况的示例;当然,可存在其中阐述较高或较低剂量范围的个别实例,并且此类剂量是在本发明的范围内。

[0914] 本发明化合物的施用可为连续的(例如通过连续I.V.输注)或间歇的(例如通过推注或经由定期施用片剂或溶液),或可以单次剂量的形式(例如通过注射或经由施用片剂或溶液)提供。也可通过施用的时机和频率确定剂型,并且反之亦然。

[0915] 组合产品和相关套件试剂盒

[0916] 依上文所概述,在本文所描述的用途和方法中,本发明的化合物还可与ACE抑制剂和/或ARB组合用于治疗奥尔波特综合征。

[0917] 因此,根据本发明的另一方面,提供一种组合产品,其包含:

[0918] (a)NOX抑制剂或其药学上可接受的盐;以及

[0919] (b)ACE抑制剂或其药学上可接受的盐,和/或ARB或其药学上可接受的盐。

[0920] 所述组合产品在下文中称为"本发明的组合产品"。

[0921] NOX抑制剂、ACE抑制剂和ARB可为依本文所公开的任何NOX抑制剂、ACE抑制剂和ARB。

[0922] 例如,特定ACE抑制剂包括雷米普利、贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、群多普利及其组合。优选地,与NOX抑制剂组合使用的ACE抑制剂为雷米普利。

[0923] 特定ARB包括阿齐沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、斯帕森坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、缬沙坦及其组合。

[0924] 优选地,组合产品包含:

[0925] (a)NOX抑制剂或其药学上可接受的盐;以及

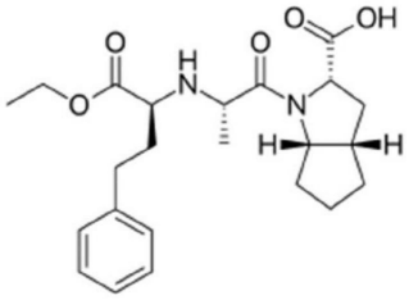
[0926] (b)ACE抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0927] 甚至更优选地,组合产品包含:

[0928] (a)司他那普布或其药学上可接受的盐;以及

[0929] (b)雷米普利或其药学上可接受的盐。

[0930] 为避免疑问,ACE抑制剂雷米普利也可以其IUPAC名称(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[(2S)-1-乙氧基-1-氧代-4-苯基丁-2-基]氨基]丙酰基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-环戊并[b]吡咯-2-甲酸提及。化合物(呈非盐形式)的结构表示如下。

[0931] 

[0932] 本发明的组合产品提供依上文所定义的NOX抑制剂与依上文所定义的ACE抑制剂和/或ARB的联合施用,并且因此可以单独制剂呈现,其中那些制剂中的至少一者包含NOX抑制剂,并且至少一者包含ACE抑制剂和/或ARB,或可以组合制剂形式呈现(即调配)(即以包括NOX抑制剂和ACE抑制剂或ARB的单一制剂呈现)。

[0933] 实际上,组合产品可以三种单独制剂呈现,其中那些制剂中的至少一者包含NOX抑制剂,另一制剂包含ACE抑制剂并且另一制剂包含ARB。

[0934] 因此,进一步提供一种根据本发明的组合产品,其包含含有以下组分的套件试剂盒:

[0935] (A)药物制剂,其包括依上文所定义的NOX抑制剂或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合;以及

[0936] (B)药物制剂,其包括依上文所定义的ACE抑制剂或其药学上可接受的盐,和/或ARB或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合,

[0937] 所述组分(A)和(B)各自以适用于与另一组分联合施用的形式提供。

[0938] 根据本发明的另一方面,提供一种制备依上文所定义的套件试剂盒的方法,所述方法包含使依上文所定义的组分(A)与依上文所定义的组分(B)联合,从而使得两种组分适合于彼此组合施用。

[0939] 通过使两种组分彼此“联合”,我们包括套件试剂盒的组分(A)和(B)可为:

[0940] (i)以单独制剂形式(即彼此独立)提供,其随后联合在一起以在组合疗法中彼此联合使用;或

[0941] (ii)包装并且一起呈现为用于在组合疗法中彼此联合使用的“组合包装”的单独组分。

[0942] 因此,另外提供一种套件试剂盒,其包含:

[0943] (I)依本文所定义的组分(A)和(B)中的一者;以及

[0944] (II)将所述组分与所述两种组分中的另一者联合使用的说明书。

[0945] 本文所描述的套件试剂盒可包含超过一种包括适当量/剂量的NOX抑制剂/盐/溶剂化物的制剂,和/或超过一种包括适当量/剂量的ACE抑制剂/盐/溶剂化物和/或ARB/盐/

溶剂化物的制剂,以便提供重复给药。如果存在超过一种制剂(包含任一活性化合物),那么此类制剂可相同,或就任一化合物的剂量、一种或多种化学组合物和/或物理形式而言可不同。

[0946] 根据本发明的组合产品可用于治疗奥尔波特综合征。

[0947] 根据本发明的另一方面,提供一种治疗奥尔波特综合征的方法,所述方法包含向需要此类治疗的患者施用根据本发明的组合产品。

[0948] 就依本文所描述的套件试剂盒而言,通过"联合施用",我们包括包含NOX抑制剂(或其盐/溶剂化物)和ACE抑制剂(或其盐/溶剂化物)和/或ARB(或其盐/溶剂化物)的相应制剂在相关病状治疗过程中依序、分开和/或同时施用。

[0949] 因此,就本发明的组合产品而言,术语"联合施用"包括组合产品的两种组分(NOX抑制剂和ACE抑制剂和/或ARB)一起或在时间上足够接近地施用(任选地重复施用),以使得患者能够获得有益的效果,所述效果在相关病状的治疗过程中比包含NOX抑制剂的制剂或包含ACE抑制剂和/或ARB的制剂在不存在其它组分的情况下在相同治疗过程中单独施用(任选地重复施用)更好。组合是否在特定病状的治疗方面和治疗过程中提供更好有益效果的确定将视待治疗或预防的病状而定,但可由所属领域的技术人员常规地实现。

[0950] 此外,在根据本发明的套件试剂盒的情形下,术语"联合"包括两种制剂中的一者或另一者可在施用另一组分之前、之后和/或同时施用(任选地重复施用)。当在此情形下使用时,术语"同时施用(administered simultaneously)"与"同时施用(administered at the same time as)"包括NOX抑制剂与ACE抑制剂和/或ARB的个别剂量在彼此48小时(例如,24小时)内施用。

