



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201442702 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：103101912

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/18 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/18 美國

61/754,237

2013/03/14 美國

61/782,781

(71)申請人：卡爾迪奧克斯爾製藥公司 (美國) CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡利什 文森 傑可 KALISH, VINCENT JACOB (US)；瑞登 約翰 REARDON, JOHN (US)；布魯克菲爾德 費德列克 亞瑟 BROOKFIELD, FREDRICK ARTHUR (GB)；考特尼 史蒂芬 馬丁 COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；弗羅斯特 麗莎 瑪莉 FROST, LISA MARIE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：4 共 164 頁

(54)名稱

包含硝醯基予體的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NITROXYL DONORS

(57)摘要

本揭示內容提供包含 N-取代羥基胺衍生物之供予硝醯基之醫藥組合物。該等組合物高度有效地用於治療心血管疾病(例如心臟衰竭)，具有適宜毒理學特徵，且對於靜脈內或經口投與而言足夠穩定。

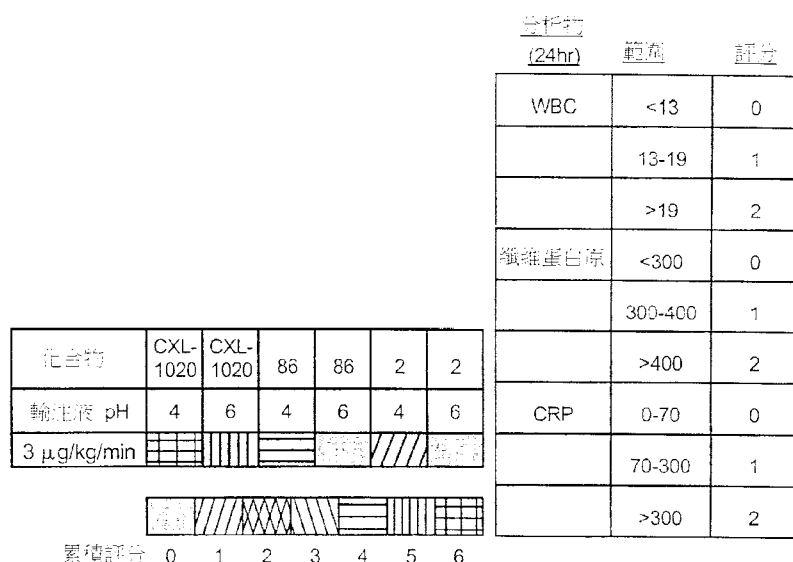


圖 4



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201442702 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：103101912

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/18 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/18 美國

61/754,237

2013/03/14 美國

61/782,781

(71)申請人：卡爾迪奧克斯爾製藥公司 (美國) CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡利什 文森 傑可 KALISH, VINCENT JACOB (US)；瑞登 約翰 REARDON, JOHN (US)；布魯克菲爾德 費德列克 亞瑟 BROOKFIELD, FREDRICK ARTHUR (GB)；考特尼 史蒂芬 馬丁 COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；弗羅斯特 麗莎 瑪莉 FROST, LISA MARIE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：4 共 164 頁

(54)名稱

包含硝醯基予體的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NITROXYL DONORS

(57)摘要

本揭示內容提供包含 N-取代羥基胺衍生物之供予硝醯基之醫藥組合物。該等組合物高度有效地用於治療心血管疾病(例如心臟衰竭)，具有適宜毒理學特徵，且對於靜脈內或經口投與而言足夠穩定。

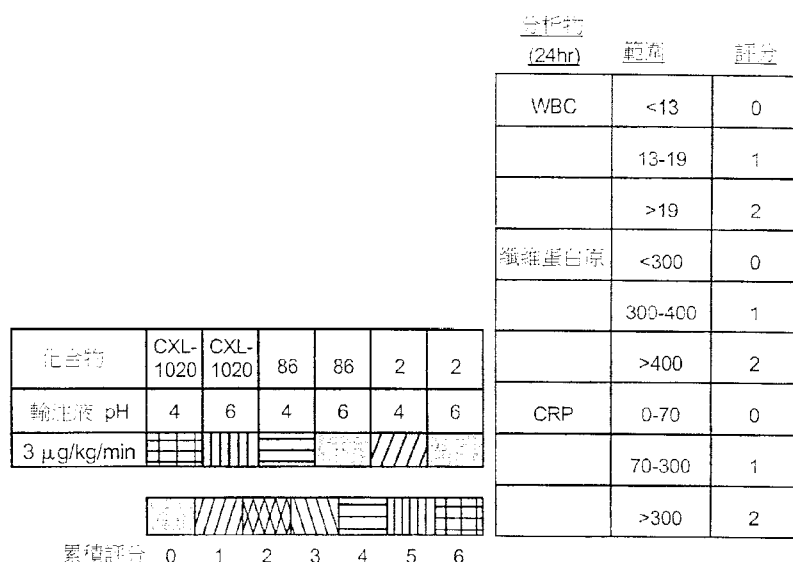


圖 4

發明摘要

※ 申請案號：103101912

※ 申請日：103.1.17

※IPC 分類：A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/141 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

【發明名稱】

包含硝醯基予體的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NITROXYL
DONORS

【中文】

本揭示內容提供包含 *N*-取代羥基胺衍生物之供予硝醯基之醫藥組合物。該等組合物高度有效地用於治療心血管疾病(例如心臟衰竭)，具有適宜毒理學特徵，且對於靜脈內或經口投與而言足夠穩定。

【英文】

The present disclosure provides nitroxyl donating pharmaceutical compositions comprising *N*-substituted hydroxylamine derivatives. The compositions are highly efficacious in treating cardiovascular diseases (e.g., heart failure), have a suitable toxicological profile, and are sufficiently stable for intravenous or oral administration.

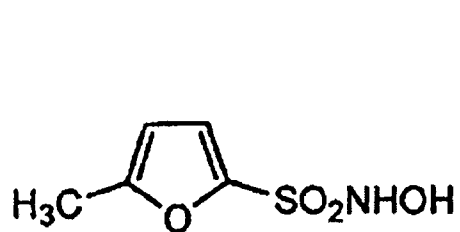
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（4）圖。

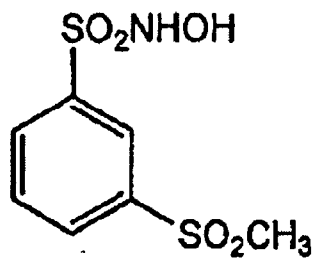
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(1)



(2)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

包含硝醯基予體的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NITROXYL
DONORS

【先前技術】

硝醯基(HNO)已展示在心臟衰竭之活體外及活體內模型中具有正性心血管效應。然而，在生理學pH下，HNO二聚合成連二次亞硝酸，其隨後去水變成氧化亞氮；由於此亞穩性，必須自予體化合物原位生成用於治療應用之HNO。已闡述各種能夠供予硝醯基之化合物且提出將其用於治療已知或懷疑對硝醯基具有反應之病症。例如參見美國專利第6,936,639號、第7,696,373號、第8,030,356號、第8,268,890號、第8,227,639號及第8,318,705號及美國預授權公開案第2009/0281067號、第2009/0298795號、第2011/0136827號及第2011/0144067號。儘管所有該等化合物皆能夠供予硝醯基，但其具有不同之各種物理化學性質，且仍需鑑別物理化學性質最適於經由特定投與途徑治療特定臨床病狀之硝醯基予體。

美國專利第8,030,056號闡述Piloty酸類型化合物之衍生物之合成，該等衍生物能夠在生理學條件下供予硝醯基且可用於治療心臟衰竭及缺血/再灌注損傷。已在第I階段安全性研究中於健康志願者中及在實施於多個醫院之第IIa階段安慰劑對照、雙盲、劑量遞增研究中評估硝醯基予體CXL-1020 (*N*-羥基-2-甲磺醯基苯-1-磺醯胺)。Sabbah等人，「Nitroxyl (HNO) a novel approach for the acute treatment of heart failure」，*Circ Heart Fail.*，2013年10月9日在線公開，(在線

ISSN：1941-3297，印刷ISSN：1941-3289)。研究顯示，在患有收縮性心臟衰竭之患者中，在以水溶液形式於pH = 4下經靜脈內投與時，CXL-1020會減小左心臟及右心臟之填充壓力及全身血管阻力，同時增加心臟及每搏輸出量指數。因此，研究顯示，CXL-1020增強患有心臟衰竭之人類患者中之心肌功能。然而，在產生血液動力學效應所需之CXL-1020之臨限值劑量下，發現該化合物會誘導副效應，包括在靜脈內插入位點處及遠離該位點處具有不可接受程度之發炎性刺激，且作者報導，因該等副效應，此化合物並非用於人類治療之可行候選者。

因此，需要研發可用於治療心臟衰竭且具有適宜毒理學特徵之新供予硝醯基之化合物(在本文中稱為硝醯基予體)及組合物。該等化合物之研發需要理解與硝醯基供予有關之藥物動力學特徵及影響毒理學特徵之因素。不能理解該等因素已阻礙了用於臨床應用之硝醯基予體之研發。

另外，已證實調配硝醯基予體係極大挑戰。許多當前硝醯基予體不溶於水溶液中及/或並不足夠穩定。溶解性及穩定性問題通常妨礙該等化合物在用於非經腸及/或經口投與之醫藥組合物中之應用。因此，需要研發用於非經腸及/或經口投與之含有足夠濃度硝醯基予體之組合物，其足夠穩定且具有有益藥理學及毒理學特徵。

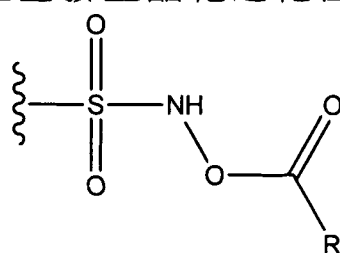
本申請案第1部分中任一參考文獻之引用不應解釋為承認該參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

本揭示內容係關於供予硝醯基之組合物之發現，該等組合物高度有效地治療心血管疾病(例如心臟衰竭)，具有適宜毒理學特徵，且對於靜脈內或經口投與而言足夠穩定。

已發現，在生理學條件下具有足夠長半衰期之*N*-羥基磺醯胺型

硝醯基予體之毒理學特徵顯著優於具有較短半衰期之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體(例如CXL-1020)之毒理學特徵。特定而言，已發現，在非經腸(例如靜脈內)投與時，具有短半衰期(亦即根據在部分5.2中之實例2中闡述之程序在7.4之pH下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或於血漿(例如人類血漿)中量測時，10分鐘或更短)之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有不期望毒性。應理解，術語「*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體」包括具有自由磺醯胺羥基(例如在部分4.2之表1及2中繪示之化合物)之化合物及磺醯胺之*N*-羥基發生酯化之化合物(如下文所繪示)：



(99)

其中 $\sim$ 代表化合物之芳族、雜芳族或多環部分(參見部分4.2對於R之定義)。

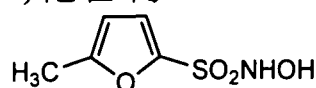
根據本揭示內容，相對於半衰期小於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體(例如CXL-1020)，半衰期大於10分鐘(在PBS或人類血漿中量測時)之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體在毒理學特徵方面展示顯著增進，同時保留治療心血管疾病(例如心臟衰竭)之高效能值。

在某些實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物(亦即供予硝醯基之組合物)中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有大於10分鐘之半衰期。在特定實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於充氣PBS溶液中量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約150分鐘之半衰期。在具體實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於充氣PBS溶液中量測

時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約15分鐘至約70分鐘之半衰期。本揭示內容之該等化合物之具體實例列示於表1及表2中(參見部分4.2)。

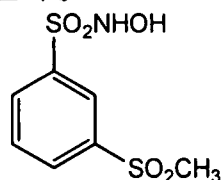
在某些實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有大於10分鐘之半衰期。在特定實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有大於10分鐘至約85分鐘之半衰期。在一些實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。在特定實施例中，在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。本揭示內容之該等化合物之具體實例列示於表1及表2中。

在一特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)。

在另一實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：



(2)。

另外已發現，相對於包含在較大酸性pH值下調配之*N*-羥基磺醯

胺型硝醯基予體之組合物(例如在第I/IIa階段臨床試驗中評估之CXL-1020組合物)，包含在pH約為5或更大下調配之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之組合物顯著增進之毒理學特徵。因此，在各種實施例中，可在約5至約6之pH下(例如pH為約5、約5.5或約6)調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體以用於非經腸注射。在此pH範圍內進行調配相對於較大酸性組合物能減輕潛在不期望副效應(例如減小靜脈刺激)。令人吃驚地，可在對於硝醯基予體之穩定性並無有害效應下於約5至約6之pH範圍內之pH下調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。

另外，已發現，可使用特定賦形劑來穩定及/或溶解可用於本揭示內容之組合物中之硝醯基予體。在各種實施例中，至少一種醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精。在一該實施例中，賦形劑係β-環糊精。一種較佳β-環糊精係CAPTISOL[®]。

在環糊精(例如CAPTISOL[®])用作所揭示醫藥組合物中之賦形劑之實施例中，環糊精在組合物中之量取決於硝醯基予體之溶解性及/或穩定性。舉例而言，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.02:1至約2:1。在特定實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.05:1至約1.5:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.1:1至約1:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.5:1至約1:1。

本揭示內容之化合物及/或組合物可用於治療各種對硝醯基療法具有反應之病狀。舉例而言，本揭示內容之化合物及/或組合物可用於治療心血管疾病或預防其發生。在某些實施例中，本揭示內容之供予硝醯基之組合物可用於治療心血管疾病、缺血/再灌注損傷、肺高血壓或另一對硝醯基療法具有反應之病狀。在特定實施例中，本揭示

內容之供予硝醯基之組合物可用於治療心臟衰竭。在一特定實施例中，本揭示內容之化合物及/或組合物可用於治療失代償性心臟衰竭(例如急性失代償性心臟衰竭)。在某些實施例中，本揭示內容之化合物及/或組合物可用於治療收縮性心臟衰竭。在特定實施例中，本揭示內容之化合物及/或組合物可用於治療舒張性心臟衰竭。

在一態樣中，可經由非經腸(例如皮下、肌內、靜脈內或皮內)投與來投與本揭示內容之化合物及/或組合物。在非經腸(例如靜脈內)投與人類個體時，可以約5 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率投用可用於(例如)本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在某些實施例中，可以約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約70 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率將可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體投用人類個體。在某些實施例中，可以約15 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約50 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率將可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體投用人類個體。在某些實施例中，可以約20 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約30 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率投用可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在某些實施例中，可以約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約20 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率投用可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。

在另一實施例中，本揭示內容之化合物及/或組合物可經調配用於經口投與。可將用於經口投與之化合物調配為液體或固體劑型。在將硝醯基予體調配為口服液體劑型之特定實施例中，聚乙二醇300(PEG300)可用作實例性賦形劑。

【圖式簡單說明】

圖1展示使用心臟衰竭之犬心動過速-起搏模型CXL-1020及本揭示內容之5種化合物(式(1)、(2)、(83)、(84)及(85)之化合物)之血液動力學特徵(參見實例3)。以100 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率經靜脈內投與每一化

合物。在投與各別化合物之後180分鐘獲得血液動力學參數。

圖2展示使用犬周邊靜脈毒性模型在以多個劑量輸注24小時後CXL-1020及本揭示內容之化合物(式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)及(86)之化合物)之毒理學特徵之評價(參見實例4及5)。所量測之主要發炎標記物包括白血球(WBC)、纖維蛋白原及C-反應蛋白(CRP)。

圖3展示使用犬植入中心導管72小時模型且使用不同劑量之CXL-1020及本揭示內容之4種化合物(式(1)、(2)、(83)及(84)之化合物)所觀察之發炎的量度(參見實例4-6)。表中所展示之評分係基於在導管尖端處及其周圍以及鄰近導管尖端處觀察到之水腫、失血、血管發炎及血管周圍發炎之顯微病理學發現。

圖4展示在pH為4或6下調配之CXL-1020及本揭示內容之兩種化合物(式(2)及(86)之化合物)在以3 $\mu\text{g/kg/min}$ 之速率輸注24小時後毒理學特徵的評價(參見實例6)。

【實施方式】

本發明包括如下：

(1.) 一種治療心臟衰竭之方法，其包含向人類患者投與硝醯基予體組合物，該組合物包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體及環糊精。

(2.) 如上文(1.)之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。

(3.) 如上文(1.)之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。

(4.) 如上文(1.)之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件

下於人類血漿中量測時，該 *N*-羥基磺醯胺型磺醯基予體具有小於95分鐘之半衰期。

(5.) 如上文(1.)至(4.)中任一項之方法，其中該環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。

(6.) 如上文(1.)至(4.)中任一項之方法，其中該環糊精係CAPTISOL[®]。

(7.) 如上文(1.)至(6.)中任一項之方法，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型磺醯基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。

(8.) 如上文(1.)至(6.)中任一項之方法，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型磺醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。

(9.) 如上文(1.)至(6.)中任一項之方法，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型磺醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。

(10.) 如上文(1.)至(9.)中任一項之方法，其中該組合物適於非經腸投與。

(11.) 如上文(10.)之方法，其中該組合物適於靜脈內投與。

(12.) 如上文(10.)或(11.)之方法，其中在約4至約6之pH下調配該組合物。

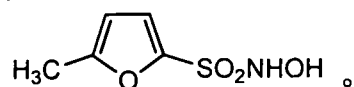
(13.) 如上文(10.)或(11.)之方法，其中在約5至約6之pH下調配該組合物。

(14.) 如上文(10.)或(11.)之方法，其中在約5.5至約6之pH下調配該組合物。

(15.) 如上文(1.)至(14.)中任一項之方法，其中該心臟衰竭係急

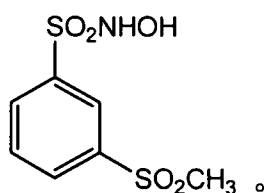
性失代償性心臟衰竭。

(16.) 如上文(1.)至(15.)中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

(17.) 如上文(1.)至(15.)中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：



(2)

(18.) 一種治療心臟衰竭之方法，其包含向人類患者投與硝磺基予體組合物，該組合物包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體，其中在約5至約6.5之pH下非經腸投與該組合物。

(19.) 如上文(18.)之方法，其中經靜脈內投與該組合物。

(20.) 如上文(18.)或(19.)之方法，其中在約5.5至約6之pH下投與該組合物。

(21.) 如上文(18.)或(19.)之方法，其中在約6之pH下投與該組合物。

(22.) 如上文(18.)至(21.)中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。

(23.) 如上文(18.)至(21.)中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。

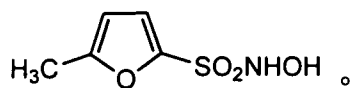
(24.) 如上文(18.)至(21.)中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有小於95分鐘之半衰期。

(25.) 如上文(18.)至(24.)中任一項之方法，其中該組合物進一步包含穩定劑。

(26.) 如上文(25.)之方法，其中該穩定劑係環糊精。

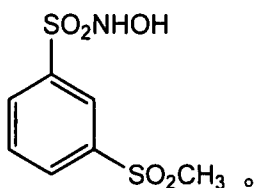
(27.) 如上文(26.)之方法，其中該環糊精係β-環糊精。

(28.) 如上文(18.)-(27.)中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

(29.) 如上文(18.)-(27.)中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：



(2)

(30.) 一種醫藥組合物，其包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體及水性緩衝劑，其中該組合物具有約5至約6之pH。

(31.) 如上文(30.)之醫藥組合物，其中該水性緩衝劑向該組合物提供約5.5至約6.2之pH。

(32.) 如上文(30.)之醫藥組合物，其中該水性緩衝劑向該組合物提供約6之pH。

(33.) 如上文(30.)至(32.)中任一項之醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鹽或乙酸鹽緩衝劑。

(34.) 如上文(33.)之醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鉀緩衝劑。

(35.) 如上文(33.)之醫藥組合物，其中該緩衝劑係乙酸鉀緩衝劑。

(36.) 如上文(30.)至(35.)中任一項之醫藥組合物，其進一步包含穩定劑。

(37.) 如上文(36.)之醫藥組合物，其中該穩定劑係環糊精。

(38.) 如上文(37.)之醫藥組合物，其中該環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。

(39.) 如上文(37.)或(38.)之醫藥組合物，其中該環糊精係CAPTISOL[®]。

(40.) 如上文(37.)至(39.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。

(41.) 如上文(37.)至(39.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。

(42.) 如上文(37.)至(39.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。

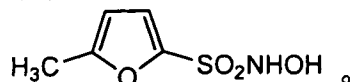
(43.) 如上文(30.)至(42.)中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。

(44.) 如上文(30.)至(42.)中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型

硝磺基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。

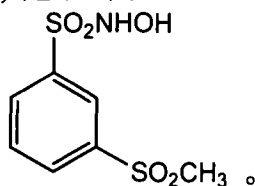
(45.) 如上文(30.)至(42.)中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有小於95分鐘之半衰期。

(46.) 如上文(30.)至(42.)中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

(47.) 如上文(30.)至(42.)中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：



(2)

(48.) 一種醫藥組合物，其包含(i)在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體及(ii)環糊精。

(49.) 如上文(48.)之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。

(50.) 如上文(48.)之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。

(51.) 如上文(48.)之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有小於95分鐘之半衰期。

(52.) 如上文(48.)至(51.)中任一項之醫藥組合物，其中該環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。

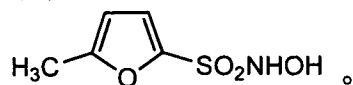
(53.) 如上文(48.)至(51.)中任一項之醫藥組合物，其中該環糊精係CAPTISOL[®]。

(54.) 如上文(48.)至(53.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型磺基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。

(55.) 如上文(48.)至(53.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。

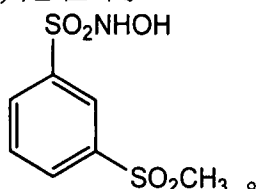
(56.) 如上文(48.)至(53.)中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。

(57.) 如上文(48.)至(53.)中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型磺基予體係式(1)化合物：



(1)

(58.) 如上文(48.)至(53.)中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型磺基予體係式(2)化合物：



(2)

(59.) 一種混合物，其包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型磺基

予體及環糊精，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。

(60.) 如上文(59.)之混合物，其係藉由凍乾形成。

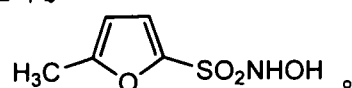
(61.) 如上文(59.)或(60.)之粉劑，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。

(62.) 如上文(61.)之粉劑，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。

(63.) 如上文(59.)至(62.)中任一項之粉劑，其進一步包含緩衝劑。

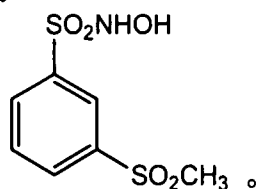
(64.) 如上文(63.)之粉劑，其中該緩衝劑係乙酸鉀。

(65.) 如上文(59.)至(64.)中任一項之粉劑，其中該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

(66.) 如上文(59.)至(64.)中任一項之粉劑，其中該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：



(2)

(67.) 一種如上文(30.)至(58.)中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心血管疾病之醫藥。

(68.) 一種如上文(30.)至(58.)中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心臟衰竭之醫藥。

(69.) 一種如上文(30.)至(58.)中任一項之醫藥組合物之用途，

其用以製造可用於治療急性失代償性心臟衰竭之醫藥。

(70.) 如上文(30.)至(58.)中任一項之醫藥組合物，其用於治療心臟衰竭。

(71.) 如上文(30.)至58.)中任一項之醫藥組合物，其用於治療急性失代償性心臟衰竭。

4.1 定義

除非另外明確指示，否則本文所用之下列術語具有下文所指示之含義。

「醫藥上可接受之鹽」係指本文所揭示任一治療劑之鹽，該鹽可包括業內已知之各種有機及無機抗衡離子中之任一者且該鹽在醫藥上可接受。在治療劑含有酸性官能基時，抗衡離子之各種實例性實施例鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及諸如此類之離子。在治療劑含有鹼性官能基時，醫藥上可接受之鹽可包括(舉例而言)有機或無機酸之抗衡離子，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及諸如此類。闡釋性鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽(glucaronate)、糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)及對甲苯磺酸鹽。因此，鹽可自本文所揭示具有酸性官能基(例如羧酸官能基)之任一式之化合物及醫藥上可接受之無機或有機鹼製得。適宜鹼包括但不限於諸如鈉、鉀及鋰等鹼金屬之氫氧化物；諸如鈣及鎂等鹼土金屬之氫氧化物；諸如鋁及鋅等其他金屬之氫氧化物；氨及有機胺，例如未經取代或經羥基取代之單-、二-或三烷基胺、二環己基胺；三丁基胺；吡

啖；*N*-甲基-*N*-乙基胺；二乙胺；三乙胺；單-、雙-或叁-(2-羥基-低碳數烷基胺)，例如單-、雙-或叁-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁基胺或叁-(羥甲基)甲基胺、*N,N*-二-低碳數烷基-*N*-(羥基-低碳數烷基)-胺，例如 *N,N*-二甲基-*N*-(2-羥乙基)胺或三-(2-羥乙基)胺；*N*-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸，例如精胺酸、離胺酸及諸如此類。鹽亦可自本文所揭示具有鹼性官能基(例如胺基官能基)之任一式之化合物及醫藥上可接受之無機或有機酸製得。適宜酸包括氫硫酸、檸檬酸、乙酸、鹽酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)、硝酸、磷酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸(besylic acid)、富馬酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸(glucaronic acid)、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)及對甲苯磺酸。

「醫藥上可接受之賦形劑」係指如下任一物質：其本身並非治療劑，用作載劑、稀釋劑、佐劑、黏合劑及/或媒劑，用於將治療劑遞送至患者，或添加至醫藥組合物中以增進其處置或儲存性質或允許或促進化合物或醫藥組合物形成用於投與之單位劑型。醫藥上可接受之賦形劑為醫藥技術所習知且揭示於(例如)Gennaro編輯，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) 及 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.，(例如分別在1986年、1994年及2000年之第1版、第2版及第3版)中。如彼等熟習此項技術者已知，醫藥上可接受之賦形劑可提供各種功能且可闡述為潤濕劑、緩衝劑、懸浮劑、潤滑劑、乳化劑、崩解劑、吸收劑、防腐劑、表面活性劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。醫藥上可接受之賦形劑之實例包括但不限於：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、乙酸纖維素、羥丙基甲基纖維素

及羥丙基纖維素；(4)黃蓍膠粉劑；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；(9)油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無致熱源水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

「單位劑型」係指適於作為用於人類或動物之單劑量之物理離散單位。每一單位劑型可含有預定量之經計算產生期望效應之治療劑。

除非另外明確指示，否則「患者」係指動物，例如哺乳動物，包括但不限於人類。因此，本文所揭示之方法可用於人類療法及獸醫應用中。在特定實施例中，患者係哺乳動物。在某些實施例中，患者係人類。

「有效量」係指組合其效能參數及毒性可能以及基於實踐專家之知識，該量之治療劑或其醫藥上可接受之鹽應以給定治療形式有效。如業內所理解，有效量可以一或多個劑量投與。

「治療(treatment、treating)」及諸如此類係獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方式。出於本揭示內容之目的，有益或期望結果包括但不限於抑制及/或阻抑病狀之發作及/或發生或減小該病狀之嚴重程度(例如減小與該病狀有關之症狀之數量及/或嚴重程度)，增加彼等患有該病狀者之生活品質，降低治療該病狀所需之其他藥劑之劑量，增強患者所服用另一藥劑對於該病狀之效應，及/或延長患有該病狀之患者之存活。

「預防(prevent、preventing)」及諸如此類係指減小並未患有病

狀但處於發生病狀之風險下之患者發生病狀之概率。「處於風險下」之患者可或可不患有可檢測病狀，且在本文所揭示之治療方法之前可或可不顯示可檢測病狀。「處於風險下」表示患者具有一或多個所謂的風險因素，其係與發生病狀相關之可量測參數且為業內所習知。具有一或多個該等風險因素之患者發生病狀之概率高於並無一或多個該風險因素之患者。

「正性收縮影響劑」係指使得心肌收縮功能有所增加之藥劑。實例性正性收縮影響劑係 β -腎上腺素能受體激動劑、磷酸二酯酶活性抑制劑及鈣敏化劑。 β -腎上腺素能受體激動劑尤其包括多巴胺(dopamine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、特布他林(terbutaline)及異丙腎上腺素(isoproterenol)。亦意欲涵蓋該等化合物之類似物及衍生物。舉例而言，美國專利第4,663,351號揭示可經口投與多巴酚丁胺前藥。

「對硝醯基療法具有反應」之病狀包括如下任一病狀：其中投與在生理學條件下供予有效量之硝醯基之化合物會治療及/或預防該病狀，彼等術語定義於本文中。在投與硝醯基予體後症狀得以阻抑或減弱之病狀係對硝醯基療法具有反應之病狀。

「肺高血壓」或「PH」係指肺動脈壓升高之病狀。PH之當前血液動力學定義係在大於或等於25 mmHg之安靜狀態下之平均肺動脈壓(MPAP)。Badesch等人，*J. Amer. Coll. Cardiol.* 54(增刊):S55-S66 (2009)。

「N/A」意指未評價。

「(C₁-C₆)烷基」係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。在命名具有具體碳數之烷基時，意欲涵蓋所有具有該碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丙基」包括正丙基及異丙基且「丁基」包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。(C₁-C₆)

烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正己基及諸如此類。

「(C₁-C₄)烷基」係指具有1、2、3或4個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。(C₁-C₄)烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。

「(C₃-C₅)烷基」係指具有3、4或5個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。在命名具有具體碳數之烷基時，意欲涵蓋所有具有該碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丙基」包括正丙基及異丙基且「丁基」包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。(C₃-C₅)烷基之實例包括正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基及諸如此類。

「(C₂-C₄)烯基」係指具有2、3或4個碳原子及雙鍵(在任一位置)之直鏈或具支鏈不飽和烴基團，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基及諸如此類。