[0951] 制备化合物和制剂

[0952] 本发明的化合物可商业上获得或可使用所属领域的技术人员已知的技术制备,例如本文中参考的公开内容中所描述的技术。例如,司他那昔布可根据WO 2010/035221的实例62(方案2)中所描述的程序制备,所述程序的内容(特别地,依提供于其中的实例中所描述的程序)以引用的方式并入本文中。

[0953] 依本文所描述,药物制剂(包括含有超过一种依本发明的第三方面中所描述的活性成分的制剂)可使用所属领域的技术人员已知的技术制备。类似地,可使用本领域中所属领域的技术人员已知的技术制备套件试剂盒(依本文所描述)。

[0954] 根据本发明的其它方面,提供:

[0955] -制备依上文所描述的药物制剂的方法,所述方法包含使依上文关于本发明的相关方面所描述的组分(a)和(b)任选地与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合(即,至相同制剂中);以及

[0956] -制备依上文所描述的套件试剂盒的方法,所述方法包含使依上文关于本发明的相关方面所描述的组分(A)和(B)联合。

[0957] 为避免疑问,通过使组分彼此"联合",我们包括依上文所描述的套件试剂盒的组分(A)和(B)可为:

[0958] -以单独制剂(即彼此独立)形式提供,其随后联合在一起以在组合疗法中彼此联合使用;或

[0959] -包装并且一起呈现为用于在组合疗法中彼此联合使用的"组合包装"的单独组

分。

[0960] 当用于本文所描述的用途和方法时,本发明的化合物可具有以下优点:在奥尔波特综合征的治疗中,与现有技术中已知的类似治疗(或预防措施)相比,可对医师和/或患者更方便、更有效、毒性更小、具有更广的活性范围、更有效、产生更少副作用或可具有其它有用药理学特性。

[0961] 实例

[0962] 通过以下实例和附图进一步说明但不限于本发明,其中:

[0963] 图1绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的白蛋白含量的第一实验的结果;

[0964] 图2绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的肌酸酐含量的第一实验的结果;

[0965] 图3绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的白蛋白/肌酸酐比率的第一实验的结果;

[0966] 图4绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠血浆样品中的血尿素氮(BUN)比率的第一实验的结果;

[0967] 图5绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠血浆样品中的胱抑素C的结果;

[0968] 图6绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的白蛋白含量的第二实验的结果;

[0969] 图7绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的肌酸酐含量的第二实验的结果;

[0970] 图8绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠尿液中的白蛋白/肌酸酐比率的第二实验的结果;以及

[0971] 图9绘示与对照组(A组;图中由术语“媒剂”表示)相比,分析用单独司他那昔布(B组;图中由术语“化合物”表示)、单独雷米普利(C组)以及司他那昔布与雷米普利的组合(D组)处理的纯合Col4a3 ko/ko小鼠血浆样品中的血尿素氮(BUN)比率的第二实验的结果。

[0972] 实例1

[0973] Col4A3 Alport小鼠模型的研究

[0974] 总结

[0975] 研究的目的为检查司他那昔布,一种NOX(例如NOX1/4)抑制剂对Col4a3 ko/ko小鼠奥尔波特综合征小鼠模型的影响。

[0976] 重复研究并且每个研究在本文中称为第一实验和第二实验。

[0977] Col4a3 ko/ko靶向突变纯合小鼠为常染色体隐性奥尔波特综合征的模型(Cosgrove等人Kidney Int.2007,71(7),第615-618页)。在129/SvJ背景下饲养的动物罹患肾小球肾炎并且在约8.5周龄死亡(杰克逊实验室(Jackson Laboratory)品系:#002908)。Gross等人Kidney Int.2003,63(2),第438-446页)报告10周的平均生存期。因为纯合Col4a3 ko/ko小鼠反映奥尔波特综合征的关键特征,所以此小鼠模型可用于测试潜在候选药物。

[0978] 所述研究使用40只纯合Col4a3 ko/ko小鼠,分为4组(媒剂、司他那昔布、雷米普利和司他那昔布+雷米普利组合),每组n=10只动物。从4周龄开始,动物每天口服管饲用媒剂和/或化合物处理,持续4周。参考化合物雷米普利经由饮用水施用,每周制备一次,但最迟在4天后更换。另外,研究中包括一个未经任何处理的野生型对照组(Col4A3+/+),其中n=6只动物。

[0979] 从8周龄开始,每天根据需要监测临床体征和终止标准直至收集组织。

[0980] 在3个时间点(基线(4周龄),分别在处理2和4周后的6和8周龄)收集尿液样品。通过ELISA评估每个处理组的8只动物的尿液样品中的白蛋白和肌酸酐水平。

[0981] 在研究结束时,通过腹膜内注射戊巴比妥(pentobarbital)使动物安乐死,并且通过心脏穿刺在EDTA涂布管中收集末端血液。通过离心(在室温下3000×g,10分钟)收集血浆并且将50μL血浆等分试样转移至1.5mL试管中,在干冰上冷冻并且在-80℃下存储。

[0982] 处理

[0983] 本研究使用40只纯合Col4a3 ko/ko小鼠,分为4组,每组n=10只动物。从4周龄开始,动物每天口服管饲用媒剂或化合物处理,持续4周。参考化合物雷米普利经由饮用水施用,每周制备一次,但最迟在4天后更换。另外,研究中包括一个未经任何处理的野生型对照组,其中n=6只动物。处理组概述于下表中:

[0984]

组	N	基因型	处理	剂量	频率	处理持续时间	施加途径
A	10	ko/ko	媒剂	-	每天	4 周	口服管饲
B	10	ko/ko	化合物	60 mg/kg 体重	每天	4 周	口服管饲
C	10	ko/ko	雷米普利	10 mg/kg 体重	任意采食	4 周	口服饮用水
D	10	ko/ko	化合物+ 雷米普利	60 mg/kg 体重 10 mg/kg 体重	每天任意采食	4 周	化合物：口服管饲 雷米普利：口服饮用水
E	6	wt	未处理	N/A	N/A	N/A	N/A

[0985] 尿液采样

[0986] 通过在处理开始前的基线以及分别在6周龄和8周龄时使用移液管直接抽取所产生的尿液从A组至D组的所有动物收集尿液样品。倘若在固定过程中未产生尿液,那么可按摩腹部。将尿液收集于Eppendorf管中,在室温下以800×g旋转10分钟并且将上清液转移至新试管中并且在-20℃冷冻直至使用。