「(C₂-C₃)烯基」係指具有2或3個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈非環狀烴。(C₂-C₃)烯基之實例包括-乙烯基、-烯丙基及1-丙-1-烯基。

「(C₅-C₇)雜環烷基」係指含有1、2、3或4個各自獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之5-、6-或7員飽和或不飽和橋接單環或雙環雜環。(C₅-C₇)雜環烷基之實例包括吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫噁嗪基、四氫呋喃、硫戊環、二硫戊環、吡咯啉、吡咯啉、吡啶、咪啶、咪啶、四唑、六氫吡啶、噻嗪、噻嗪、吡嗪、四氫呋喃酮、 γ -丁內酯、 α -吡喃、 γ -吡喃、二氧雜環戊烷、四氫吡喃、二噁烷、二噻吩、六氫吡嗪、三嗪、四嗪、嗎啉、硫代嗎啉、二氮雜環庚烷、噁嗪、四氫-噁嗪基、異噻唑、吡啶

啖及諸如此類。

「(5-或6員)雜芳基」係指5或6個成員之單環芳族雜環，亦即包含至少一個環雜原子(例如1、2、3或4個環雜原子，其各自獨立地選自氮、氧及硫)之單環芳族環。-(5-或6員)雜芳基之實例包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三唑基、吡唑基、異噻唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,5-三嗪基及噻吩基。

「鹵基」係指-F、-Cl、-Br或-I。

「 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物」係指藉由使用 $-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 或 $-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$ 代替其氫原子以分別提供 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 或 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$ 基團衍生之具有至少一個-OH基團之 β -環糊精，其中 Z^+ 係陽離子，例如鈉、鉀、銨、四甲基銨及諸如此類之陽離子。在一實施例中，每一Z係鈉。

4.2 *N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體

已發現，與具有較短半衰期之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體(例如CXL-1020)相比，在生理學條件下具有足夠長半衰期之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有顯著較佳毒理學特徵。在經靜脈內投與時，該等較長半衰期硝醯基予體提供類似於CXL-1020之效能值，但展示顯著減小之副效應(例如刺激及/或發炎)(參見實例4-6)。另外，該等硝醯基予體使得血液動力學效應在1小時或更短時間內發作，此在臨床上較為期望。

不受限於理論，在本揭示內容之實例中報告之實驗表明，半衰期實質上短於10分鐘(在PBS或人類血漿中量測時(參見實例2))之硝醯基予體(例如CXL-1020)在投與後產生高局部濃度之硝醯基，且高局部濃度之硝醯基係所觀察副效應之起因。高濃度之硝醯基發生二聚合，

從而形成連二次亞硝酸，其能夠產生羥基自由基。另一選擇為或此外，源於白血球之過氧化物可與硝醯基反應形成羥基自由基。羥基自由基可對內皮細胞有毒，從而導致發炎或不耐症。儘管具有較長半衰期之硝醯基化合物可在理論上經由類似機制產生羥基自由基，但該等自由基之形成預計因低濃度之硝醯基而有所減小，由此減小硝醯基發生二聚合或與過氧化物反應之能力。具有極長半衰期(例如在根據在實例2中闡述之方法於人類血漿中量測時，大於95分鐘)之化合物由此預計具有有益毒理學特徵；然而，該等化合物可在實質性硝醯基形成之前自循環清除及/或稀釋，且由此具有減小之效能。

因此，本揭示內容提供包含*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之醫藥組合物，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，該等*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之半衰期大於約10分鐘。在特定實施例中，本揭示內容提供包含*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之醫藥組合物，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，該等*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之半衰期大於約17分鐘。

已發現，半衰期在約12分鐘至約85分鐘範圍內(在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序))之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體相對於具有較短半衰期之化合物具有有益效能及增進之毒理學特徵。在某些實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予

體具有約15分鐘至約80分鐘之半衰期。在特定實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，本揭示內容之硝醯基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。在特定實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，本揭示內容之硝醯基予體具有約25分鐘至約60分鐘之半衰期。在特定實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，本揭示內容之硝醯基予體具有約35分鐘至約60分鐘之半衰期。在特定實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，本揭示內容之硝醯基予體具有約35分鐘至約50分鐘之半衰期。在特定實施例中，在pH 7.4下於充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中或在pH 7.4下於人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下量測時(各自根據在實例2中闡述之程序)，本揭示內容之硝醯基予體具有約40分鐘至約50分鐘之半衰期。

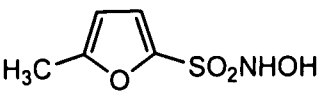
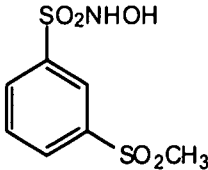
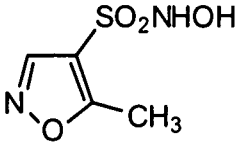
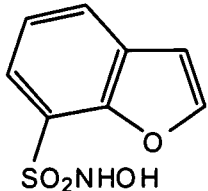
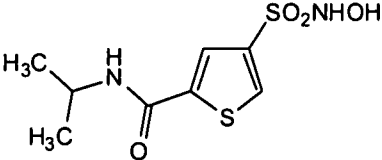
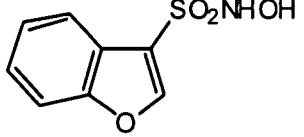
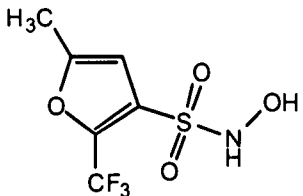
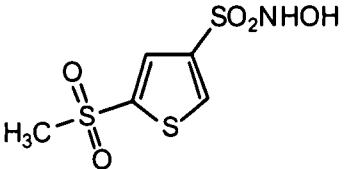
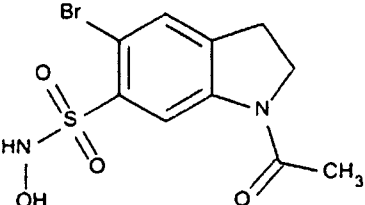
可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體能夠在生理學pH (亦即約7.4之pH)及生理學溫度(亦即約37°C之溫度)(統稱為「生理學條件」)下供予硝醯基。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大(亦即100%)量之約40%或更高。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予硝醯基理論最大量之約50%或更高。

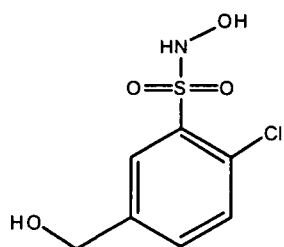
在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予硝醯基理論最大量之約60%或更高。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予硝醯基理論最大量之約70%或更高。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予硝醯基理論最大量之約80%或更高。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予硝醯基理論最大量之約90%或更高。

應理解，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體亦可供予限制量之一氧化氮，只要硝醯基供予量超過一氧化氮供予量。在某些實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約25莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約20莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約15莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約10莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約5莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予約2莫耳%或更少之一氧化氮。在一特定實施例中，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在生理學條件下供予極少量(例如約1莫耳%或更少)之一氧化氮。

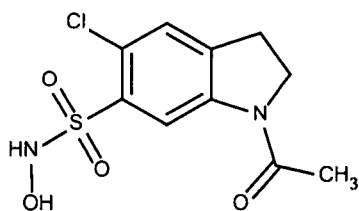
可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體之特定實施例提供於表1及表2中。根據本揭示內容目標中之一者，已研發在表1中列示之化合物以優化硝磺基予體之半衰期及毒理學特徵。先前已闡述在表2中列示之化合物(例如參見美國專利第8,030,356號，其全部內容以引用方式併入本文中)。在充氣磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中及/或在血漿中量測時，在表1及表2中列示之化合物通常具有大於10分鐘之半衰期(參見部分5.2中之表4)。

表1.本揭示內容之代表性新穎*N*-羥基磺醯胺化合物

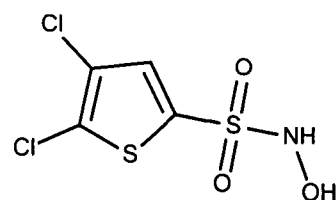
 <i>N</i>-羥基-5-甲基呋喃-2-磺醯胺(1)	 <i>N</i>-羥基-3-甲磺醯基苯-1-磺醯胺(2)	 <i>N</i>-羥基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(3)
 <i>N</i>-羥基-1-苯并呋喃-7-磺醯胺(4)	 4-(羥基胺磺醯基)-<i>N</i>-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲磺醯胺(5)	 <i>N</i>-羥基-1-苯并呋喃-3-磺醯胺(6)
 <i>N</i>-羥基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(7)	 <i>N</i>-羥基-5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯胺(8)	 1-乙磺基-5-溴-<i>N</i>-羥基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-磺醯胺(9)



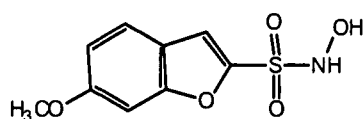
2-氯-*N*-羟基-5-(羟甲基)苯-
1-磺酰肼(10)



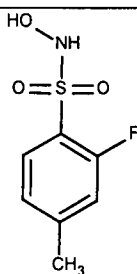
1-乙酰基-5-氯-*N*-羟基-2,3-二
氢-1*H*-吡咯-6-磺酰肼(11)



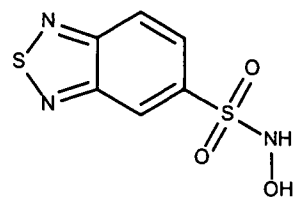
4,5-二氯-*N*-羟基噻吩-2-磺酰
肼(12)



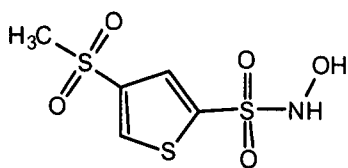
N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋
喃-2-磺酰肼(13)



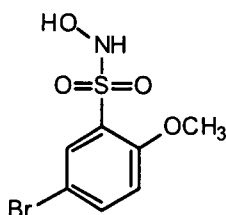
2-氟-*N*-羟基-4-甲基苯-1-磺酰
肼(14)



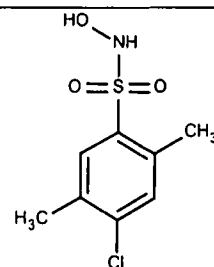
N-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-5-磺
酰肼(15)



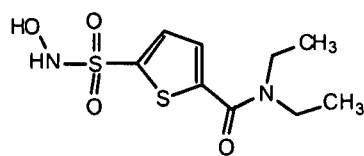
N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-
磺酰肼(16)



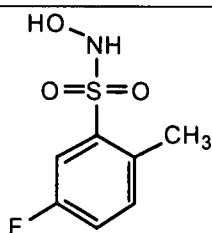
5-溴-*N*-羟基-2-甲氧基苯-1-磺
酰肼(17)



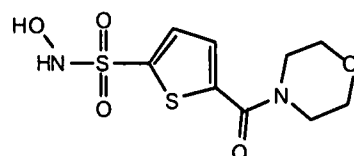
4-氯-*N*-羟基-2,5-二甲基苯-1-
磺酰肼(18)



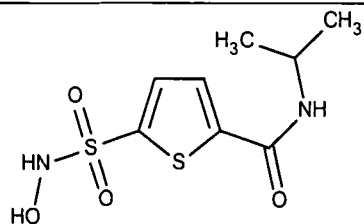
N,N-二乙基-5-(羟基胺磺酰
基)噻吩-2-甲酰肼(19)



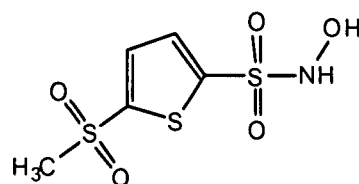
5-氟-*N*-羟基-2-甲基苯-1-磺酰
肼(20)



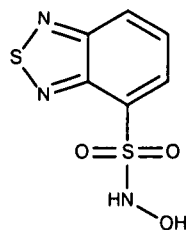
N-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-
2-磺酰肼(21)



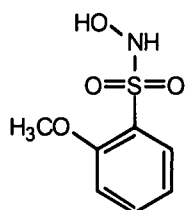
5-(羟基胺磺酰基)-*N*-(丙烷-
2-基)噻吩-2-甲酰肼(22)



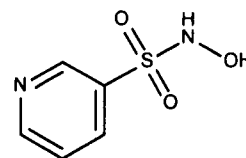
N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰肼(23)



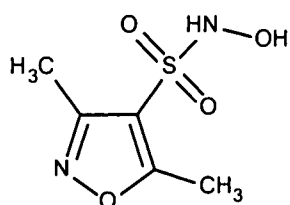
N-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺醯胺(24)



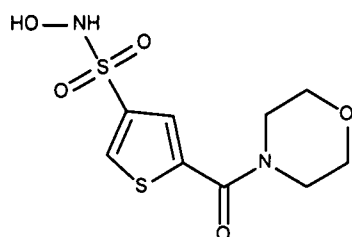
N-羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺
(25)



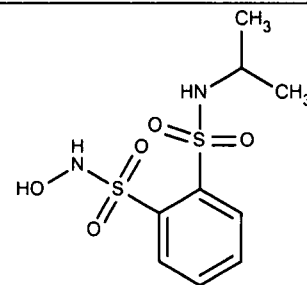
N-羥基吡啶-3-磺醯胺(26)



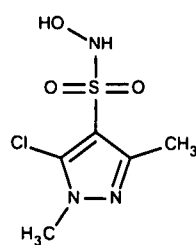
N-羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺 (27)



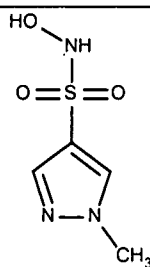
N-羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯胺(28)



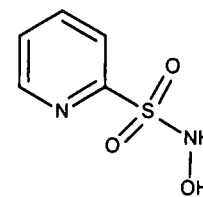
1-*N*-羥基-2-*N*-(丙烷-2-基)苯-1,2-二磺醯胺(29)



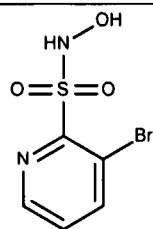
5-氯-*N*-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(30)



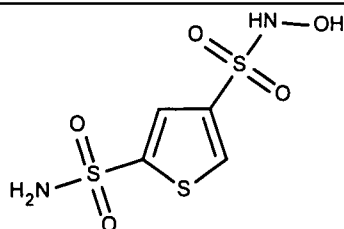
N-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(31)



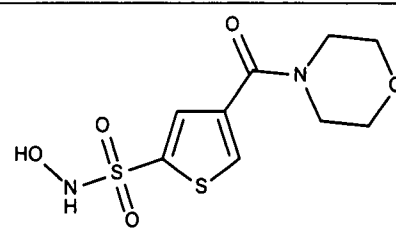
N-羥基吡啶-2-磺醯胺(32)



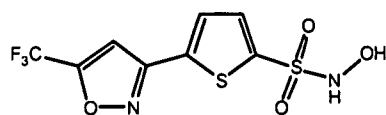
3-溴-*N*-羥基吡啶-2-磺醯胺
(33)



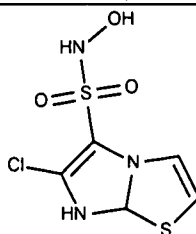
4-*N*-羥基噻吩-2,4-二磺醯胺
(34)



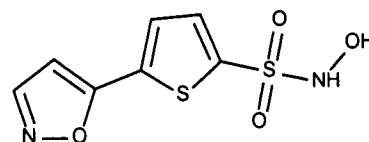
N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺(35)



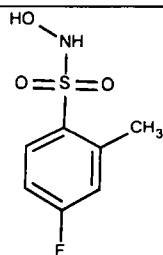
N-羥基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺醯胺(36)



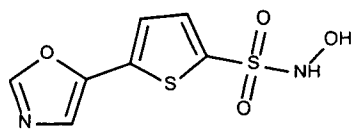
6-氯-*N*-羥基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯胺(37)



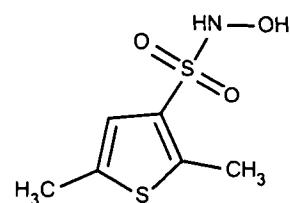
N-羥基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺(38)



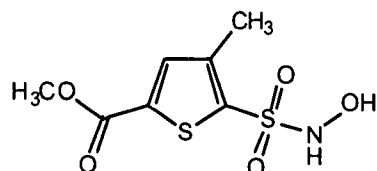
4-氟-*N*-羟基-2-甲基苯-1-磺
酰胺(39)



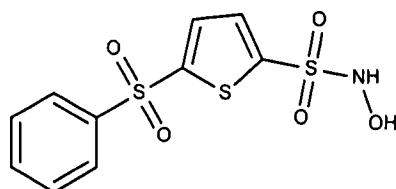
N-羟基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩
-2-磺酰胺(40)



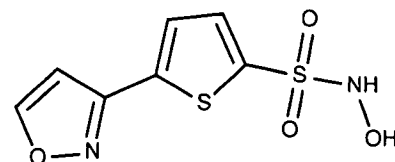
N-羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺
酰胺(41)



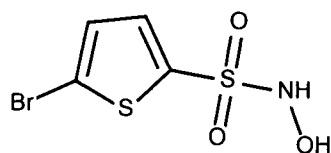
5-(羟基胺磺酰基)-4-甲基噻
吩-2-甲酸甲酯(42)



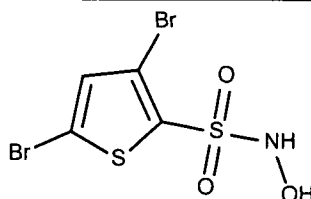
5-(苯磺酰基)-*N*-羟基噻吩-2-
磺酰胺(43)



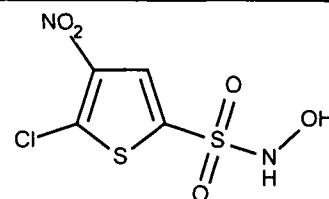
N-羟基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩
-2-磺酰胺(44)



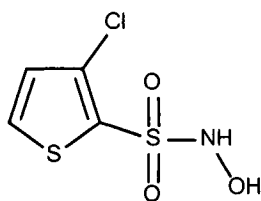
5-溴-*N*-羟基噻吩-2-磺酰胺
(45)



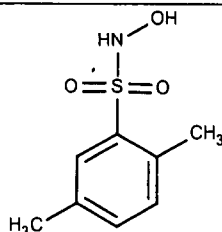
3,5-二溴-*N*-羟基噻吩-2-磺酰
胺(46)



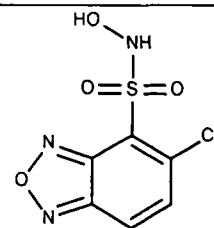
5-氯-*N*-羟基-4-硝基噻吩-2-磺
酰胺(47)



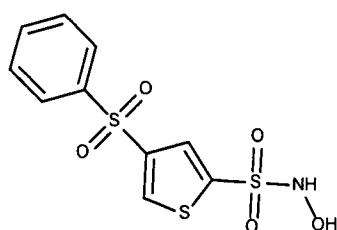
3-氯-*N*-羟基噻吩-2-磺酰胺
(48)



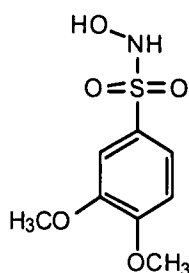
N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰
胺(49)



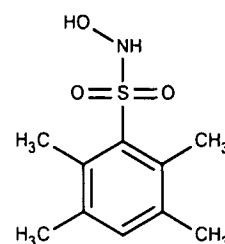
5-氯-*N*-羟基-2,1,3-苯并噁二唑
-4-磺酰胺(50)



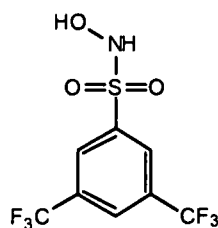
4-(苯磺酰基)-*N*-羟基噻吩-
2-磺酰胺(51)



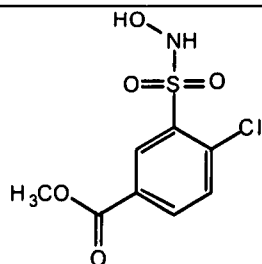
N-羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺
酰胺(52)



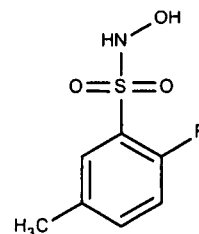
N-羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺
酰胺(53)



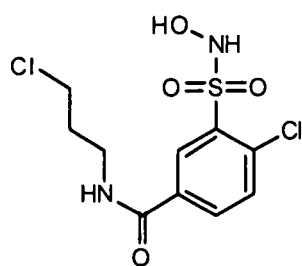
N-羥基-3,5-雙(三氟甲基)苯-1-磺醯胺(54)



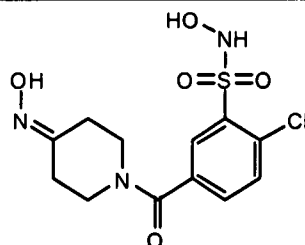
4-氯-3-(羥基胺磺醯基)苯甲酸甲酯(55)



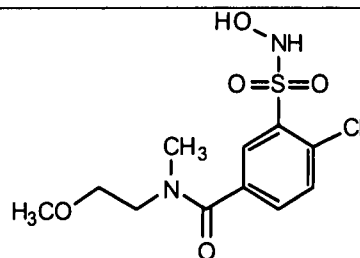
2-氟-*N*-羥基-5-甲基苯-1-磺醯胺(56)



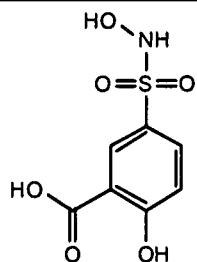
4-氯-*N*-(3-氯丙基)-3-(羥基胺磺醯基)-苯甲醯胺(57)



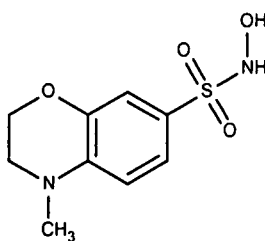
2-氯-*N*-羥基-5-[4-(羥基亞胺基)六氫吡啶-1-羰基]苯-1-磺醯胺(58)



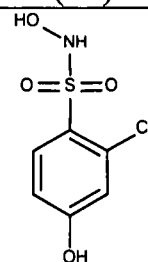
4-氯-3-(羥基胺磺醯基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺(59)



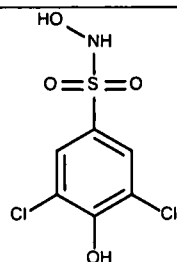
2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)苯甲酸(60)



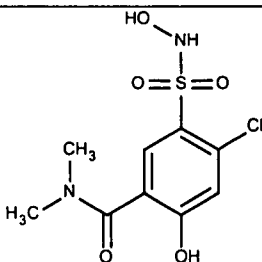
N-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺醯胺(61)



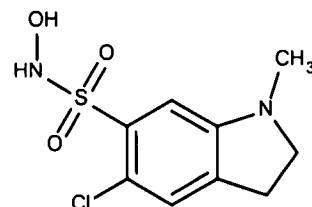
2-氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺(62)



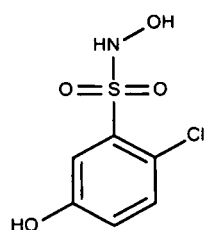
3,5-二氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺(63)



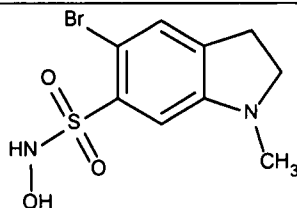
4-氯-2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺(64)



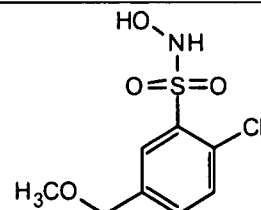
5-氯-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺(65)



2-氯-*N*,5-二羥基苯-1-磺醯

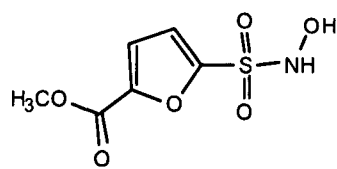


5-溴-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺(67)

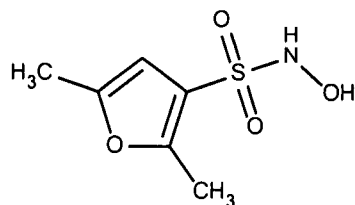


2-氯-*N*-羥基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯胺(68)

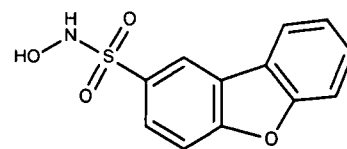
胺(66)



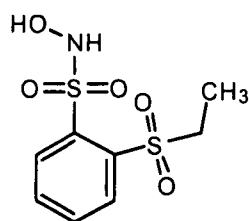
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯(69)



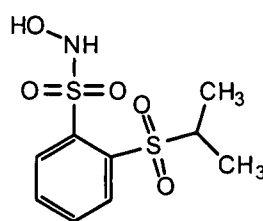
N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺酰胺(70)



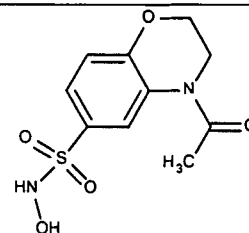
N-羟基-8-氧杂三環[7.4.0.0]十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-磺酰胺(71)



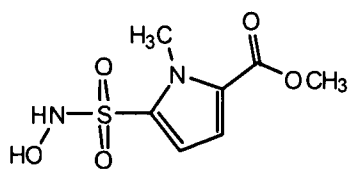
2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺(72)



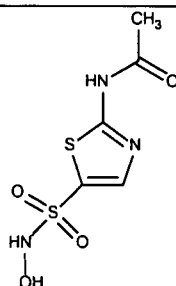
N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺(73)



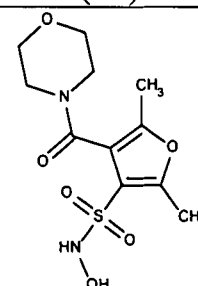
4-乙磺基-N-羟基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唞-6-磺酰胺(74)



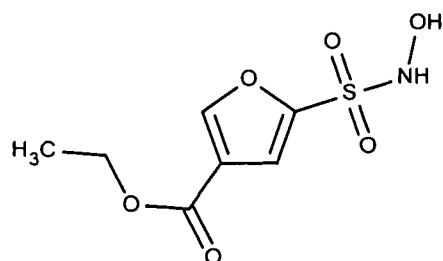
5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(75)



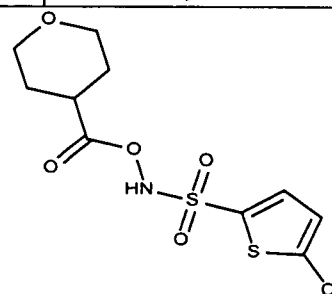
N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(76)



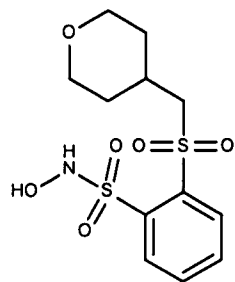
N-羟基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰胺(77)



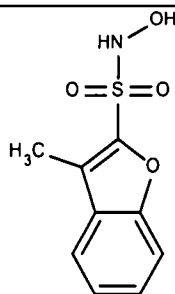
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯(78)



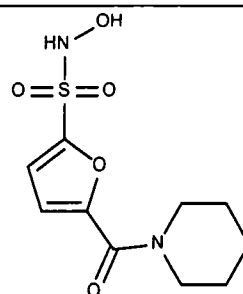
5-氯噻吩-2-磺酰胺基噁烷-4-甲酸酯(79)



N-羥基-2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯胺(80)



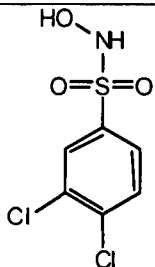
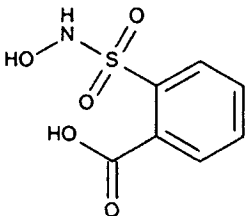
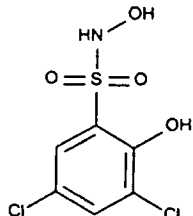
N-羥基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺(81)



N-羥基-5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯胺(82)

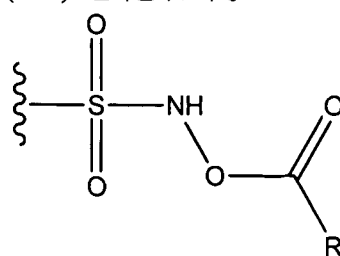
表2.具有期望半衰期之其他*N*-羥基磺醯胺予體

<i>N</i>-羥基呋喃-2-磺醯胺(83)	<i>N</i>-羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺(84)	<i>N</i>-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(85)
5-氯-<i>N</i>-羥基噻吩-2-磺醯胺(86)	3-氯-4-氟-<i>N</i>-羥基苯-1-磺醯胺(87)	1-<i>N</i>,3-<i>N</i>-二羥基苯-1,3-二磺醯胺(88)
3-溴-<i>N</i>-羥基苯-1-磺醯胺(89)	5-氟-<i>N</i>-羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺(90)	<i>N</i>-羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(91)

<i>N</i> -羥基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯胺(92)	<i>N</i> -羥基-4-甲磺醯基苯-1-磺醯胺(93)	2,5-二氯- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺(94)
		
3,4-二氯- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺(95)	2-(羥基胺磺醯基)苯甲酸(96)	3,5-二氯- <i>N</i> ,2-二羥基苯-1-磺醯胺(97)

在某些實施例中，可將在表1及表2中列示之磺醯基予體轉化成其醫藥上可接受之鹽。代表性鹽包括但不限於草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、麩胺酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。

在一些實施例中，可使表1及表2中所列示化合物之*N*-羥基發生酯化以產生下文所指示通式(99)之化合物：



(99)

其中 $\sim$ 代表表1及表2中所繪示化合物之芳族、雜芳族或多環部分—包括在表1及表2中繪示之取代基(若存在)—且其中R係氫、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₄)烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-(C₅-C₇)雜環烷