[0987] 生物化学

[0988] 分析在基线、6和8周龄的3个时间点从A组至D组每组8只动物(n＝96)收集的尿液上清液中的肌酸酐和白蛋白水平。

[0989] 肌酸酐水平测定

[0990] 分析所有动物(每组n＝8、4组、3个时间点,总计n＝96)的尿液样品中的肌酸酐水平。出于所述目的,使用来自Diazyme®(DZ072B)的酶分析。根据制造商方案进行分析,其中引入少量修改以用于96孔板中并且在标准板光度计(Cytation 5,Biotek)中进行读数。

[0991] 白蛋白水平测定

[0992] 根据制造商方案,使用白蛋白小鼠ELISA试剂盒(ab108792;Abcam)分析从每组每只动物在3个时间点(总计n＝96)收集的尿液上清液中的白蛋白水平。

[0993] 简言之,尿液样品在800×g下离心10分钟并且稀释至稀释剂N中。每孔添加50μL白蛋白标准品或样品并且培育2小时。在洗涤步骤后,将50μL经生物素标记的白蛋白抗体添加至每个孔中并且培育1小时。洗涤微量板,随后每孔添加50μL链霉亲和素-过氧化酶缀合物并且培育30分钟。其后,再次洗涤微量板并且与每孔50μL色素原底物一起培育15分钟。通过每孔添加50μL停止溶液来停止反应。白蛋白水平通过在添加停止溶液后立即读取450nm处的吸光度测定。

[0994] 血浆采样

[0995] 确认深度麻醉后,打开胸腔并且用23号针通过心脏穿刺收集血液。去除针并且将血液转移至样品管(MiniCollect®K2EDTA(乙二胺四乙酸钾))。必须充分倒置试管以促进EDTA的均匀分布并且防止凝血。血液样品在室温(22℃)下以3000×g离心10分钟。将血浆转移至预标记的1.5ml LoBind Eppendorf管(50μl等分试样+其余部分),在干冰上冷冻并且存储在-80℃下。

[0996] 血尿素氮(BUN)比色检测

[0997] 分析在研究结束时所有动物的BUN血浆水平。出于所述目的,使用来自Invitrogen™(目录号:EIABUN)的分析。根据制造商方案进行分析。

[0998] 小鼠胱抑素C的定量检测

[0999] 分析在研究结束时所有动物的胱抑素C血浆水平。出于所述目的,使用来自Abcam®(目录号:ab119590)的ELISA试剂盒。根据制造商方案进行分析。

[1000] 结果

[1001] 白蛋白水平

[1002] 在第一和第二实验中,对纯合Col4a3 ko/ko小鼠的尿液中白蛋白水平的评估显示白蛋白水平会随时间推移而增加,并且结果可见于图1和6中。在4周龄(基线)时,在所有组内观察到类似白蛋白值。虽然6周龄时的司他那昔布处理(B组)显示白蛋白水平比媒剂处理组动物增加的趋势,但雷米普利(C组)在第一实验中的尿液白蛋白含量略微降低,并且在第二实验中尿液中白蛋白水平的降低程度更大。有趣的是,在两个实验中,雷米普利与司他那昔布的组合(D组)的白蛋白水平比媒剂处理组小鼠降低。在8周龄时,在用雷米普利和司他那昔布(D组)处理纯合Col4a3 ko/ko小鼠后,白蛋白水平比对照小鼠(A组)显著降低,并且单独用司他那昔布处理显示平均白蛋白水平降低。

[1003] 肌酸酐水平

[1004] 尿液中肌酸酐水平的分析显示在第一和第二实验两者中所有测试时间点,各组之

间无显著差异。结果可见于图2和7中。

[1005] 白蛋白/肌酸酐比率

[1006] 在第一和第二实验中,与媒剂处理组动物(A组)相比,在用司他那昔布处理后6周龄Col4a3 ko/ko小鼠(B组)的尿液中的白蛋白对肌酸酐的比率的计算显示增加的趋势,如图3和8中详细显示。反之,雷米普利处理(C组)降低白蛋白对肌酸酐的比率,但在第一实验中未达到显著性(在第二实验中,降幅确实达到显著性)。组合处理(雷米普利+司他那昔布)进一步降低所述比率,其中第一实验在使用非配对t检验进行统计分析后达到显著性。在8周龄时,与媒剂处理组动物相比,用单独雷米普利(C组)或与司他那昔布组合(D组)处理的Col4a3 ko/ko小鼠中的白蛋白对肌酸酐的比率显著降低,并且单独用司他那昔布处理也显示平均降低(B组)。

[1007] 血浆样品中的BUN和胱抑素C水平

[1008] 第一实验的血浆样品中血尿素氮(BUN)和胱抑素C的研究结果分别在图4和5中绘示。第二实验的血浆样品中血尿素氮(BUN)的研究结果在图9中绘示。

[1009] 在第一实验中,与单独媒剂相比,用单独司他那昔布、单独雷米普利和两者的组合处理显示BUN和胱抑素C血浆水平的显著降低。所有处理组的降低均类似。在第二实验中,雷米普利和司他那昔布的组合显示BUN显著降低。