基、苄氧基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ ，其中該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_4)$ 烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、 $-(C_5-C_7)$ 雜環烷基、苄氧基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 可未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_4)$ 烯基、 $-(C_2-C_3)$ 炔基、 $-(5\text{-或}6\text{員})$ 雜芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(\text{鹵基})_3$ 、 $-CH(\text{鹵基})_2$ 、 $-CH_2(\text{鹵基})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N(-(C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)(C_1-C_4)$ 烷基或 $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ 烷基。在特定實施例中，R係甲基、乙基、苄基或苯基。在特定實施例中，R係甲基或乙基。在特定實施例中，R係甲基。在特定實施例中，R係乙基。在特定實施例中，R係苄基或苯基。在特定實施例中，R係苄基。在特定實施例中，R係苯基。

4.3 量測硝醯基供予能力

易於藉由常規實驗測試化合物之硝醯基供予。因通常實際上不能直接量測是否供予硝醯基，故接受若干分析方式作為用於測定化合物是否供予硝醯基之適宜代替方式。舉例而言，可將所關注化合物置於密封容器中之溶液中，例如在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中或pH為約7.4之磷酸鹽緩衝溶液中。在足夠解離時間逝去後(例如數分鐘至數小時)，汲取頂部空間氣體並分析以測定其組成(例如藉由氣相層析及/或質譜)。若形成氣體 N_2O (其藉由 HNO 二聚合發生)，則測試對於硝醯基供予而言係陽性且該化合物可視為硝醯基予體。

對於*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之*N*-羥基發生酯化之化合物而言，可向儲備溶液中添加豬肝酯酶(PLE)以用於實施頂部空間分析。

可將硝醯基供予能力值表示為化合物之理論化學計量最大值之百分比。在各種實施例中，供予「顯著量硝醯基」之化合物意指供予

硝醯基理論最大量之約40%或更高、約50%或更高、約60%或更高、約70%或更高、約80%或更高、約90%或更高或約95%或更高之化合物。在特定實施例中，本揭示內容之硝醯基予體化合物供予其硝醯基理論最大量之約70%至約90%。在特定實施例中，本揭示內容之硝醯基予體化合物供予其硝醯基理論最大量之約85%至約95%。在特定實施例中，本揭示內容之硝醯基予體化合物供予其硝醯基理論最大量之約90%至約95%。供予硝醯基理論最大量之小於約40%或小於約50%之化合物仍係硝醯基予體且可用於所揭示方法中。供予硝醯基理論最大量之小於約50%之化合物可用於所揭示方法中，但與供予較高硝醯基量之化合物相比可能需要較高投藥量。

若期望，則亦可藉由將測試化合物暴露於高鐵肌紅蛋白(Mb^{3+})來檢測硝醯基供予。參見 Bazyliniski 等人，*J. Amer. Chem. Soc.* 107(26):7982-7986 (1985)。硝醯基與 Mb^{3+} 反應形成 Mb^{2+} -NO錯合物，其可藉由紫外/可見光譜變化或藉由電子順磁共振(EPR)來進行檢測。 Mb^{2+} -NO錯合物具有定中心於約2之g值周圍之EPR信號。另一方面，一氧化氮與 Mb^{3+} 反應形成 Mb^{3+} -NO錯合物，其具有可忽略(若存在)EPR信號。因此，若化合物與 Mb^{3+} 反應形成可藉由常用方法(例如紫外/可見光譜或EPR)檢測之錯合物，則該測試對於硝醯基供予而言係陽性。

4.4 醫藥組合物

本揭示內容涵蓋包含硝醯基予體及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。醫藥上可接受之賦形劑之實例包括彼等闡述於上文中者，例如載劑、表面活性劑、增稠劑或乳化劑、固體黏合劑、分散或懸浮助劑、增溶劑、著色劑、矯味劑、塗覆劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、防腐劑、等滲劑及其任一組合。醫藥上可接受之賦形劑之選擇及使用教示於(例如)Troy編輯，*Remington: The Science and*

Practice of Pharmacy，第 21 版 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005)中。

醫藥組合物可經調配用於以固體或液體形式進行投與，包括彼等適於下列方式者：(1)經口投與，例如獸用藥水(例如水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等目標係用於經頰、舌下及全身吸收者)、囊片、大丸劑、粉劑、粒劑、用於施加至舌之膏糊、硬質明膠膠囊、軟質明膠膠囊、口噴霧劑、含片、菱形錠劑、丸劑、糖漿、懸浮液、酏劑、液體、乳液及微乳液；或(2)非經腸投與(例如藉由皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射)，例如無菌溶液或懸浮液。醫藥組合物可用於立即、持續或受控釋放。

本文所揭示之化合物及醫藥組合物可製成任一適當單位劑型，例如膠囊、藥囊、錠劑、粉劑、粒劑、溶液、存於水性液體中之懸浮液、存於非水性液體中之懸浮液、水包油型液體乳液、油包水型液體乳液、脂質體或食團。

4.4.1 用於非經腸投與之組合物

本揭示內容提供用於非經腸(例如靜脈內)投與之供予硝鹼基之組合物。在一實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由連續輸注經靜脈內投與。

適於非經腸投與之各種醫藥組合物實施例包括但不限於水性無菌注射溶液或非水性無菌注射溶液，其各自含有(例如)抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預期接受者之血液等滲之溶質；及水性無菌懸浮液與非水性無菌懸浮液，其各自含有(例如)懸浮劑及增稠劑。該等調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿(ampule)或小瓶)呈現，且其可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下且僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如水)。另一選擇為，調配物可呈液體形式。

可以酸性、中性或鹼性溶液形式投與非經腸投與之醫藥組合

物。在一實施例中，可將本揭示內容中包含供予硝醯基之化合物之醫藥組合物調配成pH為約4至約5 (舉例而言，pH為約4、約4.5、約4.8或約5，包括其間之值)之酸性溶液。儘管約4之pH通常視為最適於調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體以達成予體之合適穩定性，但已發現，在該等酸性條件下進行調配可在非經腸投與後潛在地引起或加重靜脈刺激。可藉由在較小酸性介質中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體來減弱刺激量(參見實例6及圖4)。

因此，在某些實施例中，在以下pH下調配可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體以用於非經腸注射：在一些實施例中約5至約6.5、在一些實施例中約5至約6、在一些實施例中約5.5至約6、在一些實施例中約5至約5.5、在一些實施例中約5.2至約6.2、在一些實施例中約5.5至約6.2、在一些實施例中約5.8至約6.2及在特定實施例中pH為約6。在另一實施例中，在約5之pH下調配可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體以用於非經腸注射。

為達成醫藥組合物之期望pH，可在水性緩衝劑中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。舉例而言，可在磷酸鹽或乙酸鹽緩衝劑中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在特定實施例中，在磷酸鉀或磷酸鈉緩衝劑中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在其他實施例中，在磷酸鉀緩衝劑或磷酸鈉緩衝劑中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在其他實施例中，在檸檬酸鉀緩衝劑或檸檬酸鈉緩衝劑中調配*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。

水性緩衝劑亦可包括適當糖以維持適當滲透壓。舉例而言，醫藥組合物可包括適當量之右旋糖。通常藉由以下方式來製備在本揭示內容之實例中例示之醫藥組合物：將包含*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體、視情況環糊精(參見部分4.4.3)及適當緩衝劑之濃縮液稀釋至包含

5%右旋糖(D5W)或2.5%右旋糖(D2.5W)之水溶液中。

4.4.2 用於經口投與之組合物

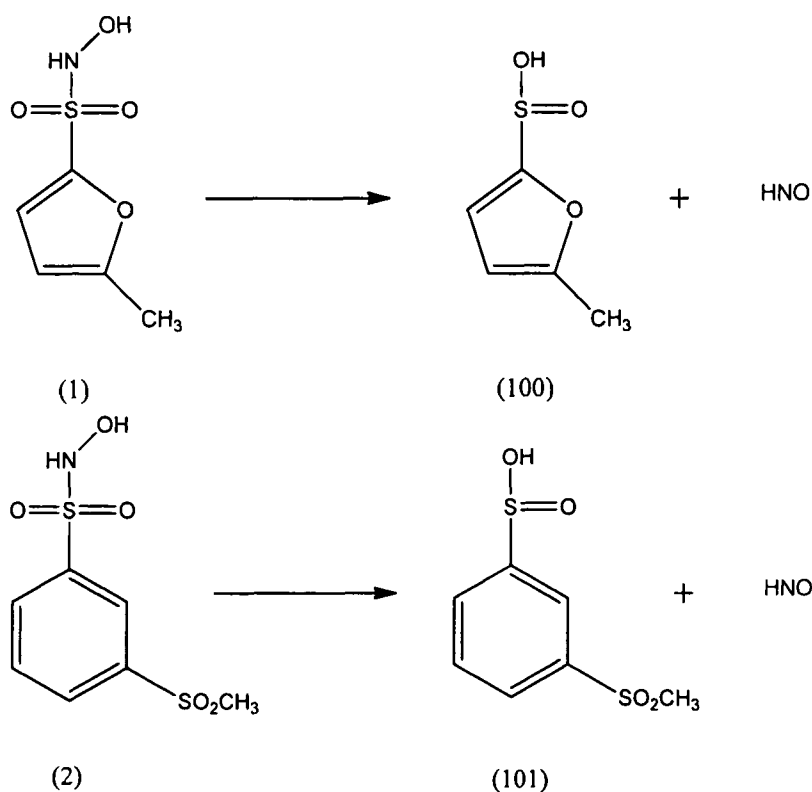
包含*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體之醫藥組合物可經調配用於經口投與。可將用於經口投與之化合物調配為液體或固體劑型。在將硝磺基予體調配為口服液體劑型之特定實施例中，聚乙二醇300 (PEG300)可有用地用作賦形劑。

用於經口投與之錠劑可藉由壓製或模製視情況與一或多種輔助成份一起製得。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉末或粒子)之一或多種活性劑來製得，活性劑視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑一起混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製得。可視情況塗覆或刻痕錠劑且可加以調配以提供其中活性成份之緩慢或受控釋放。業內已知調配醫藥活性成份(例如本文之治療劑及業內已知之其他化合物)之該等緩慢或受控釋放組合物之方法且揭示於所頒佈美國專利(其中之一些包括但不限於美國專利第4,369,174號、第4,842,866號)及其中引用之參考文獻。可使用塗覆劑來將化合物遞送至腸中(例如參見美國專利第6,638,534號、第5,217,720號、第6,569,457號及其中引用之參考文獻)。熟習此項技術者將認識到，除錠劑外，可調配其他劑型以提供活性成份之緩慢或受控釋放。該等劑型包括但不限於膠囊、粒劑及凝膠藥丸。

4.4.3 穩定性及溶解性增強劑

已發現，在經調配用於非經腸投與及經口投與時，*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體可具有穩定性問題。特定而言，*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體逐漸釋放醫藥組合物中之硝磺基及至少一種副產物，此可危害組合物之效能及安全性。舉例而言，式(1)及式(2)之化合物根據下列反應圖釋放硝磺基及亞磺酸副產物(分別係式(100)及式(101)之化合

物)。



另外，*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體亦可具有溶解性問題，此限制或妨礙了其口服或非經腸劑型之應用。因此，在*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體可用於治療應用中之前，增加該等予體之穩定性及溶解性可較為重要。

根據本揭示內容之一態樣，已發現，可使用環糊精顯著增強*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體之穩定性及/或溶解性。具體而言，在投與患者之前儲存期間，環糊精可減輕或消除醫藥組合物中硝磺基及亞磺酸副產物(例如式(100)及(101)之化合物)之形成。環糊精之存在亦使得一些*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體在較高pH (例如pH介於5與6之間)下較為穩定，出於在部分4.4.2中論述之原因，此將使得產生具有增進毒理學特徵之組合物。

在各種實施例中，至少一種醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精。在一特定實施例中，環糊精係具有藉由α(1-4)鏈接連接之葡萄糖單元之環狀結構。在另一實施例中，環糊精係β-環糊

精，亦即具有7個藉由 $\alpha(1-4)$ 鏈接連接之葡萄糖單元之環狀結構。在另一實施例中，藉由在環糊精之每一吡喃葡萄糖單元上衍生三個可用羥基之任一組合來對環糊精進行化學改質。

在醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精之一些實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_1-C_6)烷基醚衍生物。在某些該等實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_1-C_6)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有約6至約7個磺基(C_1-C_6)烷基醚基團。在各種實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_1-C_6)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子平均具有約6至約7個磺基(C_1-C_6)烷基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_1-C_6)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基(C_1-C_6)烷基醚基團。

在醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精之特定系列實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_3-C_5)烷基醚衍生物。在一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_3-C_5)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有約6至約7個磺基(C_3-C_5)烷基醚基團。在各種該等實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_3-C_5)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子平均具有約6至約7個磺基(C_3-C_5)烷基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基(C_3-C_5)烷基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基(C_3-C_5)烷基醚基團。

在醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精之特定實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基丁基醚衍生物。在某些該等實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有約6至約7個磺基丁基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子平均具有約6至約7個磺基丁基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基丁基醚基團。

在醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精之某些實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物。在一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有約6至約7個磺基-正丁基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子平均具有約6至約7個磺基-正丁基醚基團。在另一該實施例中，環糊精係 β -環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。

在醫藥上可接受之賦形劑包含至少一種類型之環糊精之各種特定實施例中，環糊精在諸如以下生理學相容pH值下包含複數個負電荷：在一些實施例中pH為約5.0至約6.8、在一些實施例中約5.5至約6.5、在一些實施例中約5.7至約6.3、在一些實施例中約5.8至約6.2、在一些實施例中約5.9至約6.1及在特定實施例中約6.0。在一該實施例中，至少一種醫藥上可接受之賦形劑包含CAPTISOL[®]環糊精(Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA)。

組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.02:1至約2:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.05:1至約1.5:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.1:1至約1:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.5:1至約1:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.7:1至約1:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.1:1至約0.8:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.1:1至

約0.6:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.2:1至約1:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.2:1至約0.8:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.4:1至約0.8:1。在某些實施例中，組合物中存在之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與環糊精之間之莫耳比率可為約0.4:1至約0.6:1。在特定實施例中，環糊精係CAPTISOL[®]。出於計算莫耳量之目的，假設CAPTISOL[®]具有2163 g/mol之平均分子量(MW)。

在以水性組合物形式非經腸(例如靜脈內)投與*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之實施例中，環糊精可以約0.001%環糊精(w/v)至約10%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精可以約0.005%環糊精(w/v)至約8%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在某些實施例中，環糊精可以約0.010%環糊精(w/v)至約6%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在某些實施例中，環糊精可以約0.5%環糊精(w/v)至約8%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在某些實施例中，環糊精可以約1%環糊精(w/v)至約8%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在某些實施例中，環糊精可以約2%環糊精(w/v)至約8%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在某些實施例中，環糊精可以約2%環糊精(w/v)至約6%環糊精(w/v)之範圍存在於組合物中。在特定實施例中，環糊精係CAPTISOL[®]。

如實例7中所闡述，可在特定pH下將包含硝醯基予體及環糊精之組合物製成濃縮物。可藉由在特定pH (例如pH為4)下向環糊精水溶液中添加硝醯基予體來製備此一濃縮物。然後可將濃縮物稀釋成適當水溶液(例如緩衝液)且投與患者。另一選擇為，可凍乾包含硝醯基予體及環糊精之濃縮物以形成粉劑。可在投與之前於適當水性媒劑中重構

凍乾之粉劑。

4.5 本揭示內容之化合物及醫藥組合物之使用方法

在一態樣中，本揭示內容提供增加活體內硝鹽基含量之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。在各種實施例中，患者患有、懷疑患有對硝鹽基療法具有反應之病狀，或處於患有或發生該病狀之風險下。

在特定實施例中，本揭示內容提供治療、預防病狀或延遲病狀之發作及/或發生之方法，其包含向患者(包括鑑別為需要該治療、預防或延遲之患者)投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。鑑別有需要之患者可由醫師、臨床員工、應急人員或其他健康護理專業人員進行判斷且可為主觀性(例如意見)或客觀性(例如可藉由測試或診斷方法量測)。

由本文所揭示方法涵蓋之特定病狀包括但不限於心血管疾病、缺血/再灌注損傷及肺高血壓(PH)。

4.5.1 心血管疾病

在一實施例中，本揭示內容提供治療心血管疾病之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。

可有用地使用本文所揭示之化合物及組合物進行治療之心血管疾病及症狀之實例包括對硝鹽基療法具有反應之心血管疾病、冠狀動脈阻塞、冠狀動脈疾病(CAD)、心絞痛、心臟病發作、心肌梗塞、高血壓、缺血性心肌病及梗塞、肺充血、肺水腫、心臟纖維變性、心臟瓣膜病、心包疾病、循環充血狀態、周邊水腫、腹水、查加斯病(Chagas' disease)、心室肥大、心臟瓣膜病、心臟衰竭、舒張性心臟衰竭、收縮性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、急性充血性心臟衰竭、急性失代償性心臟衰竭及心臟肥大。

4.5.1.1 心臟衰竭

可使用本揭示內容之供予硝醯基之組合物來治療患有心臟衰竭之患者。心臟衰竭可為任一類型或形式，包括本文所揭示心臟衰竭中之任一者。心臟衰竭之非限制性實例包括早期心臟衰竭、種類I、II、III及IV心臟衰竭、急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭(CHF)及急性充血性心臟衰竭。在一實施例中，可使用本揭示內容之化合物及組合物來治療急性失代償性心臟衰竭。

在使用本揭示內容之供予硝醯基之組合物來治療患有心臟衰竭之患者之實施例中，亦可投與另一治療心臟衰竭之活性劑。在一該實施例中，可結合正性收縮影響劑(例如 β -激動劑)投與硝醯基予體。 β -激動劑之實例包括但不限於多巴胺、多巴酚丁胺、異丙腎上腺素、該等化合物之類似物及該等化合物之衍生物。在另一實施例中，可結合 β -腎上腺素能受體拮抗劑(在本文中亦稱為 β -拮抗劑或 β -阻斷劑)投與硝醯基予體。 β -拮抗劑之實例包括但不限於普萘洛爾(propranolol)、美托洛爾(metoprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、布新洛爾(bucindolol)及卡維地洛(carvedilol)。

如實例3中所闡述，使用心臟衰竭模型評估包含若干較長半衰期硝醯基予體之組合物之血液動力學特徵。如圖1 (其論述於實例3中)中所展示，本揭示內容之組合物顯著增強收縮力及舒張力且在並無心動過速下適度減小血壓。另外，顯著血液動力學效應之發作較為迅速(例如在1小時內)且對於所有組合物而言在2小時內達成近最大效應。

儘管在經靜脈內投與時本揭示內容之組合物之血液動力學活性類似於包含硝醯基予體CXL-1020之組合物，但與包含CXL-1020之組合物相比，半衰期長於CXL-1020之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之毒理學特徵得以顯著增進(參見實例5及6以及圖2-4)。舉例而言，可用於本揭示內容之組合物中之硝醯基予體之「無可觀察不良效應量」

(NOAEL)實質上高於CXL-1020的NOAEL (參見闡述NOAEL測定之實例5)。特定而言，式(1)化合物具有迄今所測試所有*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體之最有益毒理學特徵，且展示在以至少高達30 µg/kg/min之濃度經靜脈內投與時對於發炎之臨床標記物並無不良效應(圖2)。與之相反，CXL-1020在低達0.3 µg/kg/min之濃度下即開始展示不期望副效應。

4.5.1.2 缺血/再灌注損傷

在另一實施例中，所揭示標的物提供治療、預防缺血/再灌注損傷或延遲其發作及/或發生之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。

在一特定實施例中，該方法係用於預防缺血/再灌注損傷。在一特定實施例中，在缺血發作之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，在可發生心肌缺血之程序(例如血管成形術或手術，例如冠狀動脈旁路移植手術)之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，在缺血之後但在再灌注之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，在缺血及再灌注之後投與本揭示內容之醫藥組合物。

在另一實施例中，可向處於缺血事件之風險下之患者投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，向處於未來缺血事件之風險下但並無當前缺血證據之患者投與本揭示內容之醫藥組合物。可藉由業內已知之任一方法來確定患者是否處於缺血事件之風險下，例如藉由檢驗患者或患者病史。在一特定實施例中，患者具有先前缺血事件。因此，患者可處於第一或後續缺血事件之風險下。處於缺血事件之風險下之患者之實例包括具有以下狀況的患者：已知高膽固醇血症、與缺血有關之EKG變化(例如在適當臨床背景中之具峰或倒立T波或ST段升高或降低)、並非與活動性缺血有關之異常EKG、升高之

CKMB、缺血臨床證據(例如壓榨性胸骨下胸痛或臂痛、呼吸短促及/或發汗)、心肌梗塞先前病史、升高之血清膽固醇、久坐生活方式、部分冠狀動脈阻塞之血管造影證據、心肌損害之超聲心動圖證據或未來缺血事件風險之任一其他證據。缺血事件之實例包括但不限於心肌梗塞(MI)及神經血管缺血(例如腦血管意外(CVA))。

在另一實施例中，治療個體係擬移植器官。在一特定實施例中，可在移植接受者中再灌注器官之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，可在(例如)經由在器官取出過程中使用之灌注插管自予體取出器官之前投與本揭示內容之醫藥組合物。若器官予體係活予體(例如腎臟予體)，則可將本揭示內容之化合物或醫藥組合物投與器官予體。在一特定實施例中，藉由將器官儲存於包含本揭示內容之化合物或醫藥組合物之溶液中來投與該化合物或醫藥組合物。舉例而言，本揭示內容之化合物或醫藥組合物可包括於器官保存溶液(例如University of Wisconsin (「UW」)溶液，其係包含羥乙基澱粉之實質上不含乙二醇、氯乙烯醇及丙酮之溶液)中(參見美國專利第4,798,824號)。在一特定實施例中，投與本揭示內容之醫藥組合物，從而在移植器官之接受者中再灌注後減小器官組織之缺血/再灌注損傷。在一特定實施例中，該方法減小風險組織中之組織壞死(梗塞大小)。

缺血/再灌注損傷可損害除彼等心肌組織外之組織且所揭示標的物涵蓋治療或預防該損害之方法。在各種實施例中，缺血/再灌注損傷係非心肌性。在特定實施例中，該方法減小腦、肝、腸管、腎臟、腸或除心肌外之任一身體部分之組織中來自缺血/再灌注之損傷。在另一實施例中，患者處於該損傷之風險下。選擇處於非心肌性缺血之風險下之人員可包括測定用於評價心肌缺血風險之指示劑。然而，其他因素可指示其他組織中之缺血/再灌注風險。舉例而言，手術患者

通常經歷手術相關性缺血。因此，意欲進行手術之患者可視為處於缺血事件之風險下。下列中風風險因素(或該等風險因素之子組)可顯示患者之腦組織缺血風險：高血壓、吸煙、頸動脈狹窄、體力活動缺乏、糖尿病、高脂血症、短暫性缺血發作、心房顫動、冠狀動脈疾病、充血性心臟衰竭、陳舊性心肌梗塞、具有附壁血栓之左心室功能障礙及二尖瓣狹窄。Ingall, *Postgrad. Med.* 107(6):34-50 (2000)。另外，老人中未治療感染性腹瀉之併發症可包括心肌、腎臟、腦血管及腸缺血。Slotwiner-Nie等人，*Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30(3):625-635 (2001)。另一選擇為，可基於關於腸、腎臟及/或肝缺血疾病之風險因素來選擇患者。舉例而言，在處於低血壓性發作(例如手術血液損失)之風險下之老年患者中開始治療。因此，呈現此一適應症之患者可視為處於缺血事件之風險下。在另一實施例中，患者患有本文所列示病狀中之任一者或多者，例如糖尿病及高血壓。其他可導致缺血之病狀(例如腦動靜脈畸形)，可顯示患者之缺血事件風險。

4.5.2 肺高血壓

在另一實施例中，可使用本揭示內容之醫藥組合物來預防肺高血壓或延遲其發作及/或發生。在一該實施例中，可使用本揭示內容之醫藥組合物來預防肺動脈高血壓(PAH)或延遲其發作及/或發生。

在另一實施例中，本揭示內容提供減小平均肺動脈壓(MPAP)之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或醫藥組合物。在另一實施例中，MPAP減小至多約50%。在另一實施例中，MPAP減小至多約25%。在另一實施例中，MPAP減小至多約20%。在另一實施例中，MPAP減小至多約15%。在另一實施例中，MPAP減小至多約10%。在另一實施例中，MPAP減小至多約5%。在另一實施例中，將MPAP自約12 mmHg減小至約16 mmHg。在另一實施例中，將MPAP減小至約15 mmHg。

4.6 投與模式、方案及劑量值

可經由非經腸(例如皮下、肌內、靜脈內或皮內)投與來投與本揭示內容之化合物及醫藥組合物。在某些實施例中，藉由靜脈內輸注來投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在其他實施例中，可藉由經口投與來投與本揭示內容之化合物及醫藥組合物。

在投與包含本揭示內容之化合物之醫藥組合物時，基於活性醫藥成份之量(亦即醫藥組合物中存在之本揭示內容之硝醯基予體化合物之量)來表示劑量。

對於靜脈內投與而言，劑量可有用地根據單位時間以每單位時間之固定量或每單位時間之基於重量之量的形式來表示。

在各種實施例中，以以下量經靜脈內投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：至少約0.1 µg/kg/min、至少約0.2 µg/kg/min、至少約0.3 µg/kg/min、至少約0.4 µg/kg/min、至少約0.5 µg/kg/min、至少約1 µg/kg/min、至少約2.5 µg/kg/min、至少約5 µg/kg/min、至少約7.5 µg/kg/min、至少約10 µg/kg/min、至少約11 µg/kg/min、至少約12 µg/kg/min、至少約13 µg/kg/min、至少約14 µg/kg/min、至少約15 µg/kg/min、至少約16 µg/kg/min、至少約17 µg/kg/min、至少約18 µg/kg/min、至少約19 µg/kg/min、至少約20 µg/kg/min、至少約21 µg/kg/min、至少約22 µg/kg/min、至少約23 µg/kg/min、至少約24 µg/kg/min、至少約25 µg/kg/min、至少約26 µg/kg/min、至少約27 µg/kg/min、至少約28 µg/kg/min、至少約29 µg/kg/min、至少約30 µg/kg/min、至少約31 µg/kg/min、至少約32 µg/kg/min、至少約33 µg/kg/min、至少約34 µg/kg/min、至少約35 µg/kg/min、至少約36 µg/kg/min、至少約37 µg/kg/min、至少約38 µg/kg/min、至少約39 µg/kg/min或至少約40 µg/kg/min。

在各種實施例中，以以下量經靜脈內投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：不高於約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約90 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約80 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約70 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約60 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約50 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約49 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約48 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約47 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約46 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約45 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約44 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約43 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約42 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約41 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約40 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約39 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約38 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約37 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約36 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約35 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約34 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約33 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約32 $\mu\text{g/kg/min}$ 、不高於約31 $\mu\text{g/kg/min}$ 或不高於約30 $\mu\text{g/kg/min}$

在一些實施例中，以以下範圍之量經靜脈內投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：約0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約1 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約2.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約5 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約80 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約10.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約70 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約20 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約60 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約15 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約50 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約5 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約70 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 或約80 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約90 $\mu\text{g/kg/min}$ 。

在特定實施例中，以以下範圍之量經靜脈內投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：約10 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約50 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約20 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約40 $\mu\text{g/kg/min}$ 、約25 $\mu\text{g/kg/min}$

至約35 $\mu\text{g/kg/min}$ 或約30 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約40 $\mu\text{g/kg/min}$ 。在特定實施例中，以約20 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約30 $\mu\text{g/kg/min}$ 之量經靜脈內投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。

在各種實施例(包括各種經口投與實施例)中，根據基於重量之日投藥方案以單一日劑量(QD)或多個分開劑量來投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物，例如以每天兩次(BID)、每天三次(TID)或每天四次(QID)之形式投與。

在某些實施例中，以以下劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之供予硝醯基之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：至少約0.5 mg/kg/d、至少約0.75 mg/kg/d、至少約1.0 mg/kg/d、至少約1.5 mg/kg/d、至少約2 mg/kg/d、至少約2.5 mg/kg/d、至少約3 mg/kg/d、至少約4 mg/kg/d、至少約5 mg/kg/d、至少約7.5 mg/kg/d、至少約10 mg/kg/d、至少約12.5 mg/kg/d、至少約15 mg/kg/d、至少約17.5 mg/kg/d、至少約20 mg/kg/d、至少約25 mg/kg/d、至少約30 mg/kg/d、至少約35 mg/kg/d、至少約40 mg/kg/d、至少約45 mg/kg/d、至少約50 mg/kg/d、至少約60 mg/kg/d、至少約70 mg/kg/d、至少約80 mg/kg/d、至少約90 mg/kg/d或至少約100 mg/kg/d。

在某些實施例中，以以下劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之供予硝醯基之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：不高於約100 mg/kg/d、不高於約100 mg/kg/d、不高於約90 mg/kg/d、不高於約80 mg/kg/d、不高於約80 mg/kg/d、不高於約75 mg/kg/d、不高於約70 mg/kg/d、不高於約60 mg/kg/d、不高於約50 mg/kg/d、不高於約45 mg/kg/d、不高於約40 mg/kg/d、不高於約35 mg/kg/d、不高於約30 mg/kg/d。

在各種實施例中，劑量為約0.001 mg/kg/d至約10,000 mg/kg/d。

在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d至約1,000 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d 至約100 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d至約10 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.1 mg/kg/d至約1 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量小於約1 g/kg/d。

在某些實施例中，以如下劑量範圍投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體：其中該範圍之下端係約0.1 mg/kg/天至約90 mg/kg/天之任一量且該範圍之上端係約1 mg/kg/天至約100 mg/kg/天之任一量(例如在一系列實施例中為約0.5 mg/kg/天至約2 mg/kg/天且在另一系列實施例中為約5 mg/kg/天至約20 mg/kg/天)。

在特定實施例中，以約3 mg/kg至約30 mg/kg之劑量範圍投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體，以每天一次(QD)至每天三次(TID)之形式投與。

在某些實施例中，根據平坦(亦即非基於重量)投藥方案以單一日劑量(QD)或多個分開劑量來投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物，例如以每天兩次(BID)、每天三次(TID)或每天四次(QID)之形式投與。

在各種實施例中，以以下劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體：至少約0.01克/天(g/d)、至少約0.05 g/d、至少約0.1 g/d、至少約0.5 g/d、至少約1 g/d、至少約1.5 g/d、至少約2.0 g/d、至少約2.5 g/d、至少約3.0 g/d或至少約3.5 g/d。

在各種實施例中，以以下劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體：不高於約5 g/d、不高於約4.5 g/d、不高於約4 g/d、不高於約3.5 g/d、不高於約3 g/d、不高於約2.5 g/d或不高於約2 g/d。

在某些實施例中，以約0.01克/天至約4.0克/天之劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在某些實施例中，可以如下劑量範圍投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體：其中該範圍之下端係約0.1 mg/天至約400 mg/天之任一量，且該範圍之上端係約1 mg/天至約4000 mg/天之任一量。在某些實施例中，以約5 mg/天至約100 mg/天之劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。在各種實施例中，以約150 mg/天至約500 mg/天之劑量投與可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體。

可根據患者需要來調節非經腸或經口投與之投藥間隔。對於較長投與間隔而言，可使用延遲釋放或儲積調配物。

如本文所揭示可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體可在投與其他治療劑之前、實質上同時或在之後投與。投與方案可包括使用其他治療劑預治療及/或共投與。在該情形下，可用於本揭示內容之醫藥組合物中之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體及其他治療劑可同時、單獨或依序投與。

投與方案之實例包括但不限於：以依序方式投與每一化合物、醫藥組合物或治療劑；及以實質上同時方式(例如以單一單位劑型)或以多個用於每一化合物、醫藥組合物或治療劑之單獨單位劑型共投與每一化合物、醫藥組合物或治療劑。

彼等熟習此項技術者應瞭解，「有效量」或「劑量」(「劑量值」)取決於各種因素，例如所選擇之特定投與模式、投與方案、化合物及醫藥組合物以及所治療之特定病狀及患者。舉例而言，適當劑量值可端視以下因素有所變化：所採用可用於本揭示內容之醫藥組合物中之具體*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體之活性、分泌速率及毒性可能；所治療患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投與頻

率；共投與之其他治療劑；及病狀之類型及嚴重程度。

4.7 包含化合物或醫藥組合物之套組

本揭示內容提供包含本文所揭示之化合物或醫藥組合物之套組。在一特定實施例中，套組包含本文所揭示之化合物或醫藥組合物(各自呈乾燥形式)及醫藥上可接受之液體稀釋劑。

呈乾燥形式之化合物或呈乾燥形式之醫藥組合物含有約2.0重量%或更少水、約1.5重量%或更少水、約1.0重量%或更少水、約0.5重量%或更少水、約0.3重量%或更少水、約0.2重量%或更少水、約0.1重量%或更少水、約0.05重量%或更少水、約0.03重量%或更少水或約0.01重量%或更少水。

業內已知醫藥上可接受之液體稀釋劑且包括但不限於無菌水、鹽水溶液、右旋糖水溶液、甘油、甘油溶液及諸如此類。適宜液體稀釋劑之其他實例揭示於Nairn, 「Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts」, 第721-752頁, Gennaro編輯, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)中。

在一實施例中，套組進一步包含使用化合物或醫藥組合物之說明書。說明書可呈任一適當形式，例如書面或電子形式。在另一實施例中，說明書可為書面說明書。在另一實施例中，說明書含於電子儲存介質(例如磁盤或光盤)中。在另一實施例中，說明書包括關於化合物或醫藥組合物及將化合物或醫藥組合物投與患者之方式之資訊。在另一實施例中，說明書係關於本文所揭示之使用方法(例如治療、預防選自心血管疾病、缺血/再灌注損傷、肺高血壓及其他對硝醯基療法具有反應之病狀之病狀及/或延遲其發作及/或發生)。

在另一實施例中，套組進一步包含適宜封裝。在套組包含一種以上之化合物或醫藥組合物之情形下，可將化合物或醫藥組合物耐心

地封裝於單獨容器中，或組合於一個容器(在交叉反應性及儲架壽命允許時)中。

5. 實例

呈現下列實例以用於闡釋性目的且不應用於限制所揭示標的物之範圍。

5.1 實例1：如經由 N_2O 量化所測定之 HNO 產生

氧化亞氮(N_2O)係經由 HNO 之二聚合及去水產生，且係用於硝鹽基產生之最常見標記物(Fukuto等人，*Chem. Res. Toxicol.* **18**:790-801 (2005))。然而，硝鹽基亦可部分地由氧淬滅以提供並不產生 N_2O 之產物(參見Mincione等人，*J. Enzyme Inhibition* **13**:267-284 (1998)；及Scozzafava等人，*J. Med. Chem.* **43**:3677-3687 (2000))。使用氧化亞氮氣體或Angeli鹽(AS)作為標準，經由氣相層析(GC)頂部空間分析來檢驗自本揭示內容之化合物釋放之 N_2O 之相對量。

用於測定自本揭示內容之化合物釋放之 N_2O 之相對量的程序如下。在Agilent氣相層析上實施GC，該Agilent氣相層析配備有分流注射器(10:1分流)、微電子捕獲檢測器及HP-MOLSIV 30 m × 0.32 mm × 25 μm 分子篩毛細管柱。使用氮作為載劑(4 mL/min)氣體且使用氮作為補充(20 mL/min)氣體。將注射器烘箱及檢測器烘箱分別保持於200°C及325°C。使用保持於200°C之恆定溫度下之管柱烘箱實施所有氧化亞氮分析。

使用自動化頂部空間分析儀進行所有氣體注射。小瓶加壓為15 psi。將分析儀之試樣烘箱、取樣閥門及轉移管線分別保持於40°C、45°C及50°C。烘箱穩定、小瓶加壓、迴路填充、迴路平衡及試樣注射時間分別為1.00 min.、0.20 min.、0.20 min.、0.05 min.及1.00 min.。

所有測定皆使用標稱20 mL頂部空間小瓶批次且出於試樣均勻性對體積進行預量測(實際小瓶體積變化 $\leq 2.0\%$ 相對標準偏差($n=6$))。藉

由以下方式自6個隨機選擇小瓶測定批次之平均小瓶體積：使用去離子水之已知密度計算加蓋且密封空(亦即空氣填充)小瓶與加蓋且密封去離子水填充小瓶之間之重量差，然後平均化。藉由以下方式來製備空白試樣：密封且加蓋兩個小瓶，然後各自使用輕微氬流吹掃20秒。藉由以下方式來製備硝鹽基標準：密封且密封4個小瓶，然後各自自貯氣瓶使用3000 ppm硝鹽基標準之輕微流吹掃1分鐘。

藉由一式兩份準確稱量 10 ± 0.5 mg CXL-1020且將其添加至每一4 mL小瓶中來製備CXL-1020 (*N*-羥基-2-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺)「標準」。使用自動吸管，將1 mL氬吹掃無水DMF (Sigma-Aldrich)添加至每一4 mL小瓶中以形成用於每一試樣之CXL-1020儲備溶液，且將小瓶加蓋並搖動及/或超音波處理以確保在目測觀察時完全溶解。使用自動吸管，向20 mL小瓶中裝填5 mL PBS (在使用之前使用氬吹掃至少30 min.)，使用氬吹掃至少20 sec.，且使用橡膠隔片密封。使用50 μ L注射器，將50 μ L CXL-1020儲備溶液注射至每一含有PBS之20 mL小瓶中。

如下所述來製備試樣。一式兩份，將 18 ± 1 mg每一試樣準確稱量至每一4 mL小瓶中。使用自動吸管，將1 mL氬吹掃無水DMF添加至每一4 mL小瓶中以形成用於每一試樣之試樣儲備溶液，且將小瓶加蓋並搖動及/或超音波處理以確保在目測觀察時試樣完全溶解。使用自動吸管，向20 mL小瓶中裝填5 mL PBS (在使用之前使用氬吹掃至少30 min.)，使用氬吹掃至少20 sec.，且使用橡膠隔片密封。將小瓶在37°C下於乾塊加熱器中平衡至少10 min.。然後，使用50 μ L注射器，將50 μ L試樣儲備溶液注射至每一含有PBS之20 mL小瓶中。然後將小瓶在37°C下於乾塊加熱器中保持一定時間段，從而在乾塊加熱器中消耗之時間加上在試樣注射之前於自動化頂部空間分析儀烘箱中消耗之時間的總和等於期望培育時間。

自動注射之順序如下：空白複製品1，空白複製品2，N₂O標準複製品1，N₂O標準複製品2，CXL-1020標準複製品1，CXL-1020標準複製品2，試樣1複製品1，試樣1複製品2，試樣2複製品1，試樣2複製品2等，最後係N₂O標準複製品3及N₂O標準複製品4。使用EXCEL試算表來輸入由此測得之數據並計算對於每一培育時間而言每一試樣之相對N₂O產率(以百分比表示)。所獲得結果提供於表3中。「-」指示結果未測得。

表3. N₂O頂部空間分析之結果

化合物 編號	化合物	相對N ₂ O產率 (90分鐘培育)	相對N ₂ O產率 (360分鐘培育)
1	<i>N</i> -羥基-5-甲基呋喃-2-磺醯胺	52%	-
2	<i>N</i> -羥基-3-甲磺醯基苯-1-磺醯胺	82%	94%
3	<i>N</i> -羥基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺	45%	56%
4	<i>N</i> -羥基-1-苯并呋喃-7磺醯胺	64%	-
5	4-(羥基胺磺醯基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噁吩-2-甲醯胺	48%	72%
6	<i>N</i> -羥基-1-苯并呋喃-3-磺醯胺	85%	-
7	<i>N</i> -羥基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺	51%	-
8	<i>N</i> -羥基-5-甲磺醯基噁吩-3-磺醯胺	77%	-
9	1-乙醯基-5-溴- <i>N</i> -羥基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺	53%	71%
10	2-氯- <i>N</i> -羥基-5-(羥甲基)苯-1-磺醯胺	91%	-
11	1-乙醯基-5-氯- <i>N</i> -羥基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺	55%	81%
12	4,5-二氯- <i>N</i> -羥基噁吩-2-磺醯胺	29%	-
13	<i>N</i> -羥基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺	86%	-
14	2-氟- <i>N</i> -羥基-4-甲基苯-1-磺醯胺	48%	70%
15	<i>N</i> -羥基-2,1,3-苯并噁二唑-5-磺醯胺	59%	71%
16	<i>N</i> -羥基-4-甲磺醯基噁吩-2-磺醯胺	86%	-
17	5-溴- <i>N</i> -羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺	53%	77%
18	4-氯- <i>N</i> -羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺	56%	73%
19	<i>N,N</i> -二乙基-5-(羥基胺磺醯基)噁吩-2-甲醯胺	77%	-

化合物 編號	化合物	相對N ₂ O產率 (90分鐘培育)	相對N ₂ O產率 (360分鐘培育)
20	5-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	90%	-
21	<i>N</i> -羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺	73.5%	-
22	5-(羥基胺磺醯基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺	85%	-
24	<i>N</i> -羥基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺醯胺	60%	69%
25	<i>N</i> -羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺	7%	28%
26	<i>N</i> -羥基吡啶-3-磺醯胺	73.5%	-
27	<i>N</i> -羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺	35.5%	66%
28	<i>N</i> -羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯胺	74%	-
30	5-氯- <i>N</i> -羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺	27%	-
32	<i>N</i> -羥基吡啶-2-磺醯胺	71%	-
33	3-溴- <i>N</i> -羥基吡啶-2-磺醯胺	85.5%	-
34	4- <i>N</i> -羥基噻吩-2,4-二磺醯胺	100%	-
35	<i>N</i> -羥基-4-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺	100%	-
36	<i>N</i> -羥基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺醯胺	51%	-
37	6-氯- <i>N</i> -羥基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯胺	51%	-
38	<i>N</i> -羥基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺	25%	-
39	4-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	60%	75%
40	<i>N</i> -羥基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺	50%	-
41	<i>N</i> -羥基-2,5-二甲基噻吩-3-磺醯胺	13%	-
42	5-(羥基胺磺醯基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯	91%	-
43	5-(苯磺醯基)- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	82%	-
44	<i>N</i> -羥基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺	81%	-
45	5-溴- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	76%	-
46	3,5-二溴- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	95%	-
47	5-氯- <i>N</i> -羥基-4-硝基噻吩-2-磺醯胺	58%	70%
48	3-氯- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	82%	-
49	<i>N</i> -羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺	42%	68%
50	5-氯- <i>N</i> -羥基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺醯胺	31%	-
51	4-(苯磺醯基)- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	96%	-

化合物 編號	化合物	相對N ₂ O產率 (90分鐘培育)	相對N ₂ O產率 (360分鐘培育)
52	<i>N</i> -羥基-3,4-二甲氧基苯-1-磺醯胺	11%	-
53	<i>N</i> -羥基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺醯胺	70%	-
54	<i>N</i> -羥基-3,5-雙(三氟甲基)苯-1-磺醯胺	2%	-
55	4-氯-3-(羥基胺磺醯基)苯甲酸甲酯	87%	-
56	2-氟- <i>N</i> -羥基-5-甲基苯-1-磺醯胺	72%	78%
58	2-氯- <i>N</i> -羥基-5-[4-(羥基亞胺基)六氫吡啶-1-羰基]苯-1-磺醯胺	92%	-
59	4-氯-3-(羥基胺磺醯基)- <i>N</i> -(2-甲氧基乙基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	82%	-
60	2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)苯甲酸	9%	-
61	<i>N</i> -羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺醯胺	11%	-
62	2-氯- <i>N</i> ,4-二羥基苯-1-磺醯胺	28%	-
64	4-氯-2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)- <i>N,N</i> -二甲基苯甲醯胺	36%	-
65	5-氯- <i>N</i> -羥基-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-磺醯胺	71%	-
66	2-氯- <i>N</i> ,5-二羥基苯-1-磺醯胺	80%	-
67	5-溴- <i>N</i> -羥基-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-磺醯胺	59%	-
68	2-氯- <i>N</i> -羥基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯胺	86%	-
69	5-(羥基胺磺醯基)呋喃-2-甲酸甲酯	100%	-
70	<i>N</i> -羥基-2,5-二甲基呋喃-3-磺醯胺	6%	-
72	2-(乙磺醯基)- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	97%	-
73	<i>N</i> -羥基-2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯胺	97%	-
74	4-乙醯基- <i>N</i> -羥基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯胺	17%	-
75	5-(羥基胺磺醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯	4%	-
76	<i>N</i> -[5-(羥基胺磺醯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺	76%	-
77	<i>N</i> -羥基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯胺	14%	-
78	5-(羥基胺磺醯基)呋喃-3-甲酸乙酯	86%	-
83	<i>N</i> -羥基呋喃-2-磺醯胺	42%	86%
84	<i>N</i> -羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺	52%	67%
85	<i>N</i> -羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺	33.5%	-

化合物 編號	化合物	相對N ₂ O產率 (90分鐘培育)	相對N ₂ O產率 (360分鐘培育)
87	3-氯-4-氟- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	53%	79%
88	1- <i>N</i> ,3- <i>N</i> -二羥基苯-1,3-二磺醯胺	53%	100%
90	5-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	90%	-
92	<i>N</i> -羥基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯胺	59%	-
93	<i>N</i> -羥基-4-甲磺醯基苯-1-磺醯胺	86%	-

對於式(99)化合物而言，如上所述進行測定，只是亦如下所述來製備酶活化試樣：(i)將50 mg豬肝酯酶(PLE，E3019-20KU，粗製物，Sigma-Aldrich)準確稱量至20 mL頂部空間小瓶中；(ii)使用自動吸管，添加5 mL氫吹掃無水PBS以形成PLE儲備溶液；(iii)將小瓶加蓋且搖動以確保在目測觀察時完全溶解；(iv)如上文所揭示來製備硝醯基予體之試樣，只是添加4.75 mL PBS而非5 mL；及(v)使用自動吸管，然後向20 mL小瓶中裝填250 μ mL PLE儲備溶液，隨後添加試樣。自動注射之順序如下：空白複製品1，空白複製品2，N₂O標準複製品1，N₂O標準複製品2，CXL-1020標準複製品1，CXL-1020標準複製品2，試樣1 (無PLE)複製品1，試樣1 (無PLE)複製品2，試樣1 (具有PLE)複製品1，試樣1 (具有PLE)複製品2，試樣2 (無PLE)複製品1，試樣2 (無PLE)複製品2，試樣2 (具有PLE)複製品1，試樣2 (具有PLE)複製品2等，最後係N₂O標準複製品3及N₂O標準複製品4。

用於測定自本揭示內容之化合物釋放之N₂O之相對量的另一程序如下。在配備有1041人工注射器、電子捕獲檢測器及25 m 5Å分子篩毛細管柱之Varian CP-3800儀器上實施GC。使用5.0級氮作為載劑(8 mL/min)及補充(22 mL/min)氣體。將注射器烘箱及檢測器烘箱分別保持於200°C及300°C。使用保持於150°C之恆定溫度之管柱烘箱實施所有氧化亞氮分析。使用具有試樣鎖之100 μ L氣密性注射器進行所有氣體注射。在15 mL琥珀色頂部空間小瓶中製備試樣且出於試樣均勻性

對體積進行預量測(實際小瓶體積介於15.19 mL至15.20 mL之間)。向小瓶中裝填5 mL含有二伸乙基三胺五乙酸酐(DTPA)之PBS，使用氫吹掃，且使用橡膠隔片密封。將小瓶在37°C下於乾塊加熱器中平衡至少10分鐘。在10 mM氫氧化鈉中製備AS之10 mM儲備溶液，且在乙腈或甲醇中製備硝鹽基予體之溶液且在製備之後立即使用。自該等儲備溶液，使用具有試樣鎖之100 µL氣密性注射器將50 µL引入個別熱平衡頂部空間小瓶中以提供0.1 mM之最終基質濃度。然後將基質培育90分鐘或360分鐘。然後自頂部空間(60 µL)取樣且使用具有試樣鎖之氣密性注射器連續5次注射至GC裝置中。對於每一予體而言，重複此程序兩個或更多個小瓶。

5.2 實例2：硝鹽基予體在血漿中之活體外穩定性

測試來自表1及表2之某些化合物及CXL-1020在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)及血漿中之穩定性。分析系統包含(i) PBS或來自大鼠、狗或人類之血漿(至少3個予體，雄性，彙集)，pH 7.4下，及(ii)對於在血漿中實施之測試而言，抗凝血劑(肝素鈉或檸檬酸鈉)。在37°C下於PBS或血漿中且在THERMOMIXER®上於搖動下培育每一測試化合物(5 µM)。在7個以下取樣時間點中之每一者處獲取三份試樣(n=3)：0分鐘、10分鐘、30分鐘、60分鐘、90分鐘、180分鐘及360分鐘。將試樣立即與3體積(亦即3倍於PBS或血漿體積)含有1%甲酸之乙腈及內部標準組合以終止反應。在並無標準曲線下，實施測試化合物之AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS分析。使用峰面積反應比自剩餘值百分比之圖形來測定測試化合物之半衰期($T_{1/2}$)。所測得半衰期提供於表4中。對於測試多次之化合物而言，在表中提供之值代表重複分析之平均值。

表4. 磺醯基予體之半衰期($T_{1/2}$)

化合物 編號	化合物	$T_{1/2}$ (分鐘) PBS	$T_{1/2}$ (分鐘) 大鼠	$T_{1/2}$ (分鐘) 狗	$T_{1/2}$ (分鐘) 人類
CXL-1020	<i>N</i> -羥基-2-甲磺醯基苯-1-磺醯胺	2			2
1	<i>N</i> -羥基-5-甲基呋喃-2-磺醯胺	68	40	25	65
2	<i>N</i> -羥基-3-甲磺醯基苯-1-磺醯胺	50	20	33	37
3	<i>N</i> -羥基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺	98	37	38	71
4	<i>N</i> -羥基-1-苯并呋喃-7-磺醯胺	149			
5	4-(羥基胺磺醯基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噁吩-2-甲醯胺	136	104	28	24
7	<i>N</i> -羥基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺	224		56	
8	<i>N</i> -羥基-5-甲磺醯基噁吩-3-磺醯胺	42		27	
9	1-乙醯基-5-溴- <i>N</i> -羥基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡啶-6-磺醯胺	2	>360		
10	2-氯- <i>N</i> -羥基-5-(羥甲基)苯-1-磺醯胺	5			
11	1-乙醯基-5-氯- <i>N</i> -羥基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡啶-6-磺醯胺	5	<5		
12	4,5-二氯- <i>N</i> -羥基噁吩-2-磺醯胺	20			
13	<i>N</i> -羥基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺	42			
14	2-氟- <i>N</i> -羥基-4-甲基苯-1-磺醯胺	75	13		
15	<i>N</i> -羥基-2,1,3-苯并噁二唑-5-磺醯胺	63			
16	<i>N</i> -羥基-4-甲磺醯基噁吩-2-磺醯胺	20			
17	5-溴- <i>N</i> -羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺	59	>360		
18	4-氯- <i>N</i> -羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺	56	>360		
19	<i>N,N</i> -二乙基-5-(羥基胺磺醯基)噁吩-2-甲醯胺	44			
20	5-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	25	7		
21	<i>N</i> -羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噁吩-2-磺醯胺	39	36		
22	5-(羥基胺磺醯基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噁吩-2-甲醯胺	33	23		
23	<i>N</i> -羥基-5-甲磺醯基噁吩-2-磺醯胺	66			

化合物 編號	化合物	T _½ (分鐘) PBS	T _½ (分鐘) 大鼠	T _½ (分鐘) 狗	T _½ (分鐘) 人類
24	<i>N</i> -羥基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺醯胺	37	14		
25	<i>N</i> -羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺	86			
26	<i>N</i> -羥基吡啶-3-磺醯胺	53	29		45
27	<i>N</i> -羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺	225	75		99
28	<i>N</i> -羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯胺	136			
30	5-氯- <i>N</i> -羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺	385			
31	<i>N</i> -羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺	745			
32	<i>N</i> -羥基吡啶-2-磺醯胺	61	32		
35	<i>N</i> -羥基-4-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺	58	19		
39	4-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	30	29		
47	5-氯- <i>N</i> -羥基-4-硝基噻吩-2-磺醯胺	11	<5		
49	<i>N</i> -羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺	87	13		
51	4-(苯磺醯基)- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	15	7		
56	2-氟- <i>N</i> -羥基-5-甲基苯-1-磺醯胺	34	8		
83	<i>N</i> -羥基呋喃-2-磺醯胺	37	43	38	16
84	<i>N</i> -羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺	125	65	55	60
85	<i>N</i> -羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺	59		72	
86	5-氯- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺醯胺	38		12	18
87	3-氯-4-氟- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	101	49	24	
88	1- <i>N</i> ,3- <i>N</i> -二羥基苯-1,3-二磺醯胺	38		16	
89	3-溴- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	76	38.4	34	
90	5-氟- <i>N</i> -羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺	25.1	6.8	21	
91	<i>N</i> -羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺	211	176	54.4	
92	<i>N</i> -羥基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯胺	58	35	19	40
92	<i>N</i> -羥基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯胺	57.9	35.1	18.5	
93	<i>N</i> -羥基-4-甲磺醯基苯-1-磺醯胺	68	38		35
95	3,4-二氯- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	>360	>360		
95	3,4-二氯- <i>N</i> -羥基苯-1-磺醯胺	>360	>360		

為量測式(99)化合物之半衰期，在添加該化合物之前，將豬肝酯酶(PLE)之儲備溶液添加至PBS或血漿中。

5.3 實例3：硝鹽基予體在正常及心臟衰竭犬(心動過速-起搏模型)中之血液動力學效能

5.3.1 材料及方法

藉助壓力-體積(PV)曲線(迴路)分析在清醒、吊索束縛小獵犬中檢驗硝鹽基予體之心血管效應。使動物在標準實驗室條件下自由獲取飲水及商業犬飲食。經由自動化計時器提供螢光照明大約12小時/天。偶爾地，暗循環因研究相關性活動而間歇性地中斷。每天監測並記錄溫度及濕度且最大可能程度地分別維持於介於64°F與84°F之間及介於30%至70%之間。使狗在手術之前適應至少1週之時段。在手術及回收後，使動物適應吊索束縛長達4.5小時之時段。在手術之前使動物禁食過夜。

手術程序

麻醉

將留置靜脈導管置於周邊靜脈(例如頭部靜脈)中以用於投與麻醉劑。使用丁丙諾啡(buprenorphine) (約0.015 mg/kg)及隨後之丙泊酚(propofol)靜脈內團式(約6 mg/kg)經靜脈內(團式)誘導全身麻醉。另外，在誘導後給予預防性抗生素(20 mg/kg至50 mg/kg頭孢唑林(cefazolin)，經由靜脈內方式投與)。置放套囊氣管導管且用於使用100% O₂經由體積循環動物呼吸機使肺以機械方式換氣(約12呼吸數/分鐘且潮氣量為約12.5 mL/kg)以將PaCO₂值維持於生理學範圍內。使用吸入之異氟烷(1%至3%)維持麻醉。

心血管儀器裝備

在已確立穩定(手術)麻醉平面後，實施左胸廓切開術(在嚴格無菌條件下)且對每一動物長期使用聲納微測晶體儀器，從而提供左心

室(LV)尺寸/體積。另外，將流體填充導管及固態壓力計置於左心室中以用於壓力監測。將流體填充導管置於右心室(RV)及主動脈(Ao)中以用於壓力監測/測試物品投與。將水囊(In-Vivo Metrics)縮窄器置於/固定於下腔靜脈(IVC)周圍，從而使其在異量性自我調控期間可受控性地收縮以生成LV壓力-體積曲線。使導管/導線以無菌方式在肩胛骨之間穿隧並外露。在研究過程中，定期(每週至少一次)使用封管溶液沖洗流體填充導管以防止凝血及細菌生長(2-3 mL牛磺羅定(Taurolidine)-檸檬酸鹽溶液，TCS-04；Access Technologies)。

起搏器植入

在心血管儀器裝備後，小心暴露右頸靜脈且插入雙極起搏引線/導管(CAPSUREFIX® Novus；Medtronic)。在透視導向下，將此起搏引線以順行性推進至右心室中且以活動方式附著(擰入)至頂心內膜。將引線之近端固定至起搏器件(Kappa 900；Medtronic)。隨後，將起搏器置入/固定於頸部之皮下袋。

考慮到經由胸廓切開術暴露心臟，將雙極起搏導線固定於右心室中層心肌中。使此起搏引線在肩胛骨之間穿隧/外露，且與外部脈衝生成器/起搏器結合使用。使用植入之心內膜起搏器作為外部/心外膜起搏器之後備。

恢復

在自胸廓切開術縫合胸腔之前，置入胸管以用於抽取任何自手術程序累積之流體及/或氣體。每天使用管吸取兩次直至在大約24小時時段內所取出流體之量小於35 mL/吸取為止。然後去除胸腔管。

向所有動物投與預防性抗生素(20 mg/kg至50 mg/kg頭孢唑林，經由靜脈內方式投與)及疼痛劑(約0.2 mg/kg美洛昔康(meloxicam)，經由靜脈內方式投與)。若需要，則亦投與其他鎮痛劑，包括芬太尼(fentanyl)貼劑(25 mcg/小時至50 mcg/小時)。將所有手術切口縫合成

層；使用可吸收縫線縫合底層肌肉組織且使用釘縫合皮膚。

在手術後，使動物恢復至少14天。每天兩次在至少7天內經口投與頭孢胺苄(cephalexin) (20 mg/kg至50 mg/kg)，且在手術之後每天一次在至少2天內經口或經皮下投與美洛昔康(0.1 mg/kg)。在整個恢復階段，每天觀察動物之常規恢復體徵且觀察傷口位點之潛在感染之任一體徵。將經歷疼痛、窘迫及/或感染之動物提請主治獸醫及研究主管之注意。在手術之後使皮膚切口釘保持並不去除至少7天。

心臟衰竭之誘導

在自手術恢復及/或自使用硝鹽基予體投藥之足夠清除期後，對動物實施3週超速起搏(210 ppm)方案以旨在觸發與心臟衰竭症候群一致之左心室功能障礙/重塑。簡言之，經由植入之起搏器/右心室引線，使心室以210次心跳/分鐘(bpm)異步且連續地起搏。藉由在大約3週起搏之後超聲心動圖(例如射血分數EF自約60%降低至約35%之目標，左心室LV擴張)及神經介質(例如N-末端前腦鈉尿肽(NT proBNP)自約300 pM/L之基線升高至大於1800 pM/L)變化來證實左心室重塑(及心臟衰竭誘導)。在不存在起搏下(至少15 min)收集超聲心動圖及血樣。

5.3.2 結果

血液動力學效能評價

在使用媒劑(對照)及硝鹽基予體(CXL-1020或式(1)、(2)、(83)、(84)或(85)之化合物)治療期間研究動物(正常或心臟衰竭)。在每一投藥時段中，連續監測清醒吊索束縛動物長達二至三小時。在血液動力學穩定後，開始輸注媒劑。然後立即藉助簡短腔靜脈閉塞(經由血管閉塞器之短暫膨脹)急劇減小左心室前負荷以生成一系列力-體積曲線/迴路；實施至多三個閉塞，從而達成測試之間之血液動力學恢復。繼續輸注媒劑且在30 min之後收集另一組血液動力學數據(基線)。在收

集基線血液動力學數據後，開始輸注所測試之硝鹽基予體化合物且在選自下列之至多四(4)個時間點獲得/實施衍生之血液動力學/功能參數：在開始輸注媒劑/測試化合物之後30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘及180分鐘。對於安慰劑或時間對照治療組而言，經至多180分鐘向每一動物投與適當安慰劑之輸注。在所有情形下，以1 mL/kg/hr之恆定靜脈內輸注速率遞送測試化合物且在莫耳等效或大約2/3莫耳等效之投藥速率下進行比較。