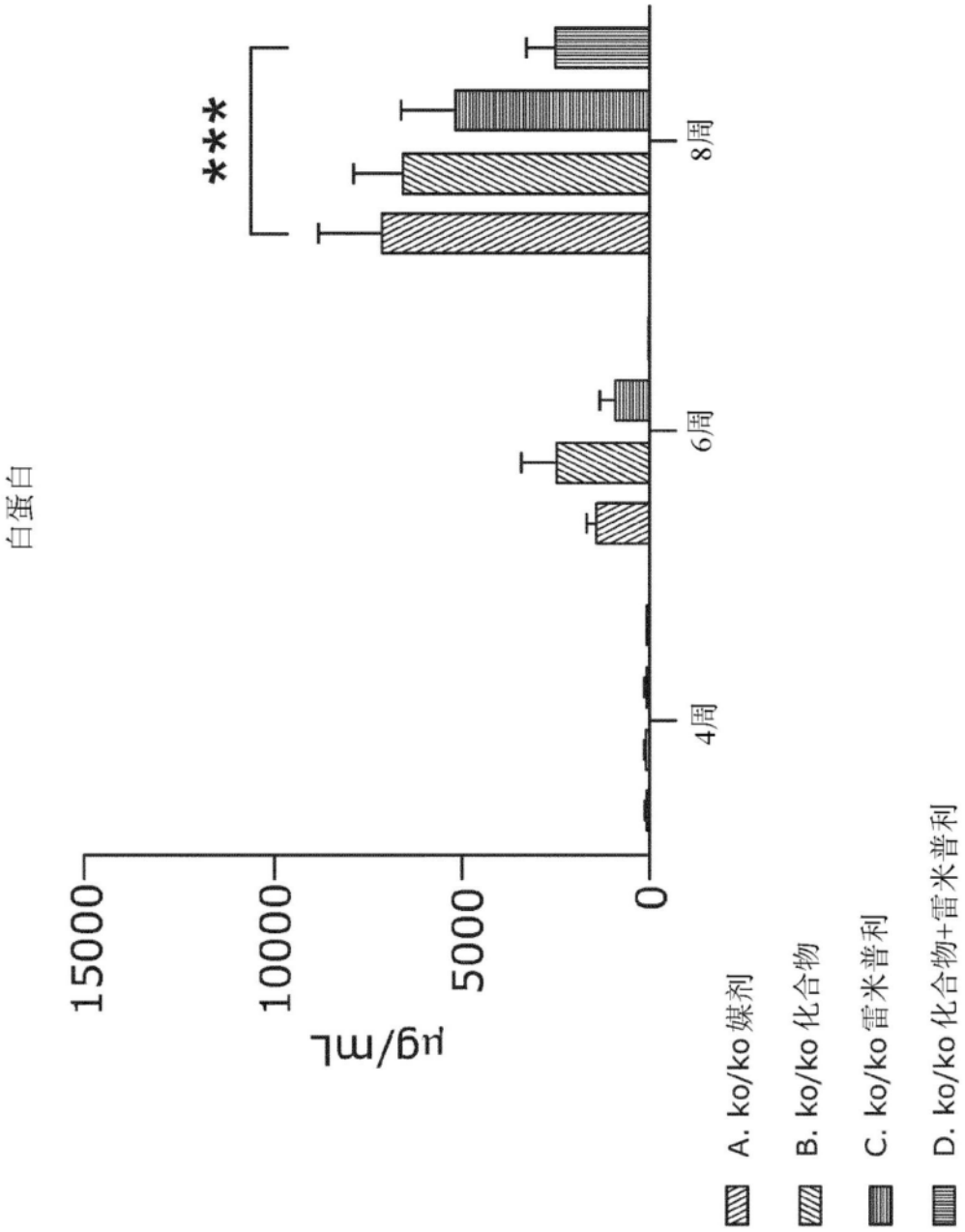

白蛋白
μg/mL
15000
10000
5000
0
4周
6周
8周
***
A. ko/ko 媒剂
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko 雷米普利
D. ko/ko 化合物+雷米普利

图1

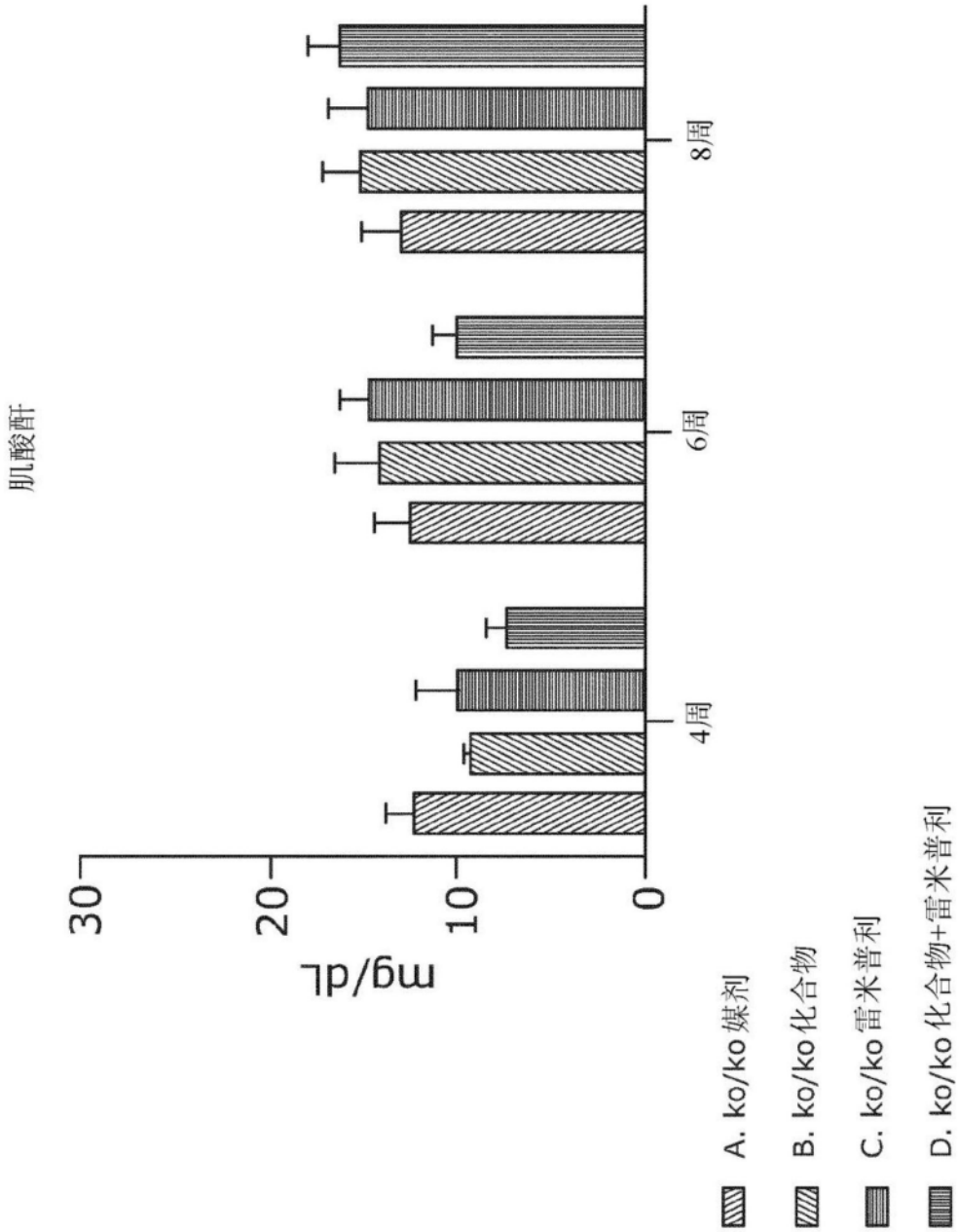

肌酸酐
mg/dL
30
20
10
0
4周
6周
8周
A. ko/ko 媒剂
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko 雷米普利
D. ko/ko 化合物+雷米普利

图2

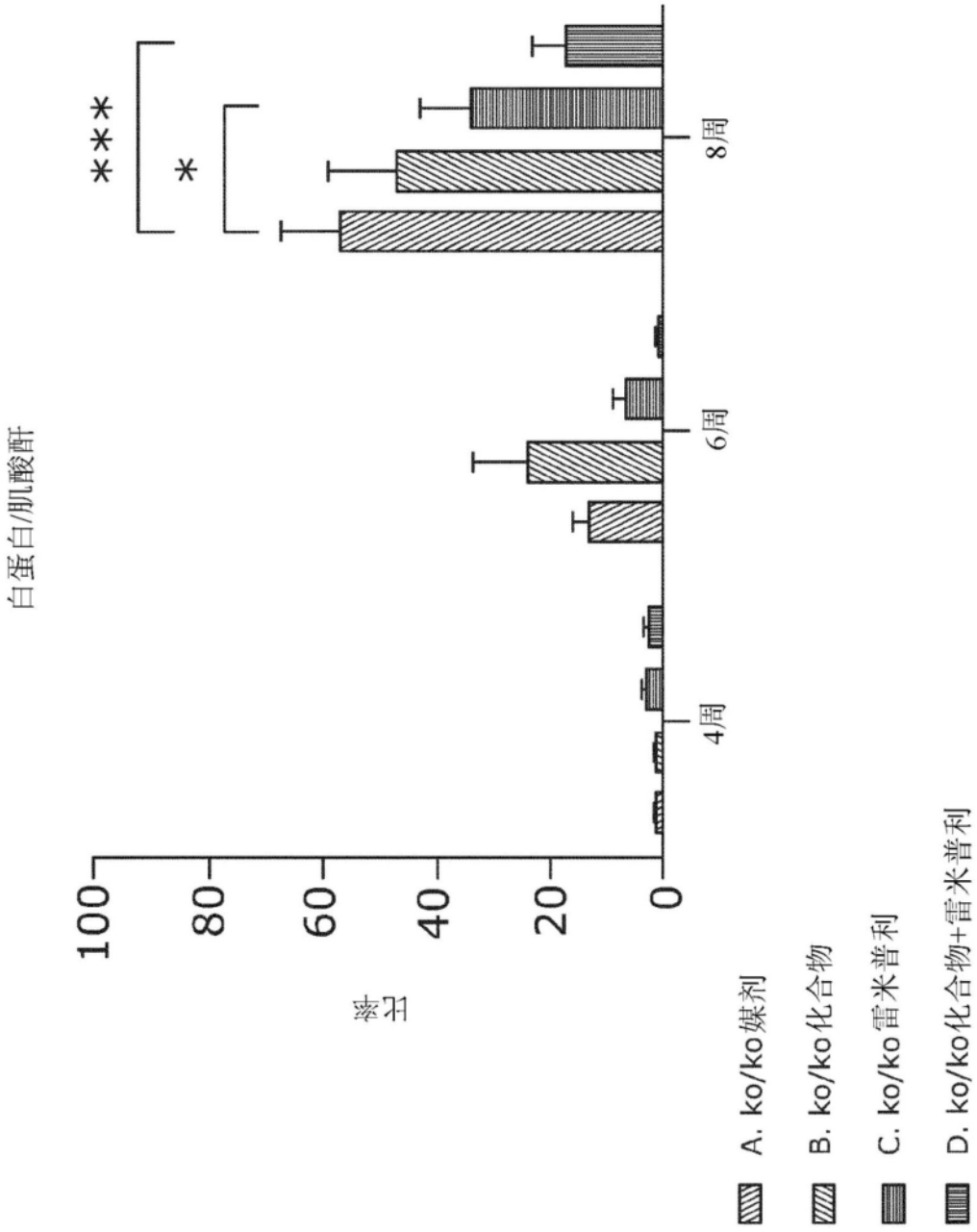

白蛋白/肌酸酐
比率
100
80
60
40
20
0
4周
6周
8周
***
*
A. ko/ko媒剂
B. ko/ko化合物
C. ko/ko雷米普利
D. ko/ko化合物+雷米普利

图3

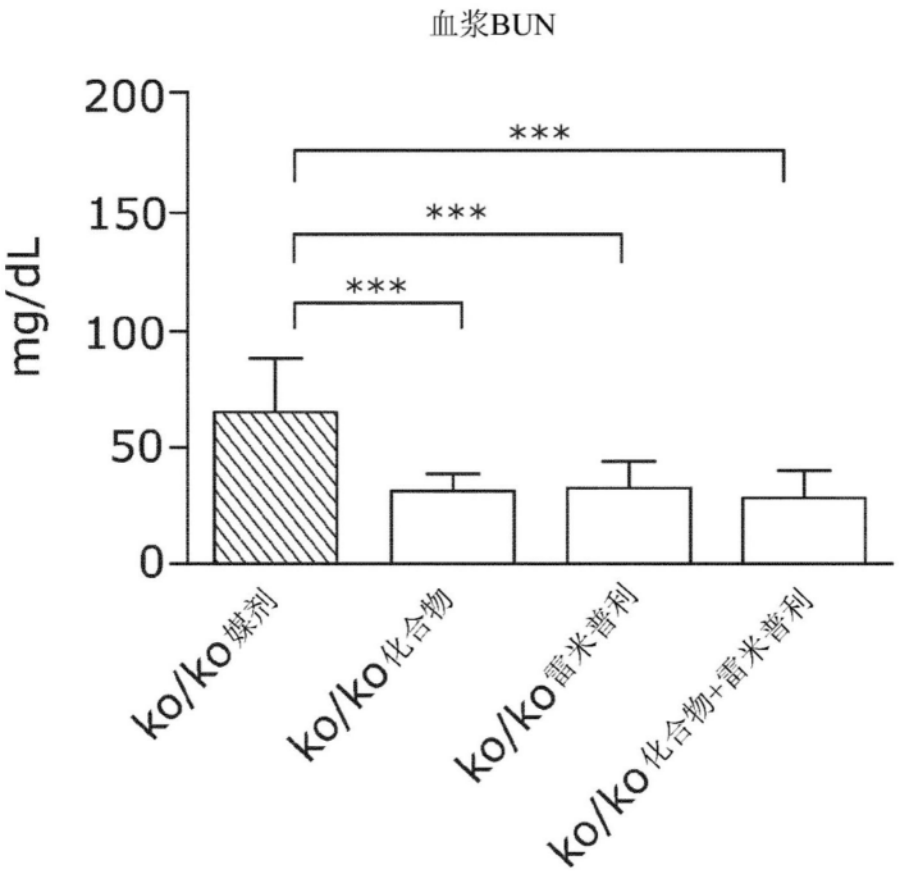

血浆BUN
200
150
100
50
0
mg/dL
***
***
***
ko/ko媒剂
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