分析所得左心室壓力及體積數據以生成代表心肌之收縮及能量狀態之關係。收集收縮性動脈壓(SAP)、舒張性動脈壓(DAP)及平均動脈壓(MAP)。自壓力(ESP、EDP、 dP/dt max/min、弛豫時間常數- τ [基於具有非零漸近線之單指數衰變])及體積(收縮末期體積ESV)、舒張末期體積(EDV)、每搏輸出量(SV))信號獲得左心室機械及/或幾何指數。此外，自在前負荷減小之短暫時段期間生成之左心室壓力-體積數據(PV迴路)衍生下列量測：壓力體積面積(PVA)及每搏做功(SW)、收縮末期(ESPVR)及舒張末期(EDPVR)壓力體積關係及收縮末期壓力及每搏輸出量關係(動脈彈性(E_a))。自正常狗及心臟衰竭狗中之研究獲得之代表性數據展示於表5及表6中。心臟衰竭狗之代表性數據亦展示於圖1中。SVR (全身血管阻力)降低與血管舒張相關。

表5.正常犬中之硝鹽基予體之血液動力學參數(自基線之變化%)

	化合物					
	對照	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
投藥速率($\mu\text{mol/kg/min}$)	0	100	50	100	65	77
動物數量	3	6	8	4	4	4
HR	-2.21 $\pm$ 1.51	6.71 $\pm$ 4.72	-4 $\pm$ 2	-6.17 $\pm$ 5.58	2.89 $\pm$ 2.94	4.31 $\pm$ 2.98
ESP	-1.8 $\pm$ 0.58	-17.79 $\pm$ 3.09	-18 $\pm$ 2	-15.22 $\pm$ 2.39	-21.99 $\pm$ 3.32	-16.85 $\pm$ 2.33
EDV	2.62 $\pm$ 0.42	-20.51 $\pm$ 7.63	-6 $\pm$ 2	-17.41 $\pm$ 1.58	-16.88 $\pm$ 1.69	-10.99 $\pm$ 2.33
τ	11.14 $\pm$ 1.15	-6.58 $\pm$ 4.53	-6 $\pm$ 1	-6.40 $\pm$ 7.11	-10.10 $\pm$ 1.56	-9.60 $\pm$ 6.06

SW	-2.80±1.26	-13.96±5.51	-11±4	-17.56±2.66	-19.18±6.70	-13.98±1.14
ESPVR	-3.20±1.15	28.25±8.69	19±1	25.87±5.04	29.33±8.36	50.71±8.14
PRSW	-0.78±0.38	12.60±2.96	12±1	12.88±1.12	19.79±3.39	17.70±2.35

縮寫：

HR：心率。增加之HR (源於對低血壓之反射性反應或源於對心臟之主要藥物效應)有害。

ESP：收縮末期壓力-類似於下文之MAP。

EDP或LVEDP：舒張末期壓力(左心室)。與肺壓力相關。

其降低指示肺充血減少(急性心臟衰竭療法之主要目標)。

τ ：在心舒期期間心臟之舒張力或弛豫指數。其降低較為有利且指示增進之舒張性性能。

SW：每搏作功。心臟為產生給定量順流所施加功之量度。

ESPVR：收縮末期壓力體積關係。

收縮力/收縮性之量度(急性心臟衰竭療法之主要目標)。其增加指示增進之心臟性能及效率。

PRSW：前負荷補充每搏作功-類似於上文之ESPVR。

SV：每搏輸出量。在每次心跳時自左心室噴出之血液量。考慮到相同負載條件，

收縮影響劑應增加此參數。

MAP或MBP：平均動脈壓或平均血壓。較小降低較為有利且係血管舒張之證據。

EDV或LVEDV：舒張末期體積(左心室)。心舒期之填充程度之指數。其降低指示體積超負荷之減小。

表6.心臟衰竭犬中之硝鹽基予體之血液動力學參數(自基線之變化%)

化合物	對照	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
投藥速率 ($\mu\text{mol/kg/min}$)	0	100	75	100	65	77
動物數量	3	6	6	4	4	4
ESP	3.89±2.11	-14.78±3.24	-17±1	-13.83±3.30	-18.52±2.59	-13.72±2.83
HR	-5.08±5.83	-0.23±2.25	-6±2	-1.36±2.06	0.05±1.25	3.72±2.45
EDV	0.86±0.86	-12.03±3.72	-9±2	-3.26±1.05	-4.91±0.57	-13.43±4.63
SW	1.83±1.87	-12.01±4.24	10±5	-9.41±2.84	-9.63±1.70	-5.96±1.58
τ	4.05±4.72	-17.27±1.39	-16±4	-12.51±2.72	-18.32±3.06	15.61±1.58

化合物	對照	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
ESPVR	-3.14±0.87	45.42±16.48	29±1	22.84±5.69	38.06±8.79	51.01±5.85
PRSW	-0.88±0.68	21.97±3.79	22±1	17.91±1.47	14.90±2.27	25.03±2.52
縮寫：HR，心率；ESP，收縮末期壓力；EDV，舒張末期體積； τ ，弛豫時間常數；SW，每搏做功；ESPVR，收縮末期壓力體積關係；PRSW，前負荷補充每搏做功。						

結果(例如在圖1中)顯示，式(1)、(2)、(83)、(84)及(85)之化合物與CXL-1020在正常及衰竭犬模型中具有相當之血液動力學活性。

5.4 使用硝鹽基予體之毒理學研究

5.4.1 實例4：使用CXL-1020之活體內試驗

在硝鹽基予體CXL-1020 (*N*-羥基-2-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺)之活體內試驗期間，實施14天研究以評估以至多90 $\mu\text{g/kg/min}$ 之投藥速率使用CXL-1020之連續輸注治療的狗的耐受性。此第一研究發現，在以60 $\mu\text{g/kg/min}$ 的投藥速率投與時，CXL-1020較為耐受。然而，出人意料地，在60 $\mu\text{g/kg/min}$ 投藥速率下觀察到與發炎過程一致之臨床病理學變化，如發炎之臨床病理學標記物變化所反映。為進一步探究此不期望副效應，開始狗之隨訪14天研究。隨訪研究需要在僅4天之後終止，此乃因出現以下其他不期望副效應：在以手術方式植入輸注導管之狗後肢中意外發生顯著腫脹及發炎，其不時地干擾正常肢功能；在腹股溝區域中皮膚褪色；活動性降低；無食欲；及在最高劑量組中，皮膚冷觸摸。

為確定發炎及後肢腫脹之病因，在隨後6個月中實施一系列72小時連續輸注探究性研究。彼等研究之結果展示，在以稀釋至5%右旋糖水溶液中之CXL-1020:CAPTISOL[®]莫耳比率為1:1之pH 4調配物投與時，CXL-1020引起與在狗中在大於或等於0.03 $\mu\text{g/kg/min}$ 之投藥速率下之發炎過程一致之臨床病理學變化。在股靜脈中之導管插入位點周

圍(導管尖端上游15 cm)、導管尖端及導管尖端下游觀察到血管發炎。第一發炎位點(導管插入位點)導致在早期終止之隨訪研究中觀察到的狗後肢腫脹及發炎。將輸注液之pH自4增加至6會降低發炎，從而將發炎性特徵改良大約3倍(參見圖4)。然而，在狗中在以大於或等於3 $\mu\text{g/kg/min}$ 之投藥速率投與CXL-1020時，仍顯示顯著不期望副效應。

為避免導管插入位點之相關副效應且評價血管發炎是否係由植入導管之設計所致，使用置於周邊(頭部)靜脈中之經皮導管在狗中實施24小時連續輸注研究。在6小時輸注之後，在導管尖端下游之上前肢中觀察到顯著水腫。在24小時輸注之後，檢測到類似於在使用植入中心導管之先前研究中所觀察之彼等結果之臨床病理學變化。亦檢測顯微病理學，其顯示在導管尖端處具有嚴重血栓性靜脈炎且進一步顯示在導管尖端下游具有減輕嚴重程度之梯度。

為確定在較長持續時間投藥後在人類中是否發生局部靜脈炎，在健康志願者中實施較長持續時間研究。較長持續時間研究包括劑量遞增研究，其中以10 $\mu\text{g/kg/min}$ 、20 $\mu\text{g/kg/min}$ 及30 $\mu\text{g/kg/min}$ 之投藥速率向10名志願者之小組依序投與CXL-1020之24小時連續輸注，且在每一小組之間進行安全性評價。每一小組由2個安慰劑治療及8個活性劑治療組成，其具有1個活性劑及1個安慰劑之標記對及隨後1個安慰劑治療及7個活性劑治療之主組。輸注係經由插入前臂靜脈之經皮導管進行。在12小時輸注之後，將導管轉向對側臂。發現10 $\mu\text{g/kg/min}$ 之投藥速率(24小時)耐受良好。在第二小組中，經24小時投與20 $\mu\text{g/kg/min}$ 之劑量，在2名安慰劑治療之志願者中並無不良發現，但在具有輸注位點靜脈炎之所有8名個體中具有輕微發現(臨床體徵及/或臨床病理學變化)。基於該等結果，中止較長持續時間安全性研究。

繼續探索性研究以確定CXL-1020在較高但仍在臨床上期望劑量下之不期望副效應之病因。使用CXL-1020副產物(在硝醯基供予之後剩餘之部分)實施之研究為陰性，從而指示CXL-1020之副效應可歸因於母體化合物CXL-1020或自其產生之HNO。使用在結構上與CXL-1020無關但針對硝醯基供予具有類似半衰期(約2分鐘之半衰期)之替代硝醯基予體來實施研究。在所有情況下，在導管尖端處觀察到局部血管副效應。該等結果表明，發炎係由自短半衰期硝醯基予體迅速釋放之硝醯基引起。

5.4.2 實例5：本揭示內容之化合物相對於CXL-1020擁有增進之毒理學特徵

在雄性及雌性小獵犬中實施研究。使動物在標準實驗室條件下自由獲取飲水及商業犬飲食。在由研究方案指示進行血樣收集之前，使動物禁食。經由自動化計時器提供螢光照明大約12小時/天。偶爾地，暗循環因研究相關性活動而間歇性地中斷。每天監測並記錄溫度及濕度且最大可能程度地分別維持於介於64°F至84°F之間及介於30%至70%之間。使狗適應至少1週之時段。在此時段期間，每週稱量動物並觀察總體健康狀況及任一疾病體徵。使動物在劑量投與之前適應戴夾套至少三天。另外，亦使動物在夾套適應期間適應戴伊式頸圈(Elizabethan collar) (e-頸圈)。

手術程序及投藥程序

在劑量投與之前一天向動物插入導管。將經皮導管置入(使用無菌技術及無菌繃帶包紮)於肘部遠端之頭部靜脈中。在連續輸注劑量投與期間，動物在其籠中自由移動。為促進連續輸注劑量投與，將周邊導管附接至取道犬夾套下方之延長部分且然後附接至系鏈輸注系統。為防止動物接近/去除周邊置放之經皮導管，在治療持續時間(亦即插入導管時段)內使用Vet捲包紮導管位點且將e-頸圈置於動物上。

在預治療時段期間，以大約2-4 mL/hr之速率向靜脈導管連續輸注0.9%注射用氯化鈉(USP，鹽水)以維持導管通暢。在投藥之前，使用各別投藥溶液預填充輸注系統(緩慢團式輸注)以確保在開啟輸注幫浦後立即開始投藥。將輸注管線連結至含有對照或測試化合物之儲存器且開始輸注。以預定恆定輸注速率(1 mL/kg/hr或2 mL/kg/hr)將測試組合物連續輸注24小時，且在莫耳等效投藥速率下進行比較。

臨床觀察、臨床病理學及顯微病理學

每天兩次實施每一動物之詳細臨床檢驗且在投藥前及開始組合物輸注後6小時、12小時、24小時及72小時自所有動物收集體溫量測及用於臨床病理學之血樣。在終止研究之後，在預定屍檢時將所有動物無痛致死且實施完整屍檢檢驗。收集所選組織，固定並儲存以用於可能之未來顯微檢驗。沿臂靜脈完整解剖含有輸注導管之頭部靜脈並沿其整個長度進行檢驗。將導管尖端之位置標誌於未固定樣品上。在固定之後，修整樣品並滑動處理以提供代表導管尖端及導管尖端之近端及遠端之周圍組織(亦即在導管尖端遠端1 cm處；在導管尖端處，及在導管尖端近端1 cm、5 cm、10 cm、15 cm及20 cm處)之橫切組織學切片。相對於導管尖端，「近端」定義為更接近心臟且「遠端」定義為遠離心臟。

安全性評價

在式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)、(86)之化合物及CXL-1020之一些投藥速率下觀察到與發炎性症候群一致之臨床病理學變化。將每一化合物與CAPTISOL® (7% w/v)在pH 4下於無菌水中一起調配。發炎之最敏感生物標記物為：(1)白血球計數(WBC，藉由使圖2最右端部分中之值乘以10³以(白血球數)/μL形式來獲得)，(2)纖維蛋白原濃度(以mg/dL形式在圖2之最右端部分中給出)，及(3) C-反應蛋白(CRP)濃度(以mg/L形式在圖2之最右端部分中給出)。變化嚴重程度取決於化

合物之身份及投與該化合物之投藥速率(圖2)。在圖2中，根據該圖中之最右端部分，將介於0 (低嚴重程度)至2 (高嚴重程度)之間之評分指配至發炎之該等生物標記物中的每一者。自該等標記物評分之總和計算累積評分。NOAEL (基於該等臨床病理學標記物測定並表示為CXL-1020之莫耳等效投藥速率($\mu\text{g/kg/min}$))提供於表7中。

表7.硝鹽基予體之無可觀察不良效應量(NOAEL)

化合物	NOAEL ($\mu\text{g/kg/min}$) (實際值)
<i>N</i> -羥基-2-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺(CXL-1020)	< 0.03
<i>N</i> -羥基-5-甲基呋喃-2-磺鹽胺(1)	> 20
<i>N</i> -羥基-3-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺(2)	3
<i>N</i> -羥基呋喃-2-磺鹽胺(83)	3
<i>N</i> -羥基-5-甲基噻吩-2-磺鹽胺(84)	10
<i>N</i> -羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺鹽胺(85)	3
5-氯- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺鹽胺(86)	3

對於CXL-1020而言，即使在低達0.03 $\mu\text{g/kg/min}$ 之濃度下，亦觀察到WBC、纖維蛋白原及CRP顯著升高。式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)及(86)之較長半衰期化合物在各劑量下皆具有顯著高於CXL-1020之NOAEL。式(1)化合物具有最有益毒理學特徵，其展示在至少高達30 $\mu\text{g/kg/min}$ 之劑量下並無不良效應。此代表式(1)化合物相對於CXL-1020增進大於660倍。

總而言之，該等發現表明，CXL-1020輸注會引起發炎性症候群，使用本揭示內容之較長半衰期硝鹽基予體會實質上減少此情形。

該等發現表明，在導管尖端、導管尖端下游及(在某些情況下)導管尖端上游與CXL-1020有關之血管毒性係由硝鹽基釋放引起之局部發炎所致。另外，據假設，在該等位點處使用較長半衰期硝鹽基予體可顯著減輕發炎。此可經由以下方式來證實：藉助血管系統在股靜脈

插入位點處(在導管尖端遠端15 cm)、沿導管至導管尖端之軌跡及越過尖端下游20 cm處之詳細組織病理學來評估硝鹽基予體。在硝鹽基予體之特定投藥速率下測定水腫、失血、血管發炎及血管周圍發炎之顯微病理學發現。

圖3繪示展示顯微病理學發現之複合評分之「熱圖」，其中在如上文所闡述之血管系統之切片中對血管發炎、失血、血栓及血管退化/再生之嚴重程度進行評分。在始於導管尖端遠端1 cm (上游)且前進至導管尖端近端20 cm (下游)之血管切片中對(1)水腫、(2)血管及血管周圍發炎及(3)失血之發現進行評分(各自指配選自以下之值：0 =在正常限值內；1 =最小；2 =輕度；3 =中等；4 =嚴重)。自該等發現評分之總和計算複合評分。在圖3中，累積組織學複合評分介於0-2 (低嚴重程度)至11-12 (高嚴重程度)之間。據觀察，顯微變化之嚴重程度及距導管尖端之距離(其中檢測該等顯微變化)取決於硝鹽基予體之身份及投與硝鹽基予體之投藥速率。NOAEL值(基於用於一系列硝鹽基予體之該等顯微病理學標記物測定並表示為CXL-1020之莫耳等效投藥速率($\mu\text{g/kg/min}$))提供於表8中。

表8.硝鹽基予體之無可觀察不良效應量(NOAEI)

化合物	NOAEL ($\mu\text{g/kg/min}$) (莫耳等效於CXL-1020)
<i>N</i> -羥基-2-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺(CXL-1020)	< 3
<i>N</i> -羥基-5-甲基呋喃-2-磺鹽胺(1)	≥ 180
<i>N</i> -羥基-3-甲磺鹽基苯-1-磺鹽胺(2)	≥ 180
<i>N</i> -羥基呋喃-2-磺鹽胺(83)	≥ 90
<i>N</i> -羥基-5-甲基噻吩-2-磺鹽胺(84)	≥ 60
<i>N</i> -羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺鹽胺(85)	≥ 180
5-氯- <i>N</i> -羥基噻吩-2-磺鹽胺(86)	≥ 180

發現呈現於表8中，即較長半衰期硝鹽基予體(例如式(83)、

(84)、(85)及(86)之化合物) 相對於CXL-1020具有實質上增進之毒理學特徵。任一劑量下之副效應之特徵嚴重程度隨距導管尖端之距離而降低，且血管副效應之嚴重程度隨劑量之降低而降低。該等發現證實，式(83)、(84)、(85)及(86)之化合物具有較大安全餘裕，此可轉變為在人類中實質上增進之治療指數及用於以治療有效之劑量及投藥速率經靜脈內投與之適用性。

5.5 實例6：增加pH會增進毒理學特徵

在pH 4及pH 6下(於乙酸鉀緩衝劑中)調配三種硝醯基予體(CXL-1020、化合物(2)及化合物(86))且評價組合物之毒理學特徵。對於pH 4下之試樣而言，藉由將含有1:1莫耳比率之硝醯基予體:CAPTISOL[®]之凍乾粉劑稀釋至D5W中來製備組合物。對於pH 6下之試樣而言，藉由將含有1:1莫耳比率之硝醯基予體:CAPTISOL[®]之凍乾粉劑稀釋至含有5 mM磷酸鉀之D5W中來製備組合物。以3 µg/kg/min之速率輸注化合物。如圖4中所展示，將輸注液pH自大約4增加至大約6會增進三種化合物之毒理學。

5.6 濃縮物穩定性評價

5.6.1 實例7：式(1)化合物

評估式(1)化合物及CAPTISOL[®]之液體濃縮物之穩定性。評價式(1)化合物之下列三種濃度：21.2 mg/mL、50 mg/mL及100 mg/mL。在4種水性媒劑中製備三中目標濃度之包含不同百分比CAPTISOL[®]之試樣，如表9中所匯總。組合適當量之固體及媒劑，且在完全溶解後，藉由添加1 N NaOH來將每一試樣之pH調節至4.0。製備1.5-mL規模之試樣。將等分試樣儲存於2°C -8°C 及25°C 下。

表9.用於評價式(1)化合物濃縮物穩定性之製備試樣

試樣編號	式(1)化合物之濃度 (mg/mL)	CAPTISOL [®] % (w/v)
C1	21.2	0
C2		30
C3	50	0
C4		10
C5		20
C6		30
C7	100	0
C8		10
C9		20
C10		30

在製備後及在儲存1天、3天及7天之後，自各別溫度條件取出試樣且目測其外觀。藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)分析試樣，且量測每一試樣之pH。結果匯總於表10及表11中。將回收值正規化至在製備濃縮物之後即刻($t = 0$)觀察到之濃度。在所有儲存於2°C -8°C 下保持7天之試樣中皆達成完全回收(在方法之準確度內)，但在所有儲存於25°C 下之試樣中並非如此。

相應地，致冷試樣中pH降低及黃色強度增加之明顯程度小於儲存於25°C 溫度下之試樣。在7天之後於21.2 mg/mL及50 mg/mL試樣(在30% CAPTISOL[®]中製得)中及在3天之後於100 mg/mL試樣(在相同媒劑中製得)中觀察到完全回收。在三天之後於製備於20% CAPTISOL[®]中之50 mg/mL試樣中亦觀察到大於90%之回收率。在較低濃度、較高CAPTISOL[®]百分比及較低溫度下穩定性最大。

表10.濃縮物穩定性試樣之目測外觀

試樣 編號	CAPTISOL® % (w/v)	式 (1) 化 合 物 濃 度 (mg/mL)	儲存溫度 (°C)	目測外觀			
				t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	B	C
C2	30	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	A	A
C3	0	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C4	10	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C5	20	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	C
C6	30	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	B
C7	0	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C8	10	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C9	20	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C10	30	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	C	C

A = 澄清，無色

B = 澄清，極淺黃色

C = 澄清，淺黃色

D = 澄清，黃色

表11.濃縮物穩定性試樣之分析結果

試樣 編號	CAPTISOL® % (w/v)	式(1)化 合物濃度 (mg/mL)	儲存溫度 (°C)	自t0之回收率，%			pH			
				t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d	t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C1	0	21.2	2-8	101%	100%	99%	4.03	3.41	3.03	2.81
			25	103%	82%	38%		3.50	1.73	1.29
C2	30	21.2	2-8	99%	101%	98%	4.02	3.93	3.82	3.72
			25	100%	101%	98%		3.65	3.44	3.23
C3	0	50	2-8	100%	99%	99%	4.02	3.38	3.25	3.00
			25	100%	79%	50%		2.93	1.38	1.13
C4	10	50	2-8	98%	96%	97%	4.00	3.35	3.29	3.22
			25	99%	82%	55%		3.03	1.66	1.29
C5	20	50	2-8	99%	97%	97%	4.00	3.14	3.13	3.04
			25	100%	92%	69%		2.87	2.05	1.42
C6	30	50	2-8	100%	100%	98%	3.98	3.61	3.61	3.40
			25	100%	101%	98%		3.21	2.95	2.84
C7	0	100	2-8	100%	97%	98%	3.96	2.96	2.86	2.75
			25	98%	70%	68%		2.13	1.14	1.07
C8	10	100	2-8	101%	100%	99%	4.02	2.51	2.41	2.18
			25	91%	78%	71%		1.67	1.21	1.12
C9	20	100	2-8	99%	99%	99%	3.96	3.30	3.20	3.03
			25	100%	84%	70%		2.57	1.42	1.14
C10	30	100	2-8	102%	102%	102%	3.99	3.39	3.27	3.11
			25	103%	101%	80%		2.90	2.20	1.31

5.6.2 實例8：式(2)化合物

在4°C及25°C下於7天內使用1天、3天及7天後之時間點評價在pH 4.0下存於媒劑30% CAPTISOL® (w/v)中之式(2)化合物(30 mg/mL)之液體濃縮物的儲存穩定性。在每一時間點，評價試樣之目測外觀、pH

及濃度且藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)評價純度。

藉由將30克CAPTISOL[®]準確稱量至150 mL燒杯中並使用45 mL水溶解來製備所選媒劑CAPTISOL[®] (30% w/v，存於水中，且將pH調節至4.0)。藉由添加0.1 N HCl來將pH調節至pH 4.0。隨後，將媒劑轉移至容量瓶中並藉由添加水達到100 mL最終體積。在約25°C之溫度下培育30分鐘之後，藉由添加0.1 N HCl來將媒劑pH再調節至pH 4.0。媒劑形成澄清、無色溶液。

如下所述來製備式(2)化合物之濃縮溶液。將攪拌棒及30 mL媒劑添加至150 mL燒杯中。在輕微至中等攪拌下分配大約1.8 g式(2)化合物並轉移至燒杯中。在約25°C之溫度下攪拌45分鐘之後(避光)，濃縮物形成澄清、無色溶液，且式(2)化合物之一些較小白色團塊漂浮於溶液中。使用刮勺輕輕打破剩餘團塊。再攪拌45分鐘後，濃縮物形成澄清、無色溶液且並無任何可見固體。然後經由0.22 μm PVDF唧筒過濾器過濾(0.2 μm)濃縮物。

對於 $t = 0$ h測試而言，將等分試樣分佈至小瓶中並藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)分析且測定試樣pH。將1 mL濃縮物之12份等分試樣分佈至微離心管中用於在4°C及25°C下儲存。在儲存大約24小時、72小時及168小時之後，自每一儲存條件取出兩份等分試樣且評價目測外觀、pH及濃度且藉由HPLC分析純度。所有試樣皆係澄清、無色溶液。儲存於4°C及25°C下之試樣之pH在7天內自3.7分別降低至3.6及3.3。兩種媒劑皆在7天內將式(2)化合物之濃度維持於30 mg/mL，如表12中所匯總。在表12中，術語「c/c」係指澄清及無色。並未觀察到可檢測含量之已知降解物(式(101)化合

物)。

表12.在7天儲存期間式(2)化合物之濃縮物溶液之觀察性質之匯總

儲存條件	參數	試樣	時間點			
			0 h	24 h	72 h	168 h
4°C	濃度，mg/mL	1	30.3	30.6	29.6	29.7
		2		30.2	29.4	29.9
	pH	1	3.71	3.70	3.66	3.58
		2		3.70	3.66	3.61
	外觀	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	式(101)之所觀察降解物化合物，mg/mL	1	無	無	無	無
		2		無	無	無
25°C	濃度，mg/mL	1	30.3	30.2	29.4	29.5
		2		30.2	29.8	29.4
	pH	1	3.71	3.47	3.34	3.32
		2		3.48	3.34	3.30
	外觀	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
	式(101)之所觀察降解物化合物，mg/mL	1	無	無	無	無
		2		無	無	無

5.7 靜脈內投藥溶液之穩定性

5.7.1 實例9：儲存於25°C下之式(1)化合物-投藥溶液

在25°C下於48小時內評價自稀釋至市售IV稀釋劑中之CAPTISOL[®]濃縮物製得之式(1)化合物之投藥溶液的穩定性，且分析點位於稀釋之後0、8、12、16、24及48小時。因所需之分析點，使用單獨投藥溶液組實施兩個研究。第一組(A組)涵蓋除16小時外之所有時間點。第二組(B組)僅需在0小時及16小時下進行分析。自相同批號

之凍乾藥物產品(24 mg/mL式(1)化合物/30% CAPTISOL[®])之兩個單獨小瓶來製備用於製備兩組投藥溶液之濃縮物。

濃縮物製備

使用10 mL注射品質水(WFI)重構一小瓶凍乾藥物產品(24 mg/mL式(1)化合物/30% CAPTISOL[®], pH 4)以製備每一濃縮物(用於投藥溶液之A組及B組)。量測所得溶液之pH值，且經測定兩個小瓶為大約3.9。並不實施pH調節。稀釋濃縮物並藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)分析，且兩種濃縮物經測定含有20-21 mg/mL式(1)化合物而非24 mg/mL之標稱值，此表面上係由於所溶解API及CAPTISOL[®]對於總溶液體積之貢獻。

稀釋劑製備

選擇市售乙酸鉀及磷酸鉀溶液用於評估。獲得商業乙酸鉀，且根據用於商業產品之Hospira產品插頁來製備USP磷酸鉀溶液。將每一溶液以10 mM稀釋於5%右旋糖(D5W)及2.5%右旋糖(D2.5W)中。使用WFI品質水將市售D5W稀釋2倍以產生D2.5W溶液。量測每一濃縮且稀釋溶液之pH；結果呈現於表13中。

表13.所選稀釋劑之pH量測結果

稀釋劑	濃度	pH
乙酸鹽	10 mM，存於D2.5W中	6.2
	10 mM，存於D5W中	6.0
	初始物(2 M)	6.7
磷酸鹽	10 mM，存於D2.5W中	6.8
	10 mM，存於D5W中	6.7
	初始物(3 M)	6.5

投藥溶液製備

以5 mL規模體積將式(1)化合物濃縮物稀釋至10 mM稀釋劑溶液中以達成8 mg/mL、1 mg/mL及0.1 mg/mL之式(1)化合物濃度，如表14中所匯總。一式兩份製備每一試樣。減小10% CAPTISOL[®]溶液中之右旋糖含量以確保投藥溶液實質上等滲。將每一溶液儲存於25°C下。

表14.用於穩定性評估之投藥溶液之製備

式(1)化合物 (mg/mL)	稀釋劑	稀釋因子	CAPTISOL [®] (w/v %)
8.0	存於D2.5W中之10 mM乙酸鹽 或磷酸鹽	3	10%
1.0	存於D5W中之10 mM乙酸鹽或 磷酸鹽	24	1.3%
0.1		240	0.1%

試樣分析

在製備後及在儲存於25°C下8、12、16、24及48小時之後分析試樣。觀測每一試樣之目測外觀，量測pH，且藉由HPLC分析每一試樣中主要降解物(式(100)化合物)之濃度及存在。

結果

穩定性評估之結果呈現於表15、表16及表17中。對應於試樣中降解物(式(100)化合物)之峰之存在由「X」表示。

在試樣對內及在A組及B組中製備之相應投藥溶液之間每一複製物之結果通常一致。對於含有存於磷酸鹽中之0.1 mg/mL式(1)化合物之製備試樣而言，在複製物之間於24小時及48小時時間點處觀察到回收差異。

對於製成存於基於乙酸鹽及磷酸鹽之稀釋劑中之8 mg/mL式(1)化合物之試樣而言，在48小時內維持完全回收(在HPLC方法之準確度內)及不存在可檢測降解物(式(100)化合物)峰。該等試樣實際上含有大約7 mg/mL式(1)化合物，此與濃縮物中20-21 mg/mL式(1)化合物之