图4

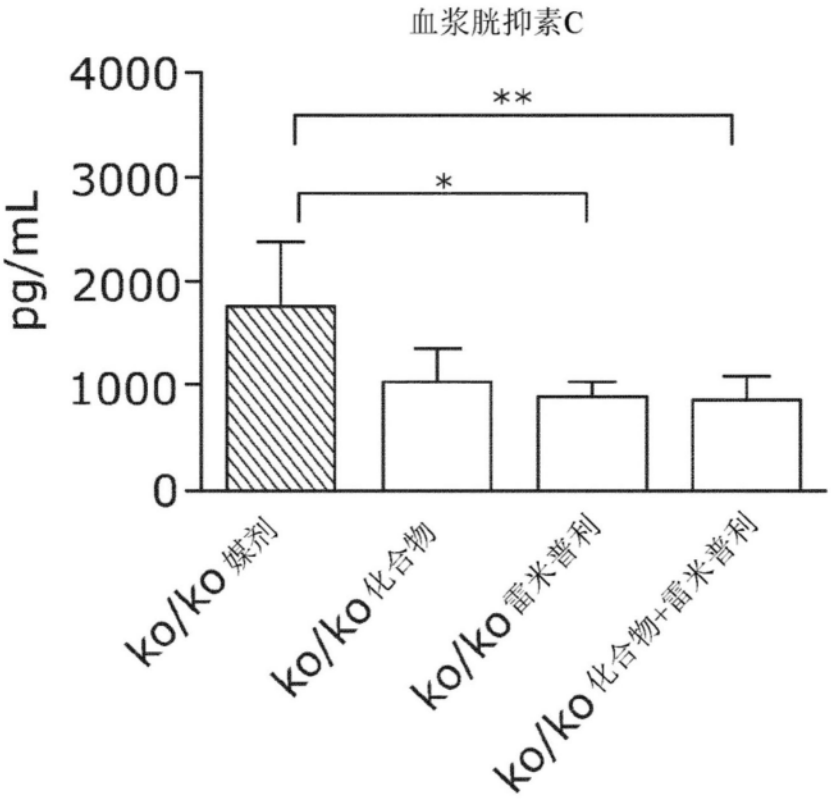

血浆胱抑素C
4000
3000
2000
1000
0
pg/mL
**
*
ko/ko媒剂
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

图5

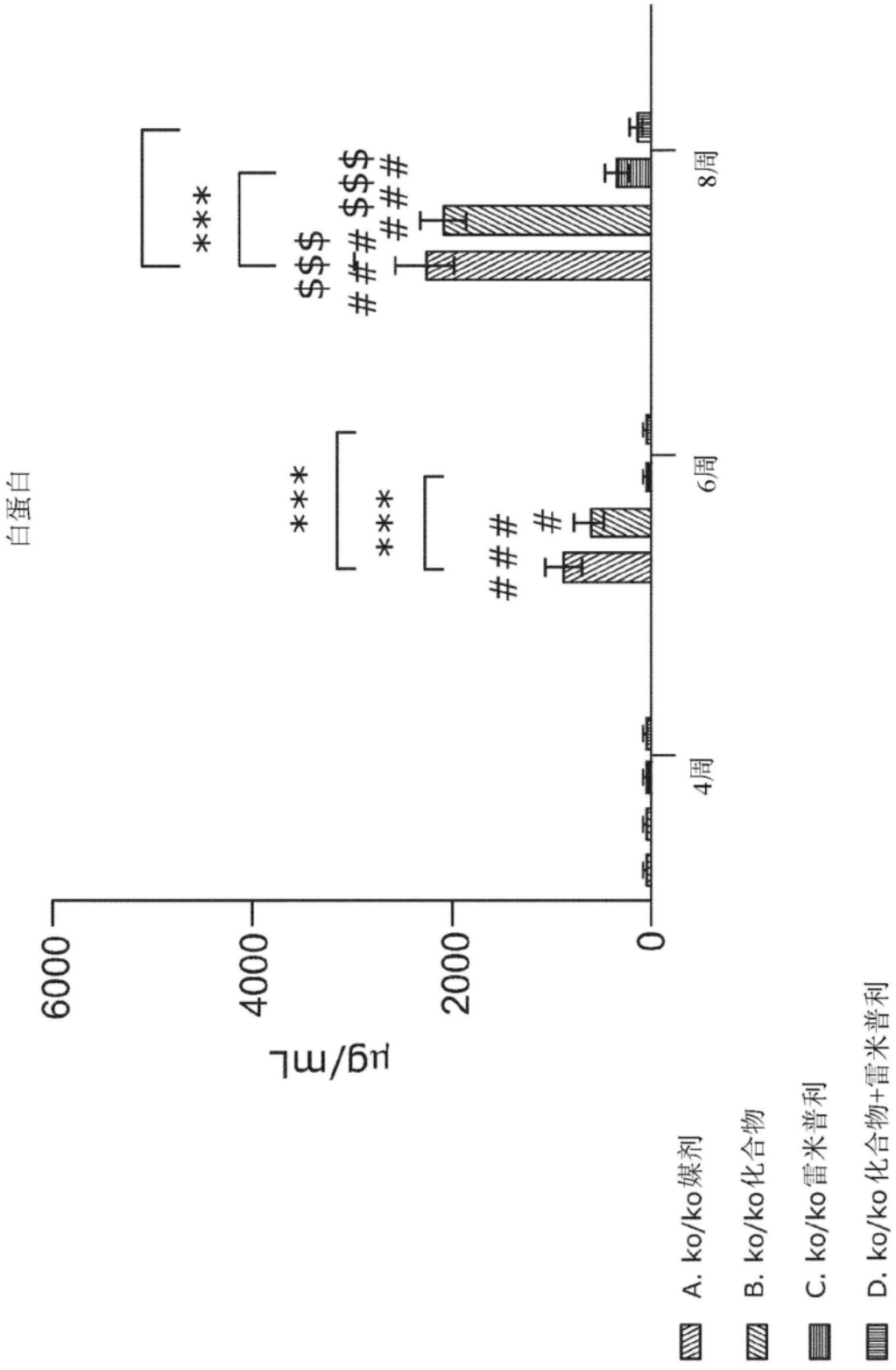

白蛋白
μg/mL
6000
4000
2000
0
4周
6周
8周
***
***
***
$$$
$$$
####
####
#
A. ko/ko媒剂
B. ko/ko化合物
C. ko/ko雷米普利
D. ko/ko化合物+雷米普利