濃度一致。在兩種稀釋劑中，製成 8 mg/mL式(1)化合物之試樣之穩定性優於製成較低濃度之試樣。不受限於理論，該等試樣與彼等製成較低式(1)化合物濃度者相比之較佳穩定性可歸因於較高CAPTISOL[®]濃度(10%，存於稀釋溶液中)。

所有試樣在48小時儲存中皆保持澄清及無色。所有試樣之pH皆隨時間而降低。在製備後(在t0時)於所有含有0.1 mg/mL式(1)化合物之製備試樣中及在所有後續時間點時於所有含有0.1 mg/mL及1 mg/mL式(1)化合物之製備試樣中皆觀察到已知降解物(式(100)化合物)。

一般而言，穩定性隨式(1)化合物之濃度之降低而降低。不受限於理論，降低之穩定性可能係由於投藥溶液之較低CAPTISOL[®]百分比。在含有存於基於乙酸鹽及磷酸鹽之稀釋劑中之0.1 mg/mL式(1)化合物之製備試樣中，初始降解程度(經16小時)類似。然而，含有1 mg/mL之製備試樣之穩定性顯示在乙酸鹽中之穩定性顯著優於磷酸鹽。

表15. 25°C 下之投藥溶液穩定性評估結果，回收百分比

投藥 溶液	複製物	稀釋劑	式(1)化合物， mg/mL	式(1)化合物， mg/mL		自t0之回收率				
				t0	t0	8 h	12 h	16 h	24 h	48 h
				(A組)	(B組)	(A)	(A)	(B)	(A)	(A)
1	a	存於D2.5W中之10 mM乙酸鹽	8.0	6.94	7.06	101%	102%	101%	102%	101%
	b			6.95	7.06	101%	102%	101%	102%	103%
2	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	1.0	0.86	0.85	97%	97%	97%	94%	92%
	b			0.87	0.84	98%	98%	98%	96%	95%
3	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	0.1	0.10	0.09	81%	78%	66%	67%	55%
	b			0.10	0.09	80%	75%	68%	63%	51%
4	a	存於D2.5W中之10	8.0	6.98	6.79	98%	99%	102%	99%	100%

	b	mM磷酸鹽		7.00	6.93	99%	94%	100%	100%	100%
5	a	存於D5W中之10	1.0	0.87	0.85	89%	86%	86%	78%	71%
	b	mM磷酸鹽		0.88	0.85	90%	83%	82%	79%	72%
6	a	存於D5W中之10	0.1	0.10	0.10	83%	78%	72%	62%	41%
	b	mM磷酸鹽		0.10	0.10	79%	72%	68%	50%	32%

表16. 25°C 下之投藥溶液穩定性評估結果，pH

投藥 溶液	複製物	稀釋劑	式(1)化合 物，mg/mL	pH						
				t0 (A組)	t0 (B組)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	存於D2.5W中之10 mM乙酸鹽	8.0	5.6	5.5	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3
	b			5.6	5.5	5.5	5.4	5.4	5.3	5.3
2	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	1.0	5.7	5.7	5.6	5.7	5.5	5.5	5.3
	b			5.9	5.7	5.7	5.8	5.5	5.5	5.4
3	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	0.1	6.1	5.9	5.9	5.9	5.4	5.7	5.7
	b			5.8	5.9	5.9	5.9	5.3	5.7	5.5
4	a	存於D2.5W中之10 mM磷酸鹽	8.0	6.3	6.1	5.9	5.9	5.6	5.5	5.0
	b			6.3	6.2	5.9	5.8	5.6	5.5	4.7
5	a	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	1.0	6.5	6.6	6.3	6.4	6.2	6.1	5.8
	b			6.6	6.5	6.3	6.4	6.1	6.3	6.0
6	a	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	0.1	6.8	6.7	6.6	6.6	6.3	6.5	6.4
	b			6.8	6.8	6.5	6.5	6.2	6.5	6.4

表17. 25°C 下之投藥溶液穩定性評估結果-量測式(100)化合物之外觀

投藥 溶液	複製物	稀釋劑	式(1)化合物，mg/mL	式(100)化合物						
				t0 (A組)	t0 (B組)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	存於D2.5W中之10 mM乙酸鹽	8.0							
	b									
2	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
3	a	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X
4	a	存於D2.5W中之10 mM磷酸鹽	8.0							
	b									
5	a	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
6	a	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X

5.7.2 實例10：儲存於2°C -8°C 下隨後儲存於25°C 下之式(1)化合物-投藥溶液

如實例9中所闡述來評價自稀釋至市售IV稀釋劑中之CAPTISOL[®]濃縮物製得之式(1)化合物之投藥溶液的穩定性。在2°C -8°C 下於24小時內評價溶液，隨後在25°C 下儲存48小時。如表18中所展示，對應所有投藥溶液而言，式(1)化合物之回收率通常高於儲存於25°C 下之相應試樣(參見來自先前實例之表16)，從而表明在儲存於25°C 之溫度下之前在2°C -8°C 下製備及儲存之投藥溶液的穩定性有所增進。

表18. 2°C -8°C 及25°C 下之投藥溶液穩定性評估結果，回收百分比

試樣 編號	稀釋劑	式(1)化合物， mg/mL	式(1)化合物 mg/mL		自t0之回收率						
			t0	t0	24 h	24 h	32 h	36 h	40 h	48 h	72 h
			(A組)	(B組)	(A)	(B)	(A)	(A)	(B)	(A)	(A)
			2-8°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C	25°C 下 8 h	25°C 下 12 h	25°C 下 16 h	25°C 下 24 h	25°C 下 48 h
1	存於D2.5W中之 10 mM乙酸鹽	8.0	7.13	6.91	99%	103%	101%	99%	103%	97%	99%
2	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	1.0	0.89	0.89	99%	100%	98%	98%	93%	95%	92%
3	存於D5W中之10 mM乙酸鹽	0.1	0.10	0.10	97%	97%	92%	89%	67%	82%	73%
4	存於D2.5W中之 10 mM磷酸鹽	8.0	7.18	7.08	100%	102%	99%	99%	100%	97%	97%
5	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	1.0	0.89	0.88	99%	101%	95%	93%	90%	87%	81%
6	存於D5W中之10 mM磷酸鹽	0.1	0.11	0.10	97%	97%	89%	86%	76%	76%	63%

5.7.3 實例11：儲存於25°C 下之式(2)化合物-投藥溶液

評價用於靜脈內投與之式(2)化合物之一系列投藥溶液。在低、中及高濃度(分別為0.1 mg/mL、1 mg/mL及5 mg/mL)下於稀釋成各種投藥溶液後評估式(2)化合物之所選濃縮物(以30 mg/mL在pH 4.0下於30% CAPTISOL[®]之媒劑中製得)。對於將式(2)化合物稀釋至0.1 mg/mL及1 mg/mL而言，評估三種投藥溶液：1) D5W，2) D5W以及5 mM磷酸鉀(pH = 6)，及3) D5W以及20 mM磷酸鉀(pH = 6)。為將式(2)化合物之稀釋液之等滲透壓維持於5 mg/mL，將投藥溶液之右旋糖濃度減小至2.5% (w/v)。因此，所評估之投藥溶液為：(1) D2.5W，(2) D2.5W以及5 mM磷酸鉀(pH = 6)，及(3) D2.5W以及20 mM磷酸鉀(pH

= 6)。

在儲存於25℃下之後大約0、16、24及48小時評價潛在投藥溶液之目測外觀、pH、滲透壓及濃度且藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)評價純度。所有試樣皆係澄清、無色溶液，唯一例外係存於D2.5W以及5 mM磷酸鹽中之5 mg/mL式(2)化合物，其在25℃下48小時之後具有澄清、淺黃色外觀。所有溶液皆等滲(290 +/- 50 mOsm/kg)，唯一例外係存於D5W以及20 mM磷酸鹽中之1 mg/mL式(2)化合物，其具有大約350 mOsm/kg之滲透壓。另外，除存於D2.5W以及5 mM磷酸鹽中之5 mg/mL式(2)化合物外，所有其他投藥溶液在48小時內皆將式(2)化合物維持於0.1 mg/mL、1 mg/mL及5 mg/mL之目標濃度。此外，在25℃下於16小時之後藉由HPLC在含有磷酸鹽緩衝劑之投藥溶液中觀察到少量已知降解物式(101)化合物(藉由釋放活性HNO基團形成)。式(101)化合物之所觀察量約為該方法之檢測限值。

隨pH及緩衝劑之變化，另外評估5 mg/mL式(2)化合物投藥溶液之穩定性。將式(2)化合物之濃縮溶液(以30 mg/mL在30% CAPTISOL[®]之媒劑中於pH 4.0下製得)稀釋至5 mg/mL並稀釋成4種潛在投藥溶液。評估4種投藥溶液：1) D2.5W、5 mM磷酸鉀(pH = 6.0)，2) D2.5W以及5 mM檸檬酸鉀(pH = 6.0)，3) D2.5W、5 mM檸檬酸鉀(pH = 5.0)，及4) D2.5W、5 mM乙酸鉀(pH = 5.0)。式(2)化合物之所有投藥溶液皆等滲(290 +/- 50 mOsm/kg)。在25℃下儲存大約24小時及48小時之後，評價投藥溶液之目測外觀、pH及濃度且藉由HPLC評價純度。非磷酸鹽投藥溶液係澄清、無色的且在48小時內將式(2)化合物維持於5 mg/mL之目標濃度；而與投藥溶液篩選一致，存於D2.5W以及5 mM磷酸鹽(pH 6.0)投藥溶液中之5 mg/mL式(2)化合物具有澄清、

淺黃色外觀，且式(2)化合物在48小時之後僅回收60%。另外，除存於D2.5W、5 mM檸檬酸鹽(pH 5.0)中之5 mg/mL式(2)化合物外，藉由HPLC在所有試樣中皆觀察到少量已知降解物式(101)化合物。

在25℃下儲存7天之後，非磷酸鹽投藥溶液仍具有澄清及無色之外觀。在存於D2.5W、5 mM檸檬酸鹽pH 6.0投藥溶液中之5 mg/mL式(2)化合物中於7天內量測到最小酸度增加，而D2.5W、5 mM檸檬酸鹽pH 5.0投藥溶液在最初24-48 h內具有最小pH變化。另外，在25℃下儲存14天之後，含有5 mM檸檬酸鹽之pH 6.0投藥溶液試樣仍係澄清、無色溶液，而含有5 mM檸檬酸鹽或5 mM乙酸鹽之pH 5.0投藥溶液係澄清、黃色溶液。結果匯總於表19中。

表19.式(2)化合物自5 mg/mL投藥溶液之回收率

投藥溶液	試樣	時間點		
		0 h	24 h	48 h
(1). D2.5W, 5 mM磷酸鹽, pH 6.0	1	101%	100%	60.7%
	2	100%	100%	62.8%
(2). D2.5W, 5 mM檸檬酸鹽, pH 6.0	1	101%	98.6%	96.7%
	2	101%	98.8%	96.5%
(3). D2.5W, 5 mM檸檬酸鹽, pH 5.0	1	101%	100%	99.1%
	2	100%	102%	99.3%
(4). D2.5W, 5 mM乙酸鹽, pH 5.0	1	95.6%	95.4%	95.4%
	2	96.0%	96.8%	94.8%

5.8 實例12：CAPTISOL[®]/硝鹼基予體比率之評估

選擇式(1)化合物作為硝鹼基予體模型。使用含有基於所提出毒理學研究選擇之莫耳比率之CAPTISOL[®] (MW 2163 g/mol)與式(1)化合物(MW 177.18 g/mol)之濃縮物溶液實施穩定性評價。所評估之濃縮物匯總於表20中。藉由組合適當量之固體及媒劑來製備濃縮物試樣，且在完全溶解後藉由添加1 N NaOH來將每一試樣之pH調節至4.0。製

備1.8-mL規模之試樣。將每一溶液之等分試樣儲存於25℃下。

表20.所評估濃縮物試樣之匯總

試樣編號	CAPTISOL [®] % (w/v)	式(1)化合物， mg/mL	目標pH	莫耳比率， CAPTISOL [®] :式(1) 化合物
C11	10%	40	4.0	0.20
C12	20%	40	4.0	0.41
C13	30%	40	4.0	0.61

另外，將每一濃縮物溶液稀釋至IV稀釋劑中直至預期在毒理學研究期間投與之最高及最低濃度(分別為8 mg/mL及0.02 mg/mL之式(1)化合物)。所評估之投藥溶液匯總於表21中。選擇媒劑以產生與人類血液大致等滲之可投與調配物(約290 mOsm/kg水)。以5-mL規模體積(對於較高濃度試樣而言)及25-mL規模體積(對於較低濃度試樣而言)實施稀釋。將每一溶液之等分試樣儲存於25℃下。

表21.所評估投藥溶液之匯總

試樣 編號	濃縮物編號	媒劑	式(1)化合物， mg/mL	稀釋因子	最終 CAPTISOL [®] % (約w/v)
D7	C11	D5W	8	5	2%
D8	C12	D5W	8	5	4%
D9	C13	D2.5W	8	5	6%
D10	C11	D5W	0.02	2000	.005%
D11	C12	D5W	0.02	2000	.010%
D12	C13	D5W	0.02	2000	.015%

在製備(t = 0)後及在儲存24小時及48小時之後，自儲存取出試樣並觀測其目測外觀。所有濃縮物試樣在48小時內皆保持澄清及淺黃色。投藥溶液D7-D9在每一時間點時較為澄清且極淡，且投藥溶液

D10-D12保持澄清及無色。在每一時間點處，藉由HPLC (XBridge苯基管柱(Waters)；UV吸光度檢測器，272 nm；流動相：含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈水溶液之分級梯度)分析試樣。濃縮物之HPLC分析之結果匯總於表22中。投藥溶液之HPLC分析之結果匯總於表23中。所有濃縮物及投藥溶液在48小時內皆達成完全回收(在方法之準確度內)。在製成0.02 mg/mL之投藥溶液中於低濃度下觀察到式(1)化合物之主要降解產物(亦即式(100)化合物)。降解物濃度並不隨時間增加且並不影響式(1)化合物之回收率。

表22.濃縮物試樣之HPLC分析之結果

試樣編號	CAPTISOL® % (w/v)	式(1)化合物，mg/mL			自t0之回收率，%	
		t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
C11	10	39.4	39.9	38.2	101%	97%
C12	20	40.9	39.9	40.6	97%	99%
C13	30	40.6	40.2	40.1	99%	99%

表23.投藥溶液之HPLC分析之結果

試樣編號	濃縮物編號	式(1)化合物之濃度，mg/mL	式(1)化合物，mg/mL			自t0之回收率，%	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D7	C11	8.00	7.96	8.07	7.99	101%	100%
D8	C12	8.00	8.06	8.06	7.85	100%	97%
D9	C13	8.00	8.20	8.17	8.06	100%	98%
D10	C11	0.02	0.018	0.019	0.019	106%	105%
D11	C12	0.02	0.020	0.020	0.020	100%	100%
D12	C13	0.02	0.019	0.021	0.020	108%	105%

5.9 化合物之合成

可根據下文所揭示之方法或藉由業內已知程序來製備本文所揭

示之化合物。用於反應之起始材料可購得或可藉由已知程序或其明顯修改製得。舉例而言，一些起始材料可購自商業供應商，例如Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。其他起始材料可藉由揭示於諸如以下標準參考文件中之程序或其明顯修改製得：*March's Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons)及*Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH出版社)。

實例13： *N*-羥基-5-甲基呋喃-2-磺醯胺(1)之製備

向存於THF (6 mL)及水(2 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.92 mL 50%水溶液；13.8 mmol)之溶液中逐滴添加存於THF (6 mL)中之5-甲基呋喃-2-磺醯氯(1 g, 5.5 mmol)之溶液以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌5分鐘，然後TLC (1:1己烷:乙酸乙酯(H:EA))展示磺醯氯實質上完全消耗。使用50 mL二氯甲烷(DCM)將反應液稀釋兩次且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc洗脫)對產物實施層析，隨後使用庚烷研磨以提供黃色固體形式之標題化合物(0.59 g，產率為61%)。LC-MS t_R = 0.91 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 9.82 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 9.64 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 2.36 (3H, s)。

實例14： *N*-羥基-3-甲磺醯基苯-1-磺醯胺(2)之製備

3-甲磺醯基苯-1-磺醯氯

根據揭示於Park等人，*J. Med. Chem.* 51(21):6902-6915 (2008)中之方法合成中間體3-甲磺醯基苯-1-磺醯氯。具體而言，將甲基磺醯基苯(110 g, 0.7 mol)在90℃下於氯磺酸(450 mL, 6.7 mol)中加熱18小時，然後將反應混合物冷卻至約21℃之溫度，隨後緩慢傾倒於碎冰上。使用EtOAc (每次萃取使用2 L)將所得漿液萃取兩次。合併有機部分並使用鹽水(50 mL)洗滌，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下

濃縮以提供灰白色固體形式之中間體磺醯氯(125 g, 產率為75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (1 h, t, *J*=1.7Hz), 8.35-8.31 (2H, m), 7.90 (1H, t, *J*=7.9Hz), 3.15 (3H, s)。

N-羥基-3-甲磺醯基苯-1-磺醯胺

向存於THF (150 mL)及水(25 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(16 mL 50%水溶液, 245 mmol)之水溶液中緩慢添加3-甲磺醯基苯-1-磺醯氯(25 g, 98 mmol), 同時維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度下直至觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約5 min), 然後使用DCM (250 mL)稀釋反應液, 分離有機部分並使用50 mL水洗滌兩次。合併水性萃取物並使用DCM (每次洗滌使用250 mL)再洗滌兩次。合併所有有機部分, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以提供灰棕色固體形式之標題化合物。使用庚烷:EtOAc (1:1; v:v)實施研磨以提供灰棕色固體形式之標題化合物(14 g, 產率為56%)。LC-MS *t*_R = 0.90 min; 高解析度質譜(HRMS): 理論值(C₇H₉NO₅S₂) = 249.9844, 量測值= 249.9833; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.85 (2H, q, *J*=3.3Hz), 8.31 (1H, t, *J*=1.6Hz), 8.28 (1H, dt, *J*=7.8, 1.3Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 7.93 (1H, t, *J*=7.9Hz), 3.32 (3H, s)。

實例15: *N*-羥基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(3)之製備

向存於THF (6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.45 mL 50%水溶液; 13.7 mmol)之溶液中逐份添加5-甲基-1,2-噁唑-4-磺醯氯(1.0 g, 5.5 mmol)以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌10分鐘, 然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (50 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分, 過濾並在減壓下濃縮。使用二乙醚研磨產物以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.45 g, 產率為46%)。LC-MS *t*_R = 0.66 min; HRMS: 理論值(C₄H₆N₂O₄S) = 176.997, 量測值= 176.9972; ¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 9.83 (1H, s), 9.68 (1H, br. s.), 8.77 (1H, s), 2.64 (3H, s)。

實例16： *N*-羥基-1-苯并呋喃-7-磺醯胺(4)之製備

向存於THF (12 mL)及水(2 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.76 mL 50%水溶液；11.5 mmol)之溶液中逐份添加1-苯并呋喃-7-磺醯氯(1 g, 4.6 mmol)以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌10分鐘，然後TLC (庚烷:EtOAc)展示磺醯氯實質上完全消耗。使用DCM (25 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.63 g，產率為64%)。LC-MS t_R = 1.32; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.75 (d, J =3.0Hz, 1H), 9.66 (1H, d, J =3.1Hz), 8.18 (1H, d, J =2.2Hz), 8.01 (1H, d, J =6.8Hz), 7.72 (1H, d, J =7.7Hz), 7.45 (1H, t, J =7.7Hz), 7.14 (1H, d, J =2.2Hz)。

實例17： 4-(羥基胺磺醯基)-*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺(5)之製備 *N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺

在0℃、攪拌及氮下冷卻存於DCM (150 mL)中之丙烷-2-胺(9.7 mL, 112.6 mmol)之溶液。逐滴添加噻吩-2-羰基氯(11.0 mL, 102.3 mmol)且然後添加乙基二異丙基胺(19.5 mL, 112.6 mmol)。將反應混合物升溫至約21℃之溫度且繼續攪拌18小時，然後反應混合物另外稀釋使用DCM (100 mL)並使用1 M HCl溶液(2 × 50 mL)、水(1 × 50 mL)、飽和NaHCO₃溶液(1 × 25 mL)及鹽水(2 × 25 mL)洗滌，隨後藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺(18.1 g，產率為99.2%)。LC-MS t_R = 1.43 min; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.54-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, d, J =5.0Hz), 7.04 (1H, t, J =4.3Hz), 6.00 (1H, br s), 4.31-4.16 (1H, m, J =6.6Hz), 1.24 (6H, d, J =6.7Hz)。

5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-3-磺醯氯

將存於氯磺酸(68.1 mL, 1023.2 mmol)中之*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺(17.3 g, 102.3 mmol)之溶液在100℃下加熱2小時，然後將溶液冷卻至約21℃之溫度且小心傾倒於冰(500 mL)上。將水溶液萃取至DCM (2 × 250 mL)中且藉由硫酸鎂乾燥合併之有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供具有5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-2-磺醯氯之混合物形式之期望化合物，s使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc洗脫)分離以提供白色固體產物(9.9 g，產率為36.1%)。LC-MS t_R = 1.85 min； ^1H NMR (250 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.33 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.27 (1H, qd, $J=6.6, 14.4\text{Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$)。

4-(羥基胺磺醯基)-*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺

向存於THF (30 mL)及水(10 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(6.1 mL 50%水溶液；95.3 mmol)之溶液中逐滴添加存於THF (30 mL)中之5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-3-磺醯氯(9.9 g, 36.9 mmol)之溶液以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌10分鐘，然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (100 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(50 mL)洗滌。使用DCM (2 × 50 mL)及EtOAc (50 mL)再萃取水層。合併所有有機部分，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷:EtOAc研磨以提供白色固體形式之標題化合物(6.4 g，產率為65.4%)。LC-MS t_R = 1.22 min；HRMS：理論值($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$) = 263.0160，量測值 = 263.0164； ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.69 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 9.59 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 3.92-4.16 (1H, m), 1.15 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

實例18： *N*-羥基-1-苯并呋喃-3-磺醯胺(6)之製備

1-苯并呋喃-3-磺醯氯

根據揭示於Park等人, *Bioorg. Med. Chem. Letters* 18(14):3844-3847 (2008)中之方法來合成1-苯并呋喃-3-磺醯氯。在0℃下, 將苯并呋喃(4.2 g, 35.6 mmol)添加至存於DMF (13 mL)中之磺醯氯(4.9 mL, 60.4 mmol)之溶液中且將反應液加熱至85℃保持3小時。在反應實質上完成之後(如藉由TLC (庚烷:EtOAc)測定), 將反應液冷卻至約21℃之溫度並傾倒於冰上。將產物萃取至EtOAc (2 × 50 mL)中並藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc洗脫)對產物實施層析以提供黃色油狀物形式之磺醯氯(0.27 g, 產率為3.5%)。LC-MS t_R = 2.06 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.93 (1H, s), 7.68-7.81 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J=8.1, 0.9\text{Hz}$), 7.17-7.38 (2H, m)。

N-羥基-1-苯并呋喃-3-磺醯胺

向存於THF (1.25 mL)及水(0.25 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.1 mL 50%水溶液; 3.0 mmol)之溶液中逐份添加1-苯并呋喃-3-磺醯氯(0.26 g, 1.2 mmol)以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌10分鐘, 然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (10 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(5 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分, 過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc洗脫)對產物實施層析。隨後使用庚烷:DCM研磨以提供黃色固體形式之標題化合物(0.03 g, 產率為12%)。LC-MS t_R = 1.45; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.75 (2H, s), 8.68 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36-7.57 (2H, m)。

實例19: N-羥基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(7)之製備

向存於THF (6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.66 mL 50%水溶液; 10.1 mmol)之溶液中逐份添加5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-

3-磺醯氯(1 g, 4.0 mmol)以維持溫度低於 10℃。將反應液攪拌5分鐘，然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (25 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷研磨產物以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.7 g，產率為71%)。LC-MS t_R = 1.64 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.81 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 9.68 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 2.60 (3H, s)。

實例20： *N*-羥基-5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯胺(8)之製備

5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯氯及5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯

將存於氯磺酸(2.9 mL, 43.2 mmol)中之2-甲磺醯基噻吩(1.0 g, 6.2 mmol)之溶液在90℃下加熱1小時，然後將溶液冷卻至約21℃之溫度且小心傾倒於冰(20 mL)上。將水溶液萃取至DCM (2 × 25 mL)中。合併有機部分，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供具有5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯之混合物形式之磺醯氯。使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc洗脫)對混合物實施層析(僅部分地分離兩種異構體)且將磺醯氯用於下一步驟(0.5 g，產率為31%，呈與另一異構體之85:15混合物之形式)中。LC-MS t_R = 1.67 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.99 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 3.36 (3H, s)。

N-羥基-5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯胺

向存於THF (6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(0.3 mL 50%水溶液; 4.8 mmol)之溶液中逐份添加5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯氯及5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯之混合物(85:15，藉由LC-MS) (0.5 g, 1.9 mmol)以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌5分鐘，然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (10 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(5 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。藉由反相中性製備型HPLC對產物實施層析以提供白色固體形式之標

題化合物(0.07 g, 產率為14%)。LC-MS t_R = 0.94; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.85 (1H, d, J =2.8Hz), 9.78 (1H, d, J =2.8Hz), 8.65 (1H, d, J =1.6Hz), 7.98 (1H, d, J =1.4Hz), 3.46 (3H, s)。

實例21：1-乙醯基-5-溴-*N*-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(9)

1-(5-溴-2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基)乙烷-1-酮

向存於乙酸(12 mL)中之5-溴-2,3-二氫-1*H*-吡啶(1.5 g, 7.5 mmol)之溶液中添加乙醯氯(3.57 g, 45.4 mmol)。將反應液加熱至90°C直至起始材料實質上完全消耗為止(約1 h)並在減壓下去除溶劑。將有機部分稀釋於乙酸乙酯中並使用碳酸氫鈉溶液洗滌。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色固體形式之標題化合物(1.76 g, 產率為99.99%)。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (1H, d, 8.7Hz), 7.40 (1H, d, 0.8Hz), 7.30 (1H, dd, 8.5, 2.0Hz), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.14 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s)。

1-乙醯基-5-溴-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯

將1-(5-溴-2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(1.2 g, 5.0 mmol)及氯磺酸(3.5 g, 30 mmol)在密封管中加熱至80°C保持18小時。藉由傾倒於冰上來終止反應且過濾所得固體並在減壓下乾燥，然後使用矽膠管柱(使用40%庚烷:乙酸乙酯洗脫)實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.95 g, 產率為56%)。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 (1H, s), 7.37 (1H, s), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.11 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s)。

1-乙醯基-5-溴-*N*-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺

在-10°C下，向存於THF (2.5 mL)及水(0.5 mL)中之羥基胺(1.6 mL, 3.7 mmol, 50%水溶液)之水溶液中逐份添加1-乙醯基-5-溴-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯(0.5 g, 1.48 mmol)並維持-5°C之內部溫度。在低溫下繼續攪拌直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止。添加二

乙醚且使用10%檸檬酸溶液洗滌反應液。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之1-乙醯基-5-溴-N-羥基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺(0.32 g，產率為66%)。 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.44-9.76 (2H, m), 8.72 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.16 (2H, t, 8.6Hz), 3.22 (2H, t, 8.8Hz), 2.17 (3H, s)；預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 332.9545$ ；觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 332.9553$ 。

實例22：2-氯-N-羥基-5-(羥甲基)苯-1-磺醯胺(10)

2-氯-5-(羥甲基)苯胺

向存於EtOH (23 mL)及水(4.5 mL)中之1-氯-4-(羥甲基)-2-硝基苯(4.5 g, 24 mmol)之溶液中添加鐵(3.45 g, 84 mmol)及HCl (9滴)。將反應液加熱至85℃保持4小時。經由矽藻土過濾冷卻之反應混合物，使用EtOAc洗滌並在減壓下濃縮並直接用於下一步驟中(3.5 g，產率為95%)。 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09 (1H, d, 8.1Hz), 6.76 (1H, d, 2.0Hz), 6.47 (1H, dd, 8.1, 1.9Hz), 5.10 (1H, t, 5.7Hz), 4.34 (2H, d, 5.8Hz)。

2-氯-5-(羥甲基)苯-1-磺醯氯

向存於乙酸(3.2 mL)及HCl (0.8 mL)中且冷卻至0℃之2-氯-5-(羥甲基)苯胺(0.5 g, 3.1 mmol)之溶液中逐份添加亞硝酸鈉(0.24 g, 3.5 mmol)並維持內部溫度<5℃。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。同時，在0℃下，將 $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5 g, 3.1 mmol)懸浮於AcOH:水(3.2 mL:1.6 mL)中並在0℃下攪拌直至所有 CuCl_2 皆存於溶液中為止。在-78℃藉助指形冷凍器將 SO_2 氣體冷凝於燒瓶中且添加重氮化合物及 CuCl_2 溶液並將反應液升溫至0℃。經2小時將反應液升溫至約25℃之溫度。藉由添加至冰中來終止反應並萃取至DCM (2×10 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之標題化合物。使用矽膠管柱(使用DCM洗脫)對磺醯氯實施層析以提供

黃色油狀物形式之磺醯氯(0.2 g, 產率為26%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.14 (1H, d, 1.2Hz), 7.41-7.83 (2H, m), 4.79 (2H, s)。

2-氯-*N*-羥基-5-(羥甲基)苯-1-磺醯胺

向存於四氫呋喃(5 mL)及水(1 mL)中且冷卻至-5°C之羥基胺(0.45 mL 50%水溶液; 15.5 mmol)之溶液中逐滴添加存於四氫呋喃(2.5 mL)中之2-氯-5-(羥甲基)苯-1-磺醯氯(1.25 g, 5.1 mmol)之溶液以維持溫度低於0°C。攪拌反應液直至TLC指示起始材料實質上完全消耗為止(大約30分鐘)。使用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應液且使用水(1 mL)洗滌有機部分, 然後分離並藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。使用正戊烷研磨以提供灰白色固體形式之*N*-羥基-5-甲基呋喃-2-磺醯胺(0.37 g, 產率為30%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.74 (2H, q, 3.0Hz), 7.98 (1H, d, 1.4Hz), 7.60 (2H, dt, 8.2, 5.0Hz), 5.51 (1H, s), 4.57 (2H, s)。