图6

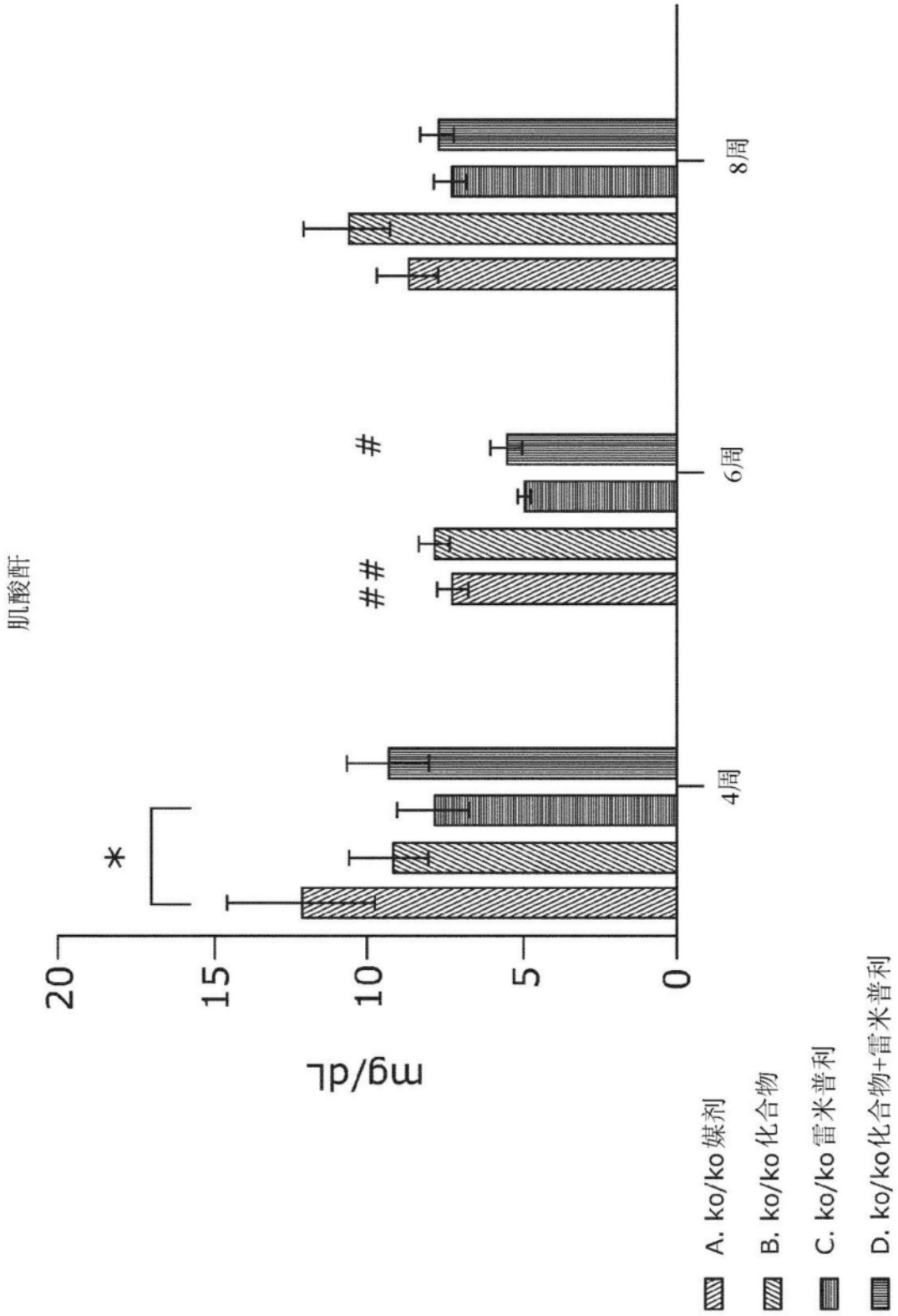

肌酸酐
mg/dL
20
15
10
5
0
*
##
#
4周
6周
8周
A. ko/ko 媒剂
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko 雷米普利
D. ko/ko 化合物+雷米普利

图7

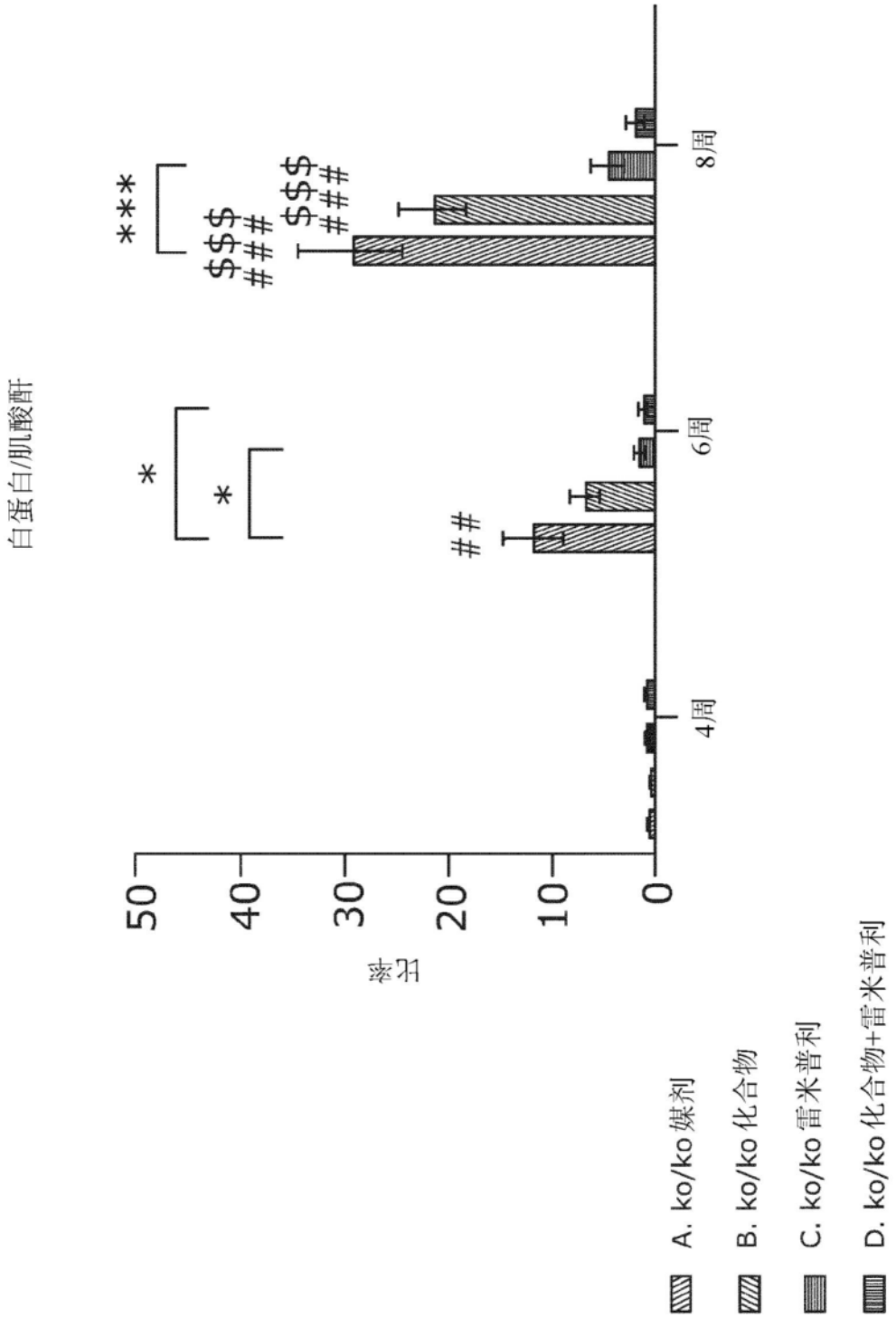

白蛋白/肌酸酐
比率
50
40
30
20
10
0
4周
6周
8周
*
*
***
$$$
###
$$$
###
##
A. ko/ko 媒剂
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko 雷米普利
D. ko/ko 化合物+雷米普利

图8

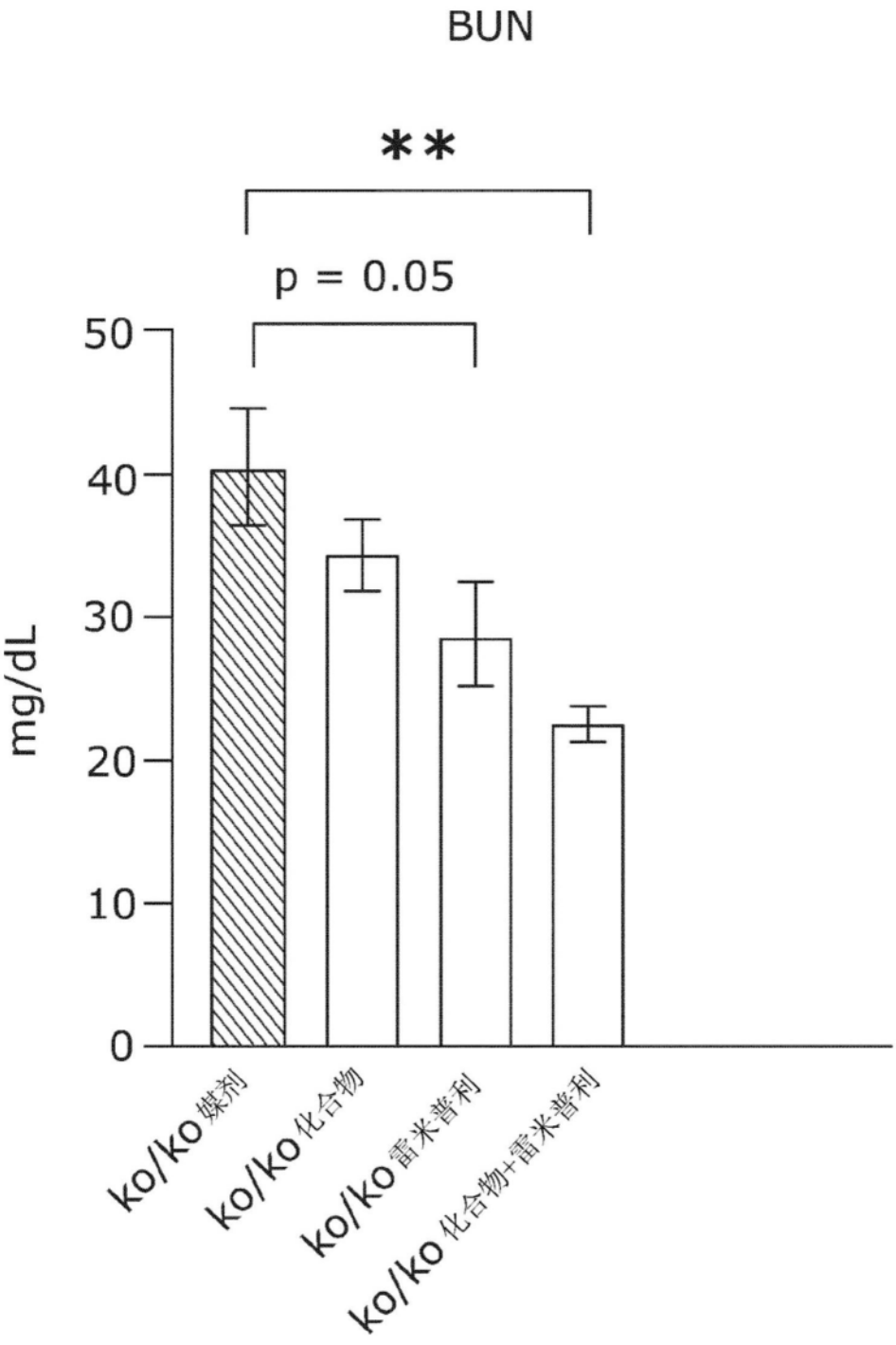

BUN
**
p = 0.05
mg/dL
50
40
30
20
10
0
ko/ko媒剂
ko/ko化合物
ko/ko雷米普利
ko/ko化合物+雷米普利

图9