實例23: 1-乙醯基-5-氯-*N*-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(11)

1-(5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基)乙烷-1-酮

向存於乙酸(60 mL)中之5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶(6.0 g, 39 mmol)之溶液中添加乙醯氯(18.4 g, 23 mmol)。將反應液加熱至80°C直至起始材料實質上完全消耗為止(約1 h)並在減壓下去除溶劑。將有機部分稀釋至乙酸乙酯(200 mL)中並使用碳酸氫鈉溶液(2 × 100 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機物, 過濾並在減壓下濃縮以提供褐色固體形式之1-(5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(7.1 g, 產率為93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (1H, d, 8.6Hz), 7.28 (1H, s), 7.18 (12H, dd, 8.6, 2.0Hz), 4.10 (2H, t, 8.6Hz), 3.13 (2H, t, 8.6Hz), 2.14 (3H, s)。

1-乙醯基-5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯

將1-(5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(7g, 36 mmol)及氯磺

酸(16.68g, 143 mmol)加熱至70℃保持18小時。藉由添加至冰中來終止反應且將所獲得之所得固體萃取至乙酸乙酯(250 mL)中。使用水(2 × 100 mL)洗滌所得溶液且藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供乙醯基-5-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯氯。使用矽膠管柱(使用40-50%乙酸乙酯:己烷洗脫)對產物實施層析以提供灰白色固體形式之1-乙醯基-5-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯氯(7.2 g, 產率為68.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, s), 7.19 (1H, s), 4.09 (2H, t, 8.6Hz), 3.10 (2H, t, 8.5Hz), 2.14 (3H, s)。

1-乙醯基-5-氯-N-羥基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺

向存於四氫呋喃(40 mL)及水(5 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(1.8 mL 50%水溶液; 61.1 mmol)之溶液中逐滴添加存於四氫呋喃(10 mL)中之1-乙醯基-5-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯氯(4.0 g, 13.6 mmol)之溶液以維持溫度低於0℃。將反應液攪拌30分鐘，且TLC指示起始材料實質上完全消耗。使用水(5 mL)稀釋反應液且在真空下收集所得固體並進一步使用水(2 × 10 mL)洗滌，然後在真空下乾燥以提供白色固體形式之1-乙醯基-5-氯-N-羥基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-磺醯胺(3.0 g, 產率為76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (1H, s), 9.55 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.15 (2H, t, 8.6Hz), 3.22 (2H, t, 8.5Hz), 2.17 (3H, s); 預測[M-H]⁺ = 289.005; 觀察[M-H]⁺ = 289.0059。

實例24: 4,5-二氯-N-羥基噻吩-2-磺醯胺(12)

向存於四氫呋喃(6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(0.655 mL 50%水溶液; 10.0 mmol)之溶液中逐滴添加存於四氫呋喃(1 mL)中之4,5-二氯噻吩-2-磺醯氯(1.0 g, 4.0 mmol)之溶液以維持溫度低於0℃。攪拌反應液直至TLC指示起始材料實質上完全消耗為止(大約10分鐘)。使用二乙醚(20 mL)稀釋反應液且使用檸檬酸溶液(2 × 1 mL)洗滌有機部分，然後分離並藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃

縮。使用二乙醚:庚烷研磨以提供白色固體形式之4,5-二氯-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(0.35 g, 產率為38%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (1H, d 2.9Hz), 10.00 (1H, d, 2.7Hz), 7.73 (1H, s); 預測[M-H]⁺ = 245.8853; 觀察[M-H]⁺ = 245.8845。

實例25: *N*-羥基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺(13)

2-(2-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)乙酸

將氫氧化鈉(20 mL, 5.2 g, 131 mmol)之水溶液添加至2-羥基-4-甲氧基苯甲醛(10 g, 65 mmol)、氯乙酸(6.2 g, 65 mmol)及水(80 mL)之混合物中。將混合物緩慢攪拌, 然後在回流下加熱16小時, 然後將反應混合物冷卻至約25°C之溫度, 隨後使用濃HCl將反應混合物酸化至pH 3。將所得酸性溶液萃取至乙酸乙酯(3 × 50 mL)中, 然後藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供褐色油狀物形式之期望化合物, 其直接用於下一步驟中(11.5 g, 產率為83%)。LC-MS *t*_R = 0.75 min, [M+H]⁺ = 211.29

6-甲氧基-1-苯并呋喃

將乙酸鈉(21.0 g, 254 mmol)添加至存於乙酸酐(75 mL)及乙酸(75 mL)中之2-(2-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)乙酸(11.4 g, 54 mmol)之混合物中且將反應液加熱至140°C保持18小時。將反應混合物冷卻至約25°C之溫度, 然後添加水(100 mL)且使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取所得水溶液。使用飽和碳酸氫鈉溶液(3 × 30 mL)洗滌合併之有機相, 藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供褐色油狀物形式之化合物。使用矽膠管柱(使用存於己烷中之0.5%乙酸乙酯洗脫)對油狀物實施層析以提供淺黃色油狀物(1.6 g, 20%), 藉由¹H NMR予以證實。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, t, 3.3Hz) 7.45 (1H, d, 8.5Hz), 7.04 (1H, d, 2.0Hz), 6.88 (1H, dd, 8.5, 2.3Hz), 6.70 (1H, dd, 2.2, 0.9Hz), 3.86 (3H, s)。

6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯氯

在-78℃下，向存於THF (20 mL)中之6-甲氧基-1-苯并呋喃(1.6 g, 10.8 mmol)之溶液中逐滴添加n-BuLi (存於己烷中之2.5 M溶液，4.8 mL, 11.8 mmol)且在此溫度下繼續攪拌1小時。使二氧化硫氣體鼓泡至反應混合物中並將溫度維持於-50℃ 1小時，且在此溫度下再繼續攪拌1小時。向此溶液中添加*N*-氯琥珀醯胺(2.2 g, 16 mmol)且經18小時將反應混合物自-20℃升溫至約25℃之溫度。使用水(25 mL)將反應混合物驟冷並將有機物萃取至乙酸乙酯(2 × 20 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用存於己烷中之2%乙酸乙酯洗脫)對磺醯氯實施層析以提供綠色固體(0.8 g，產率為30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, d, 8.8Hz), 7.59 (1H, d, 0.9Hz), 7.09 (1H, d, 2.1Hz), 7.05 (1H, dd, 8.8, 2.2Hz), 3.91 (s, 3H)。

***N*-羥基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺**

在0℃下，向存於THF (18 mL)中之羥基胺(1.6 mL 50%溶液，33.0 mmol)之水溶液中逐滴添加存於THF (6 mL)中之6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺醯氯溶液(2.3 g, 9.3 mmol)。將反應液攪拌30分鐘，且TLC指示起始材料實質上完全消耗。使用二乙醚(50 mL)稀釋反應混合物並使用水(2 × 15 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供化合物，使用5% DCM戊烷將其氙化以得到灰白色固體形式之期望產物(0.9 g，產率為40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (1H, d, 2.2Hz), 9.80 (1H, d, 1.9Hz), 7.69 (1H, d, 8.7Hz), 7.63 (1H, d, 0.9Hz), 7.32 (1H, d, 2.0Hz), 7.03 (1H, dd, 8.7, 2.2Hz), 3.85 (3H, s)。

實例26： 2-氟-*N*-羥基-4-甲基苯-1-磺醯胺(14)

向存於四氫呋喃(12 mL)及水(2 mL)中且冷卻至-10℃之羥基胺(1.5 mL 50%水溶液；23.9 mmol)之溶液中逐份添加2-氟-4-甲基苯-1-磺醯氯(2.0 g, 9.6 mmol)以維持溫度低於0℃。將反應液攪拌5分鐘，

然後LC-MS指示起始材料完全消耗。使用二乙醚(30 mL)稀釋反應液且使用10%檸檬酸溶液(10 mL)洗滌有機部分，然後分離並藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷:二乙醚研磨以提供灰白色固體形式之*N*-羥基-磺醯胺(1.06 g，產率為58%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (2H, s), 7.69 (1H, t, 7.8Hz), 7.29 (1H, d, 11.5Hz), 7.23 (1H, d, 8.0Hz), 2.40 (3H, s)；預測[M-H]⁺ = 204.0131；觀察[M-H]⁺ = 204.0175。

實例27： *N*-羥基-2,1,3-苯并噻二唑-5-磺醯胺(15)

向存於四氫呋喃(6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至-5℃羥基胺(0.7 mL 50%溶液，10.65 mmol)之水溶液中緩慢添加2,1,3-苯并噻二唑-5-磺醯氯(1.0 g, 4.3 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約5 min.)，然後使用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 5 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供橙色固體形式之*N*-羥基磺醯胺，需要進一步使用碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌以去除亞磺酸雜質。使用庚烷:DCM (9:1, v:v)實施研磨以提供橙色固體形式之標題化合物(0.53 g，產率為54%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (1H, d, 3.2Hz), 9.84 (1H, d, 3.2Hz), 8.62-8.53 (1H, m), 8.42-8.32 (1H, m), 8.04 (1H, dd, 9.2, 1.7Hz)。

實例28： *N*-羥基-4-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺(16)

3-(甲基硫烷基)噻吩

在-40℃下，向存於庚烷(30 mL)中之3-溴噻吩(3.3 g, 0.02 mol)之溶液中逐滴添加正丁基鋰(8.5 mL存於己烷中之2.5M溶液)之溶液。將四氫呋喃(3 mL)添加至燒瓶中並沈澱出白色固體形式之3-鋰噻吩，且將反應混合物升溫至約25℃之溫度。將甲基二硫醚(1.97 mL, 0.02 mol)逐滴添加至所得溶液中且將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌1

小時。向燒瓶中添加水(10 mL)，分離有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供無色油狀物形式之3-(甲基硫烷基)噻吩(2.6 g，產率為98%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 7.34 (1H, dd, $J=5.0, 3.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=5.0, 1.3$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=3.0, 1.3$ Hz), 2.49 (3H, s)。

3-甲磺醯基噻吩

向存於乙酸(20 mL)中之3-(甲基硫烷基)噻吩(2.6 g, 19.96 mmol)之溶液中添加過氧化氫(4.53 mL 30%水溶液，39.93 mmol)。將反應液加熱至回流保持3小時並冷卻至約25℃之溫度保持18小時，然後在減壓下去除乙酸。將所得有機物溶於乙酸乙酯(30 mL)中且使用飽和碳酸氫鈉溶液(2 × 10 mL)洗滌整個混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物，其在靜置後固化且直接用於下一步驟中(2.2 g，產率為67.9%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.11 (1H, dd, $J=3.1, 1.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=5.1, 3.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=5.2, 1.3$ Hz), 3.11 (3H, s)。

4-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯

將氯磺酸(8.11 mL, 0.12 mol)添加至3-甲磺醯基噻吩(2.2 g, 13.56 mmol)中且將懸浮液加熱至90℃保持1小時。將溶液冷卻至約25℃之溫度並傾倒於冰(100 mL)上。將磺醯氯萃取至二氯甲烷(3 × 50 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供淺黃褐色固體形式之標題化合物(3.16 g，產率為89%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.50 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 3.19 (3H, s)。

N-羥基-4-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺

向存於四氫呋喃(12 mL)及水(3 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(2.03 mL 50%水溶液，30.68 mmol)之水溶液中緩慢添加4-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯(3.2 g, 12.27 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液

維持於此溫度直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約15 min.)，然後使用二乙醚(25 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 10 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用二乙醚實施研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.34 g，產率為42.4%)。LC-MS t_R = 0.91 min, $[M-H]^-$ = 256; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.02 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 9.96 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 3.33 (3H, s)。

實例29： 5-溴-*N*-羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺(17)

向存於四氫呋喃(30 mL)及水(5 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(2.89 mL 50%溶液，43.78 mmol)之水溶液中緩慢添加5-溴-2-甲氧基苯-1-磺醯氯(5 g, 17.51 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約5 min)，然後使用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 10 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷:DCM (1:1, v:v)實施研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(2.94 g，產率為60%)。LC-MS t_R = 1.66 min, $[M-H]^-$ = 281; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.39-9.17 (m, 1H), 7.85 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

實例30： 4-氯-*N*-羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺(18)

向存於四氫呋喃(30 mL)及水(5 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(3.45 mL 50%溶液，52.28 mmol)之水溶液中緩慢添加4-氯-2,5-二甲基苯-1-磺醯氯(5 g, 20.91 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約5 min)，然後使用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 10

mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之N-羥基磺醯胺。使用庚烷:DCM (1:1, v:v)實施研磨以提供白色固體形式之標題化合物(3.26 g, 產率為66%)。LC-MS t_R = 1.86 min, $[M-H]^+ = 234$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例31：N,N-二乙基-5-(羥基胺磺醯基)噻吩-2-甲醯胺(19)

N,N-二乙基噻吩-2-甲醯胺

向存於DCM (100 mL)中之二乙胺(4.9 g, 68.2 mmol)之溶液中依序添加三乙胺(6.9 g, 68.2 mmol)及噻吩-2-羰基氯(10 g, 68.2 mmol)且將所得溶液在約25°C之溫度下攪拌8小時。使用DCM (50 mL)稀釋反應混合物並使用水(2 × 50 mL)洗滌且藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色液體產物(11.0 g, 產率為87%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (1H, dd, 5.0, 1.1Hz), 7.32 (1H, dd, 3.7, 1.1Hz), 7.04 (1H, dd, 5.0, 3.6Hz), 3.54 (4H, q, 7.1Hz), 1.26 (6H, t, 7.1Hz)。

5-(二乙基胺甲醯基)噻吩-2-磺醯氯

向N,N-二乙基噻吩-2-甲醯胺(15.0 g, 81.8 mmol)之冰冷溶液中逐滴添加氯磺酸(38.2 g, 327 mmol)，且將所得溶液在0°C下攪拌30分鐘，然後加熱至80°C保持12小時。藉由添加至冰中將反應混合物驟冷且將所得酸性溶液萃取至DCM (20 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到異構體混合物形式之磺醯氯。藉由使用矽膠管柱(使用18% EtOAc:己烷洗脫)實施層析來獲得期望化合物(1.9 g, 產率為8%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (1H, d, 4.1Hz), 7.28 (1H, t, 3.6Hz), 3.53 (4H, q, 7.1Hz), 1.28 (6H, t, 7.1Hz)。

N,N-二乙基-5-(羥基胺磺醯基)噻吩-2-甲醯胺

將存於THF (20 mL)中之5-(二乙基胺甲醯基)噻吩-2-磺醯氯(1.8 g, 6.3 mmol)之溶液添加至存於水(5 mL)及THF (20 mL)中之羥基胺(0.5

g, 15.8 mmol)之水溶液中，並維持-10℃至5℃之溫度。將所得反應液在此溫度下攪拌40分鐘，然後藉由TLC看到反應實質上完成。將反應液傾倒至乙酸乙酯(50 mL)中並使用水(20 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到灰白色固體形式之標題化合物(1.9 g)。藉由使用DCM:正戊烷(2:8；v:v)研磨來分離期望*N*-羥基磺醯胺以提供白色固體(1.0 g，產率為56%)。¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (1H, d, 3.2Hz) 9.85 (1H, d, 3.2Hz) 7.59 (1H, d, 4.1Hz) 7.45 (1H, d, 4.1Hz) 3.45 (4H, q, 6.8Hz) 1.16 (6H, t, 6.4Hz)；預測[M-H]⁺ = 277.0317；觀察[M-H]⁺ = 277.0316。

實例32： 5-氟-*N*-羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺(20)

向存於四氫呋喃(10 mL)及水(2 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(1.5 mL 50%溶液，23.9 mmol)之水溶液中緩慢添加存於四氫呋喃(2 mL)中之5-氟-2-甲基苯-1-磺醯氯(2.0 g, 9.6 mmol)之溶液並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約10 min)，然後使用二乙醚(30 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用1 M檸檬酸溶液(10 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(0.64 g，產率為32.1%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.77 (1H, m), 9.72 (1H, m), 7.59 (1H, dd, 8.7, 2.0Hz), 7.49 (1H, m), 7.46 (1H, m), 2.58 (1H, d, 0.8Hz)；預測[M-H]⁺ = 204.0131；觀察[M-H]⁺ = 204.0129。

實例33： *N*-羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺(21)

4-[(噻吩-2-基)羰基]嗎啉

向存於二氯甲烷(50 mL)中且冷卻至0℃之嗎啉(3.3 mL, 37 mmol)及二異丙基乙基胺(6.5 mL, 37 mmol)之溶液中逐滴添加噻吩-2-羰基氯(5 g, 34 mmol)。將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌18小時，然後藉由添加1 N HCl溶液(20 mL)驟冷。使用水(10 mL)洗滌有機部分並藉

由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供標題化合物(7.01 g，產率為65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.76 (1H, dd, 5.0, 1.1Hz), 7.42 (1H, dd, 3.7, 1.2Hz), 7.12 (1H, dd, 4.9, 3.7Hz), 3.53-3.71 (8H, m)。

5-[(嗎啉-4-基)羰基]噻吩-2-磺醯氯

將氯磺酸(45.57 mL, 684.4 mmol)添加至4-[(噻吩-2-基)羰基]嗎啉(13.5 g, 68.44 mmol)中且將懸浮液加熱至100°C保持2小時。將溶液冷卻至約25°C之溫度並傾倒於冰(500 mL)上。將磺醯氯萃取至二氯甲烷(3 × 100 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供異構體混合物形式之標題化合物(16.5 g)，藉由矽膠管柱(使用0-50%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫)分離(4.15 g，產率為20.5%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.19 (1H, d, *J*=3.7Hz), 7.07 (1H, d, *J*=3.8Hz), 3.62 (8H, s)。分離另一異構體(5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯氯)以用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(1.4 g，產率為6.5%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.35 (1H, d, *J*=1.4Hz), 7.63 (1H, d, *J*=1.3Hz), 3.78 (8H, s)。

N-羥基-5-[(嗎啉-4-基)羰基]噻吩-2-磺醯胺

向存於四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中且冷卻至-5°C之羥基胺(1.12 mL 50%溶液，16.91 mmol)之水溶液中緩慢添加存於四氫呋喃(10 mL)中之5-[(嗎啉-4-基)羰基]噻吩-2-磺醯氯(2 g, 6.76 mmol)之溶液並維持反應溫度小於10°C。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約10 min)，然後使用二乙醚(30 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷實施研磨以提供白色固體形式之標題化合物(0.24 g，產率為12.4%)。LC-MS *t*_R = 1.11 min, [M+H]⁺ = 293; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.90 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J*=3.9Hz), 7.48 (1H, d, *J*=3.9Hz), 3.63

(8H, s)。

實例34： 5-(羥基胺磺醯基)-*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺(22)

N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺

向存於二氯甲烷(50 mL)中且冷卻至0℃之異丙基胺(3.2 mL, 37 mmol)及二異丙基乙基胺(5.3 mL, 37 mmol)之溶液中逐滴添加噻吩-2-羰基氯(5 g, 34 mmol)。將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌18小時，然後藉由添加1 N HCl溶液驟冷。使用水洗滌有機部分並藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供標題化合物(5.78 g，產率為99%)。

5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-2-磺醯氯

將氯磺酸(23 mL, 337 mmol)添加至*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺(5.7 g, 33.7 mmol)中且抗懸浮液加熱至100℃保持90分鐘。將溶液冷卻至約25℃之溫度並傾倒於冰(300 mL)上。將磺醯氯萃取至二氯甲烷(3 × 100 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供異構體混合物形式之標題化合物，藉由矽膠管柱(使用0-30%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫)分離(1.6 g，產率為17.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.97 (1H, d, 6.7Hz), 7.30 (1H, d, 3.8Hz), 6.83 (1H, d, 3.8Hz), 3.71-3.82 (1H, m), 0.90 (6H, d, 6.7Hz)。自此合成分離另一異構體(5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-3-磺醯氯)並用於製備相應*N*-羥基磺醯胺(2.3 g，產率為25.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (1H, d, 7.8Hz), 7.91 (1H, d, 1.2Hz), 7.64 (1H, d, 1.2Hz), 4.01 (1H, sept., 6.8Hz), 1.13 (6H, d, 6.6Hz)。

5-(羥基胺磺醯基)-*N*-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲醯胺

向存於四氫呋喃(10 mL)及水(1.6 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(0.99 mL 50%溶液，15 mmol)之水溶液中緩慢逐份添加5-[(丙烷-2-基)胺甲醯基]噻吩-2-磺醯氯(1.6 g, 5.98 mmol)並維持反應溫度小於10

℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約10 min)，然後使用二乙醚(30 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用水(10 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(0.7 g，產率為44%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.86 (1H, br. S.), 9.80 (1H, s), 8.57 (1H, d, 7.8Hz), 7.81 (1H, d, 4.0Hz), 7.63 (1H, d, 4.1Hz), 3.95-4.21 (1H, m), 1.16 (6H, d, 6.6Hz)；預測 [M-H]⁻ = 263.0160；觀察 [M-H]⁻ = 263.0161。

實例35： *N*-羥基-5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺(23)

5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯

將氯磺酸(14.4 mL, 215 mmol)添加至2-甲磺醯基噻吩(5.0 g, 30.8 mmol)中且將反應液加熱至90℃保持1小時。將所得著色溶液傾倒於冰上並將有機部分萃取至DCM (2 × 30 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供具有不期望2,4異構體之混合物形式之期望磺醯氯且將混合物直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(4.6 g，產率為26%)。LC-MS *t*_R = 1.92 min；[M-Cl+OH+H]⁺ = 240.80；¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (1H, d, 3.8Hz), 7.18 (1H, d, 3.8Hz), 3.31 (3H, s)。

N-羥基-5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺

在-10℃下，向存於THF (10 mL)及水(2 mL)中之羥基胺(1.6 mL 50%水溶液，24 mmol)之水溶液中逐份添加5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯(1.3 g, 4.8 mmol)並將內部溫度維持於-5℃。在低溫下繼續攪拌直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止。添加DCM (20 mL)且使用水(5 mL)洗滌反應液。藉由硫酸鈉乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之期望*N*-羥基磺醯胺(呈具有不期望2,4異構體之混合物形式)。藉由酸性反相製備型HPLC分離兩種異構體以得到期望

2,5-異構體(0.5 g, 產率為41%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (2H, s), 7.91 (1H, d, 4.0Hz), 7.75 (1H, d, 4.0Hz), 3.48 (s, 3H)。

實例36： *N*-羥基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺醯胺(24)

向存於四氫呋喃(6 mL)及水(1 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(0.7 mL 50%溶液, 10.65 mmol)之水溶液中緩慢添加2,1,3-苯并噻二唑-4-磺醯氯(1.0 g, 4.3 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約5 min), 然後使用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應液且分離有機部分, 使用水(2 × 5 mL)洗滌, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之*N*-羥基磺醯胺, 使用庚烷研磨並在減壓下乾燥(0.59 g, 產率為59.9%)。LC-MS *t*_R = 1.26 min, [M-H]⁻ = 230; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 2H), 8.45 (dd, *J*=8.8, 0.9Hz, 1H), 8.28 (dd, *J*=7.0, 0.9Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.8, 7.1Hz, 1H); 預測[M-H]⁻ = 229.9694; 觀察[M-H]⁻ = 229.9687。

實例37： *N*-羥基-2-甲氧基苯-1-磺醯胺(25)

向存於水(1.6 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺HCl (1.31 g, 18.9 mmol)之溶液中逐滴添加存於水(2.4 mL)中之碳酸鉀(2.62 g, 18.9 mmol)之溶液並維持內部反應溫度介於5℃與15℃之間。將反應混合物攪拌15分鐘, 隨後添加四氫呋喃(8 mL)及甲醇(2.0 mL)。逐份添加2-甲氧基苯-1-磺醯氯(1.96 g, 9.48 mmol)並維持溫度低於15℃且在5℃下攪拌反應混合物直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止。在減壓下濃縮所得懸浮液以去除任一揮發物且使用二乙醚(2 × 50 mL)萃取水性懸浮液。藉由硫酸鎂乾燥有機部分, 過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(0.4 g, 產率為21%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.53 (1H, d, *J*=3.4Hz), 8.99 (1H, d, *J*=3.4Hz), 7.76 (1H, dd, *J*=7.8, 1.7Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 7.23 (1H, d,

$J=8.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 202.0174$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 202.0155$ 。

實例38： *N*-羥基吡啶-3-磺醯胺(26)

向存於四氫呋喃(40 mL)中且冷卻至 -15°C 之羥基胺(11.07 mL 50% 溶液, 167.5 mmol)之水溶液中緩慢添加存於THF (30 mL)中之吡啶-3-磺醯氯(11.9 g, 67 mmol)之懸浮液, 且在整個添加中保持溫度低於 2°C -3°C 並再繼續攪拌10分鐘, 然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。添加二氯甲烷(50 mL)及水(25 mL)且搖動混合物, 分離兩個層且使用二氯甲烷($1 \times 50\text{ mL}$)進一步萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層並濃縮以得到固體, 該固體不溶於二氯甲烷中且使用二氯甲烷:庚烷(1:1 v:v)研磨以得到白色固體形式之標題化合物(3.47 g, 產率為29.7%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.85 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.80 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.87 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.20 (1H, dt, $J=8.0, 1.9\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 4.9\text{Hz}$), 預測 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.0177$; 觀察 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.0172$ 。

實例39： *N*-羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(27)

向存於四氫呋喃(160 mL)及水(27 mL)中且冷卻至 -5°C 之羥基胺(22.79 mL 50%溶液, 0.35 mol)之水溶液中逐份緩慢添加二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯氯(27 g, 138.02 mmol)並維持反應溫度小於 10°C 。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約10 min), 然後使用二氯甲烷(250 mL)稀釋反應液且分離有機部分, 使用水($2 \times 30\text{ mL}$)洗滌, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷實施研磨以提供白色固體形式之標題化合物(16.16 g, 產率為60.9%)。LC-MS $t_R = 1.08\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.64 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

實例40： *N*-羥基-5-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯胺(28)*5*-(嗎啉-4-羰基)噻吩-3-磺醯氯

在-5℃至0℃及氮氣氛下，向4-(噻吩-2-羰基)嗎啉(15 g, 76.04 mmol)中逐滴添加氯磺酸(35.44 g, 304.18 mmol)。將溫度維持於0℃下保持30 min，然後在約25℃之溫度下攪拌1小時。觀察到並無反應且將溫度升高至80℃再保持12小時。將所得漿液傾倒於冰水(500 mL)上並萃取至二氯甲烷(30 mL)中，然後藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以得到異構體混合物形式之化合物。使用矽膠管柱(使用EtOAc:己烷(30% EtOAc)洗脫)對磺醯氯實施層析以提供無色油狀物形式之標題化合物(3.0 g，產率為13.34%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M+H]^+ = 293$ ； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 8H), 2.09 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)。

實例41： 1-*N*-羥基-2-*N*-(丙烷-2-基)苯-1,2-二磺醯胺(29)*2*-氟-*N*-(丙烷-2-基)苯-1-磺醯胺

在0℃下冷卻存於DCM (50 mL)中之2-氟苯磺醯氯(3.6 mL, 27.4 mmol)之溶液且添加丙烷-2-胺(3.5 mL, 41.2 mmol)，隨後添加吡啶(3.3 mL, 41.2 mmol)。將反應升溫至約25℃之溫度並繼續攪拌1小時。藉由添加1 M氫氧化鈉溶液(10 mL)來終止反應且使用水(10 mL)、1 M HCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌所得有機部分，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液以得到在靜置後固化之油狀物(4.95 g，產率為83%)。 ^1H NMR (250 MHz，氯仿-*d*) δ 7.91 (1H, td, 7.6, 1.8Hz), 7.64-7.48 (1H, m), 7.26 (2H, m), 4.65 (1H, d, 6.5Hz), 3.63-3.40 (1H, m, 6.7Hz), 1.10 (6H, d, 6.5Hz)。

2-(苄基硫烷基)-*N*-(丙烷-2-基)苯-1-磺醯胺

向存於DMSO (8 mL)中之苄基甲烷硫醇(648 μ L, 5.52 mmol)之溶

液中添加NaOH (0.28 g, 6.9 mmol)且將反應液攪拌20分鐘(直至NaOH沈澱物溶解)。添加2-氟-*N*-(丙烷-2-基)苯-1-磺醯胺(645 μ L, 4.6 mmol)且將反應混合物在75°C下加熱18小時。將反應液冷卻至約25°C之溫度且水(1 mL)。隨後使用濃HCl酸化反應液，然後將有機部分萃取至乙酸乙酯(2 $\times$ 10 mL)中。使用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌合併之有機物，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到油狀物，使用矽膠管柱(使用7-50%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫)實施層析以提供黃色油狀物形式之期望化合物，該期望化合物在靜置後固化且隨後使用庚烷研磨以提供灰白色固體(1.1 g，產率為71%)。¹H NMR (250 MHz，氯仿-*d*) δ 8.14-8.00 (1H, m), 7.45-7.23 (8H, m), 5.35 (1H, d, 7.2Hz), 4.24 (2H, s), 3.37 (1H, sept., 6.6Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz)

2-[(丙烷-2-基)胺磺醯基]苯-1-磺醯氯

將存於乙腈(46 mL)、乙酸(1.8 mL)及水(1.2 mL)中之2-(苄基硫烷基)-*N*-(丙烷-2-基)苯-1-磺醯胺(1.5 g, 4.67 mmol)之溶液在0°C下(外部)冷卻且一次性添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(1.84 g, 9.33 mmol)並將反應液在0°C下攪拌1小時。使用DCM (50 mL)稀釋反應液且使用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機部分，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供無色油狀物，使用矽膠管柱(使用5-40%庚烷:EtOAc梯度洗脫)實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.8 g，產率為52%)。¹H NMR (250 MHz，氯仿-*d*) δ 8.36 (2H, dt, 7.9, 1.5Hz), 7.95-7.77 (2H, m), 5.50 (1H, d, 7.3Hz), 3.66-3.42 (1H, m), 1.06 (6H, d, 6.6Hz)。

1-*N*-羥基-2-*N*-(丙烷-2-基)苯-1,2-二磺醯胺

向羥基胺(0.8 mL 50%溶液，11.7 mmol)之水溶液中添加THF (6 mL)及水(1.5 mL)且將溶液冷卻至-10°C。向此冷溶液中逐滴添加存於THF (3 mL)中之2-[(丙烷-2-基)胺磺醯基]苯-1-磺醯氯(1.4 g, 4.7 mmol)

之溶液，同時在整個添加中保持溫度低於2-3℃。將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘，隨後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (10 mL)稀釋反應液且使用水(2 mL)洗滌。將水層進一步萃取至DCM (10 mL)中且合併有機層並藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到油狀物。將此油狀物溶於中最小量之DCM中，且然後添加庚烷，此時沈澱出白色固體。藉由過濾收集沈澱之固體，使用庚烷洗滌並在減壓下乾燥以提供白色固體形式之1-*N*-羥基-2-*N*-(丙烷-2-基)苯-1,2-二磺醯胺(0.6 g，產率為42%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (1H, d, 3.4Hz), 9.09 (1H, d, 3.5Hz), 8.25-8.08 (2H, m), 8.01-7.78 (2H, m), 7.02 (1H, d, 7.5Hz), 3.41 (1H, dd, 13.5, 6.8Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz)。

實例42： 5-氯-*N*-羥基-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺(30)

向存於四氫呋喃(12 mL)及水(2 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(1.4 mL 50%溶液，0.02 mol)之水溶液中緩慢添加5-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-磺醯氯(2 g, 8.7 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約5 min)，然後使用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 5 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在庚烷:二乙醚(1:1 v:v)中研磨來分離固體以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(1.16 g，產率為58%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.56 (1H, d, 2.1Hz), 9.39 (1H, d, 2.3Hz), 3.77 (3H, s), 2.30 (3H, s)，預測[M-H]⁺ = 223.9897；觀察[M-H]⁺ = 223.9893。

實例43： *N*-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺(31)

向存於四氫呋喃(3 mL)及水(1 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(0.91 mL 50%溶液，13.84 mmol)之水溶液中緩慢添加1-甲基-1H-吡啶-4-磺醯氯(1 g, 5.54 mmol)並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約5 min)，然後使

用二氯甲烷(10 mL)稀釋反應液，隨後(200 mL，因低溶解性)且分離有機部分，使用水(2 × 5 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(641 mg，產率為65%)。LC-MS $t_R = 0.38$ min, $[M+H]^+ = 179$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

實例44： *N*-羥基吡啶-2-磺醯胺(32)

在0°C下，將存於水(4.8 mL)中之碳酸鉀(6.2 g, 45.0 mmol)之溶液逐滴添加至存於水(7.2 mL)中之羥基胺鹽酸鹽(3.11 g, 45.0 mmol)之溶液中並維持內部反應溫度介於5°C與15°C之間。添加四氫呋喃(24 mL)及甲醇(6 mL)，隨後逐份添加吡啶-2-磺醯氯(4.0 g, 21.5 mmol)並維持溫度低於15°C且在約25°C之溫度下攪拌反應混合物直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止。濃縮所得懸浮液以去除任一揮發物且使用二乙醚(50 mL)稀釋水性懸浮液並使用水(10 mL)洗滌反應液。藉由硫酸鈉乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮。自二乙醚使期望化合物重結晶以提供白色固體形式之預期產物(1.2 g，產率為31%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.98 (1H, d, 2.9Hz), 9.60 (1H, d, 2.9Hz), 8.78 (1H, ddd, 4.6, 1.7, 1.0Hz), 8.10 (1H, dd, 7.6, 1.7Hz), 8.01 (1H, dt, 7.8, 1.0Hz), 7.71 (1H, ddd, 7.6, 4.6, 1.2Hz)；預測 $[M-H]^- = 173.0021$ ；觀察 $[M-H]^- = 173.0001$ 。

實例45： 3-溴-*N*-羥基吡啶-2-磺醯胺(33)

3-溴-2-巰基吡啶

在壓力管中，向存於乙醇(5 mL)及水(1 mL)中之2-氯-3-溴吡啶(0.5 g, 2.5 mmol)之溶液中添加硫氫化鈉(0.73 g, 13 mmol)。將反應液加熱至140°C保持18小時，然後並無起始材料剩餘。將產物吸收於乙酸乙酯(10 mL)中且使用10%碳酸鉀溶液(5 mL)洗滌。使用6 N鹽酸將所得水性萃取物酸化至pH 5並使用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。藉由硫

酸鈉乾燥有機相，過濾並在減壓下濃縮(0.41 g，產率為84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (1H, dd, 7.5, 1.6Hz), 7.75 (1H, d, 5.1Hz), 6.66 (1H, dd, 7.6, 6.1Hz)。

3-溴戊烷-2-磺醯氯

向存於濃鹽酸(20 mL)中且冷卻至0°C之2-巰基-3-溴-吡啶(5.3 g, 27.5 mmol)之溶液中以恆定速率添加氯氣直至達成實質上完全飽和為止。在反應完成後，將磺醯氯添加至冰水中並使用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取所得水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾並在減壓下濃縮。將磺醯氯直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺。

3-溴-*N*-羥基吡啶-2-磺醯胺

在0°C下，將存於水(3.6 mL)中之碳酸鉀(3.21 g, 23.3 mmol)之溶液逐滴添加至存於水(2.4 mL)中之羥基胺鹽酸鹽(1.61 g, 23.3 mmol)之溶液中並維持內部反應溫度介於5°C與15°C之間。添加四氫呋喃(12 mL)及甲醇(3 mL)，隨後逐份添加3-溴吡啶-2-磺醯氯(3.0 g, 11.65 mmol)並維持溫度低於15°C且將反應混合物在約25°C之溫度下攪拌直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止。濃縮所得懸浮液以去除任一揮發物且使用二乙醚(50 mL)稀釋水性懸浮液並使用水(10 mL)洗滌反應液。使用二乙醚(2 × 15 mL)再萃取水性部分且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫)對*N*-羥基磺醯胺實施層析以提供白色固體形式之預期產物(0.4 g，產率為5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.34 (1H, d, 2.9Hz), 9.62 (1H, d, 2.9Hz), 8.71 (1H, dd, 4.5, 1.3Hz), 8.37 (1H, dd, 8.2, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, 8.1, 4.4Hz)；預測[M-H]⁺ = 250.9126；觀察[M-H]⁺ = 250.9135。

實例46：4-*N*-羥基噻吩-2,4-二磺醯胺(34)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-胺磺醯基噻吩

-3-磺醯氯(1 g, 3.8 mmol)來合成4-*N*-羥基噻吩-2,4-二磺醯胺(0.25 g, 產率為26.5%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (1H, d, *J* 1.5Hz), 7.83 (1H, d, 1.5Hz)。

實例47： *N*-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯胺(35)

向羥基胺(0.3 mL 50%溶液, 4.2 mmol)之水溶液中添加THF (3 mL)及水(0.5 mL)且將溶液冷卻至-10°C。向此冷溶液中逐份添加4-(嗎啉-4-羰基)噻吩-2-磺醯氯(0.5 g, 1.7 mmol)同時在整個添加中溫度保持低於2-3°C。將反應混合物在0°C下攪拌10分鐘, 隨後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (10 mL)稀釋反應液且使用水(2 mL)洗滌。將水層進一步萃取至DCM (10 mL)中且合併有機層並藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。使用二乙醚研磨化合物以提供白色固體形式之期望化合物(0.2 g, 產率為40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.88 (1H, d, 2.9Hz), 9.80 (1H, d, 2.9Hz), 8.22 (1H, s), 7.67 (1H, s), 3.44-3.71 (8H, m); 預測[M-H]⁺ = 291.0109; 觀察[M-H]⁺ = 291.0110。

實例48： *N*-羥基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺醯胺(36)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺醯氯(1 g, 3.2 mmol)來合成*N*-羥基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺醯胺且在二乙醚中研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.7 g, 產率為71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.98 (1H, s), 9.95 (1H, br. s.), 8.17 (1H, s), 7.93 (1H, d, 4.0Hz), 7.78 (1H, d, 3.8Hz); 預測[M-H]⁺ = 312.9565; 觀察[M-H]⁺ = 312.9564。

實例49： 6-氯-*N*-羥基-7H,7aH-咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺醯胺(37)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自6-氯-7H,7aH-咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺醯氯(0.1 g, 0.4 mmol)來合成6-氯-*N*-羥基-7H,7aH-咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺醯胺且在二乙醚中研磨以提供白

色固體形式之期望化合物(0.03 g, 產率為30%), ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.02 (1H, br. s.), 9.84 (1H, s), 7.88 (1H, d, 4.6Hz), 7.61 (1H, d, 4.4Hz)。

實例50： *N*-羥基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺(38)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯氯(5.0 g, 20 mmol)來合成*N*-羥基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺且使用庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(2.6 g, 產率為53%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.96 (1H, s), 9.92 (1H, br. s.), 8.74 (1H, s), 7.79 (1H, d, 3.8Hz), 7.73 (1H, d, 4.0Hz), 7.13 (1H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 244.9691$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 244.9702$ 。

實例51： 4-氟-*N*-羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺(39)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自4-氟-2-甲基苯-1-磺醯氯(1.0 g, 4.8 mmol)來合成4-氟-*N*-羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺且使用庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.65 g, 產率為65%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.60 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.89 (1H, dd, 8.7, 6.0Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.26 (1H, t, 8.5Hz), 2.60 (3H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 204.0131$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 204.0138$ 。

實例52： *N*-羥基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺(40)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(1,3-噁唑-5-基)-2-噻吩磺醯氯來製備*N*-羥基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺醯胺(0.02 g, 1%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.91 (1H, s), 9.82 (1H, br. s.), 8.51 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, d, 3.7Hz), 7.56 (1H, d, 3.5Hz)。

實例53： *N*-羥基-2,5-二甲基噻吩-3-磺醯胺(41)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2,5-二甲基-3-噻吩磺醯氯(2.0 g, 9.5 mmol)來製備*N*-羥基-2,5-二甲基噻吩-3-磺醯胺且

使用庚烷研磨以提供黃色固體形式之期望化合物(0.5 g, 25%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.53 (1H, d, 3.1Hz), 9.39 (1H, d, 3.1Hz), 6.89 (1H, s), 2.57 (3H, s), 2.38 (3H, s); 預測 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.0102$; 觀察 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.0374$ 。

實例54： 5-(羥基胺磺醯基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(42)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(氯磺醯基)-4-甲基-2-噻吩甲酸甲酯(2.0 g, 7.9 mmol)來製備5-(羥基胺磺醯基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯且使用二乙醚:庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.96g, 49%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.91 (1H, s), 9.89 (1H, br. s.), 7.74 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.44 (3H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 249.9844$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 249.9832$ 。

實例55： 5-(苯磺醯基)-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(43)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(苯磺醯基)噻吩-2-磺醯氯(2.5 g, 7.7 mmol)來合成5-(苯磺醯基)-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫)實施層析，隨後使用庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(1.0 g，產率為40%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (1H, d, 2.9Hz), 10.05 (1H, d, 2.9Hz), 8.06 (2H, d, 8.2Hz), 7.94 (1H, d, 4.0Hz), 7.77 (1H, d, 7.3Hz), 7.64-7.73 (3H, m); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 317.9565$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 317.9550$ 。

實例56： *N*-羥基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺(44)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺醯氯(0.25 g, 1.0 mmol)來合成*N*-羥基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺以提供白色固體形式之期望化合物(0.18 g，產率為71%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.95 (1H, d, 2.4Hz), 9.91 (1H, d, 2.7Hz), 8.75 (1H, s), 7.79 (1H, d, 4.0Hz), 7.73 (1H, d, 3.8Hz), 7.14 (1H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 244.9691$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 244.9693$ 。

實例57： 5-溴-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(45)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-溴噻吩磺醯氯(2.0 g, 7.6 mmol)來製備5-溴-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺且在二乙醚中研磨以提供白色固體形式之期望化合物(1.2 g, 60%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.88 (1H, s), 9.80 (1H, br. s.), 7.49 (1H, d, 4.0Hz), 7.40 (1H, d, 3.9Hz) ; 預測 [M-H]⁻ = 255.8738 ; 觀察 [M-H]⁻ = 255.8727 。

實例58： 3,5-二溴-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(46)**3,5-二溴噻吩-2-磺醯氯**

向存於DCM (10 mL)中且冷卻至0℃之2,4-二溴噻吩(2.0 g, 8.2 mmol)之溶液中逐滴添加氯磺酸(2.9 g, 24 mmol)。再繼續攪拌3小時，然後將反應液添加至冰中並將有機部分萃取至DCM (3 × 50 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供期望磺醯氯，將其直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(1.8 g，產率為63%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.15 (1H, s)。

3,5-二溴-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自3,5-二溴噻吩-2-磺醯氯(1.8 g, 5.2 mmol)來製備3,5-二溴-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(1:1 v:v)洗脫)實施層析，隨後在二乙醚:庚烷中研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.7 g，產率為40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.02 (1H, d, 2.9Hz), 9.93 (1H, d, 2.9Hz), 7.59 (1H, s) ; 預測 [M-H]⁻ = 333.7843 ; 觀察 [M-H]⁻ = 333.7949 。

實例59： 5-氯-*N*-羥基-4-硝基噻吩-2-磺醯胺(47)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-氯-4-硝基噻吩-2-磺醯氯(2.0 g, 7.6 mmol)來製備5-氯-*N*-羥基-4-硝基噻吩-2-磺醯胺

且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(1:7 v:v)洗脫)實施層析以提供橙色固體形式之期望化合物(0.95 g, 產率為48%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (1H, d, 3.6Hz), 8.05 (1H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 256.9094$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 256.9087$ 。

實例60： 3-氯-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(48)

3-氯-噻吩-2-磺醯氯

向存於DCM (40 mL)中且冷卻至0°C之3-氯噻吩(20 g, 0.17 mol)之溶液中添加氯磺酸(34 mL, 0.51 mol)且繼續攪拌2小時; 然後將反應混合物傾倒於冰上且將所得溶液萃取至DCM (3 × 50 mL)中, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以提供期望化合物, 該期望化合物直接用於下一步驟中(3.5 g, 20%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.75 (1H, d, 5.3Hz), 7.15 (1H, d, 5.3Hz)。

3-氯-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自3-氯噻吩-2-磺醯氯(3.0 g, 13.8 mmol)來製備3-氯-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺並自5%乙酸乙酯:庚烷重結晶以提供白色固體形式之期望化合物(1.39 g, 產率為46%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.95 (1H, s.), 9.90 (1H, br. s.), 8.16 (1H, d, 5.4Hz), 7.35 (1H, d, 5.2Hz); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 211.9243$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 211.9241$ 。

實例61： *N*-羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺(49)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2,5-二甲基苯-1-磺醯氯(1.0 g, 4.9 mmol)來製備*N*-羥基-2,5-二甲基苯-1-磺醯胺以提供白色固體形式之期望化合物(0.6 g, 產率為60%)。 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.48-9.54 (2H, m), 7.66 (1H, d, 1.2Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.34 (3H, s); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 200.0381$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 200.0382$ 。

實例62： 5-氯-*N*-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺醯胺(50)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-氯-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺醯氯(1 g, 3.9 mmol)來製備5-氯-*N*-羥基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(1:1 v:v)洗脫)實施層析以提供灰白色固體形式之期望化合物(0.04 g, 產率為5%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (1H, d, 2.9Hz), 9.95 (1H, d, 2.9Hz), 8.45 (1H, d, 9.4Hz), 7.82 (1H, d, 9.4Hz)。

實例63： 4-(苯磺醯基)-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺(51)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自4-(苯磺醯基)噻吩-2-磺醯氯(1.0 g, 3.1 mmol)來製備4-(苯磺醯基)-*N*-羥基噻吩-2-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用30%乙酸乙酯:庚烷洗脫)實施層析以提供灰白色固體形式之期望化合物(0.51 g, 產率為51%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.05 (1H, br. s), 9.44 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.09 (1H, m), 8.00 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.71 (3H, m); 預測[M-H]⁺ = 317.9565; 觀察[M-H]⁺ = 317.9602。

實例64： *N*-羥基-3,4-二甲氧基苯-1-磺醯胺(52)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自3,4-二甲氧基苯-1-磺醯氯(2 g, 8.46 mmol)來合成*N*-羥基-3,4-二甲氧基苯-1-磺醯胺且使用二乙醚:庚烷研磨(0.3 g, 產率為15%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.48 (1H, d, 3.5Hz), 9.40 (1H, d, 3.5Hz), 7.42 (1H, dd, 8.4Hz, 2.1Hz), 7.33 (1H, d, 2.0Hz), 7.16 (1H, d, 8.5Hz), 3.85 (1H, s), 3.81 (1H, s); 預測[M-H]⁺ = 232.028; 觀察[M-H]⁺ = 232.0285。

實例65： *N*-羥基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺醯胺(53)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2,3,5,6-四甲基苯-1-磺醯氯(2 g, 8.6 mmol)來製備*N*-羥基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺醯胺以提供白色固體形式之期望化合物(0.7 g, 產率為34%)。¹H NMR

(250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.52 (1H, br. s), 9.36 (1H, s), 7.30 (1H, s), 2.50 (6H, s), 2.27 (6H, s); 預測 $[M-H]^- = 228.0694$; 觀察 $[M-H]^- = 228.074$ 。

實例66： *N*-羥基-3,5-雙(三氟甲基)苯-1-磺醯胺(54)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自3,5-雙(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備*N*-羥基-3,5-雙(三氟甲基)苯-1-磺醯胺且使用二乙醚:庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.48 g, 產率為24%)。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.99 (2H, s), 8.58 (1H, s), 8.37 (2H, s); 預測 $[M-H]^- = 307.9816$; 觀察 $[M-H]^- = 307.9823$ 。

實例67： 4-氯-3-(羥基胺磺醯基)苯甲酸甲酯(55)

4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯

在攪拌下，向4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(2 g, 7.3 mmol)中添加MeOH (20 mL)。在10分鐘之後，將反應液在減壓下濃縮並直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(1.9 g, 產率為96%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 8.79 (1H, d, J 2.0Hz), 8.30 (1H, dd, 8.3, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, 8.3Hz), 3.99 (3H, s)。

4-氯-3-(羥基胺磺醯基)苯甲酸甲酯

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(0.7 g, 2.6 mmol)來合成4-氯-3-(羥基胺磺醯基)苯甲酸甲酯(0.3 g, 產率為45%)。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05 (1H, br. s.), 9.90 (1H, s), 8.50 (1H, d, 2.1Hz), 8.18 (1H, dd, 8.4, 2.1Hz), 7.85 (1H, d, 8.2Hz), 3.90 (3H, s); 預測 $[M-H]^- = 263.9733$; 觀察 $[M-H]^- = 263.973$ 。

實例68： 2-氟-*N*-羥基-5-甲基苯-1-磺醯胺(56)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氟-5-甲基苯-1-磺醯氯(1 g, 4.8 mmol)來製備2-氟-*N*-羥基-5-甲基苯-1-磺醯胺(0.19

g，產率為20%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (2H, s), 7.61 (1H, dd, 6.6, 1.7Hz), 7.54 (1H, dt, 8.2, 2.3Hz), 7.33 (1H, dd, 10.0, 8.6Hz), 2.36 (3H, s)；預測 [M-H]⁻ = 204.0131；觀察 [M-H]⁻ = 204.0121。

實例69： 4-氯-*N*-(3-氯丙基)-3-(羥基胺磺醯基)-苯甲醯胺(57)

2-氯-5-[(3-氯丙基)胺甲醯基]苯-1-磺醯氯

向存於氯苯(20 mL)中之4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(1.5 g, 5.51 mmol)之溶液中添加氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.54 g, 5.79 mmol)且將反應液加熱至130℃保持18小時，然後LC-MS展示並無起始材料剩餘。在減壓下濃縮反應混合物並使用二乙醚研磨以提供灰白色固體形式之期望產物，該期望產物直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(1 g，產率為55%)。

4-氯-*N*-(3-氯丙基)-3-(羥基胺磺醯基)-苯甲醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-[(3-氯丙基)胺甲醯基]苯-1-磺醯氯(1 g, 3.4 mmol)來製備4-氯-*N*-(3-氯丙基)-3-(羥基胺磺醯基)-苯甲醯胺且使用二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.13 g，產率為14%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.88 (1H, d, 2.7Hz), 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 8.86 (1H, t, 5.4Hz), 8.45 (1H, d, 2.0Hz), 8.11 (1H, dd, 8.4, 2.0Hz), 7.81 (1H, d, 8.4Hz), 3.70 (2H, t, 6.5Hz), 3.40 (2H, q, 6.5Hz), 1.91-2.06 (2H, m)。

實例70： 2-氯-*N*-羥基-5-[4-(羥基亞胺基)六氫吡啶-1-羰基]苯-1-磺醯胺(58)

2-氯-5-(4-側氧基六氫吡啶-1-羰基)苯-1-磺醯氯

向存於氯苯(15 mL)中之4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(1.0 g, 3.7 mmol)之溶液中添加4-六氫吡啶酮鹽酸鹽(0.59 g, 3.9 mmol)且將反應液加熱至130℃保持18小時，然後LC-MS展示並無起始材料剩餘。在

減壓下濃縮反應混合物並吸收於DCM (50 mL)中，使用水(2 × 10 mL)洗滌，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供產物，使用二乙醚研磨該產物以提供灰白色固體形式之期望化合物(0.27 g，產率為22%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.96 (1H, d, 1.6Hz), 7.51-7.40 (2H, m), 3.74-3.56 (4H, m) 2.55-2.27 (4H, m)。

2-氯-N-羥基-5-[4-(羥基亞胺基)六氫吡啶-1-羰基]苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-(4-側氧基六氫吡啶-1-羰基)苯-1-磺醯氯(0.27 g, 0.82 mmol)來合成2-氯-*N*-羥基-5-[4-(羥基亞胺基)六氫吡啶-1-羰基]苯-1-磺醯胺且使用庚烷:二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.05 g，產率為16%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.98 (1H, m), 9.86 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.71 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.95 (2H, m)。

實例71： 4-氯-3-(羥基胺磺醯基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺 (59)

2-氯-5-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基]苯-1-磺醯氯

向存於氯苯(25 mL)中之4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(2.0 g, 3.7 mmol)之溶液中添加2-(甲氧基乙基)甲基胺鹽酸鹽(0.48 g, 3.9 mmol)且將反應液加熱至130℃保持18小時，然後LC-MS展示並無起始材料剩餘。在減壓下濃縮反應混合物並直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(2 g，產率為75%)。

4-氯-3-(羥基胺磺醯基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基]苯-1-磺醯氯(2 g, 6.1 mmol)來合成4-氯-3-(羥基胺磺醯基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺且使用二乙醚研磨，隨後藉由矽膠管柱(使用乙酸乙酯:庚烷(1:1 v:v)洗脫)分析以提供灰白

色固體形式之期望化合物(0.17 g, 產率為9%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.98 (1H, m), 9.86 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.71 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.95 (3H, m)。

實例72： 2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)苯甲酸(60)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(氯磺醯基)-2-羥基苯甲酸(1 g, 4.2 mmol)來製備2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)苯甲酸且分離為白色固體形式(0.4 g, 產率為41%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.75 (1H, br. s.), 10.66 (1H, s), 9.39 (1H, d, 2.1Hz), 9.04 (1H, dd, 8.8, 2.2Hz), 8.31 (1H, d, 5.0Hz); 預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 231.9916$; 觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 231.9907$ 。

實例73： *N*-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺醯胺(61)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺醯氯(0.9 g, 3.8 mmol)來製備*N*-羥基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺醯胺且使用庚烷:乙酸乙酯研磨以提供灰白色固體形式之期望產物(0.35 g, 產率為38%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.40 (1H, br. s.), 9.32 (1H, s), 7.00-7.12 (2H, m), 6.83 (1H, d, 8.9Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 2.87 (3H, s); 預測 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.0595$; 觀察 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.0589$ 。

實例74： 2-氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺(62)

2-氯-4-羥基苯-1-磺醯氯

向存於乙酸(30 mL)及HCl (7 mL)中且冷卻至0°C之2-氯-4-羥基苯胺(5.0 g, 35 mmol)之溶液中逐份添加亞硝酸鈉(2.65 g, 38.5 mmol)並維持內部溫度<5°C。將反應混合物在0°C下攪拌1小時。同時，在0°C下，將 $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.98 g, 34.8 mmol)懸浮於AcOH:水(20 mL:10 mL)中並在0°C下攪拌直至所有 CuCl_2 皆存於溶液中為止。在-78°C下，藉助指形冷凍器使 SO_2 氣體冷凝至燒瓶中且添加重氮化合物及 CuCl_2 溶液並

將反應液升溫至0℃。經18小時將反應液升溫至約25℃之溫度且藉由添加至冰中驟冷並萃取至二乙醚(3 × 100 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之標題化合物，其直接用於下一步驟中。

2-氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-4-羥基苯-1-磺醯氯來製備2-氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用1% MeOH:DCM洗脫)實施層析以提供白色固體形式之期望化合物(0.3 g, 產率為15%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.93 (1H, s), 9.58 (1H, d, 3.0Hz), 9.42 (1H, d, 3.0Hz), 7.80 (1H, d, 8.7Hz), 6.97 (1H, d, 2.4Hz), 6.89 (1H, dd, 8.7, 2.4Hz) 預測[M-H]⁺ = 221.9628; 觀察[M-H]⁺ = 221.9621。

實例75： 3,5-二氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺(63)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自3,5-二氯-4-羥基苯-1-磺醯氯(1 g, 3.8 mmol)來製備3,5-二氯-*N*,4-二羥基苯-1-磺醯胺以提供白色固體形式之期望化合物(0.05 g, 產率為5%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.60 (1H, br. s.), 9.43 (1H, s), 7.64 (2H, s)。

實例76： 4-氯-2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺(64)

2-氯-5-(二甲基胺甲醯基)-4-羥基苯-1-磺醯氯

向存於甲苯(20 mL)中之5-(氯磺醯基)-2-羥基苯甲酸(1 g, 4.2 mmol)之溶液中添加亞硫醯氯(0.62 mL, 8.4 mmol)且將反應液加熱至回流保持1小時或直至藉由TLC發現並無其他起始材料為止。在減壓下濃縮反應液並直接用於合成醯胺(1 g, 產率為82%)。向存於氯苯(25 mL)中之4-氯-5-(氯磺醯基)-2-羥基苯甲醯氯(1 g, 3.5 mmol)之溶液中添加二甲胺鹽酸鹽(0.31 g, 3.9 mmol)且將反應液加熱至130℃保持18小時，然後LC-MS展示並無起始材料剩餘。在減壓下濃縮反應混合

物並直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(2.9 g, 定量產率); LC-MS t_R = 1.75 min, $[M+H]^+ = 264$ 。

4-氯-2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-(二甲基胺甲醯基)-4-羥基苯-1-磺醯氯(2.9 g, 9.7 mmol)來製備4-氯-2-羥基-5-(羥基胺磺醯基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺, 且使用矽膠管柱(使用存於DCM中之10% MeOH洗脫)實施層析, 隨後在DCM中研磨以提供灰白色固體形式之期望化合物(0.38 g, 產率為13%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.42 (1H, br. s.), 9.67 (1H, d, 2.7Hz), 9.60 (1H, d, 2.9Hz), 7.68 (1H, s), 7.06 (1H, s), 2.96 (3H, br. s.), 2.81 (3H, br. s.); 預測 $[M-H]^- = 292.9999$; 觀察 $[M-H]^- = 293.0003$ 。

實例77: 5-氯-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(65)

5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶

向存於DMF (60 mL)中之5-氯-2,3-二氫-1*H*-吡啶(3.0 g, 19.5 mmol)之溶液中添加碳酸二甲酯(5.27 g, 58.6 mmol)及碳酸鉀(1.35 g, 9.75 mmol)。將反應液加熱至回流保持18小時, 然後藉由LC-MS發現並無起始材料。將反應混合物冷卻至約25°C之溫度且藉由萃取至二乙醚(250 mL)中來分離產物。使用水(2 × 100 mL)洗滌有機部分並藉由硫酸鎂乾燥有機物, 過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之標題化合物(2.4 g, 產率為71%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.67 (1H, br. s.), 7.27 (1H, s), 7.20 (1H, d, 8.7Hz), 3.97 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, br. s.), 3.09 (2H, t, 8.7Hz)。

5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯

將5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶(0.6 g, 3.6 mmol)及氯磺酸(1.7 g, 14.3 mmol)在密封管中加熱至70°C保持18小時。藉由傾倒於冰上來終止反應且在減壓下乾燥所得固體, 然後使用矽膠管柱(使用20%庚烷:

乙酸乙酯洗脫)實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.37 g, 產率為38%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (1H, br. s.), 7.19 (1H, s), 3.97 (2H, t, 8.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.07 (2H, t, 8.6Hz)。

5-氯-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯(0.35 g, 1.3 mmol)來製備5-氯-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(0.19 g, 產率為55%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54-9.72 (2H, m), 8.33 (1H, br. s.), 7.51 (1H, s), 4.03 (2H, t, 8.8Hz), 3.76 (3H, s), 3.18 (2H, t, 8.5Hz)。

實例78： 2-氯-*N*,5-二羥基苯-1-磺醯胺(66)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-羥基苯-1-磺醯氯(2.32 g, 10 mmol)來製備2-氯-*N*,5-二羥基苯-1-磺醯胺且使用中性反相製備型HPLC實施層析以提供白色固體形式之期望化合物(0.05 g, 產率為3%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.74 (2H, s), 7.31-7.53 (2H, m), 7.04 (1H, d, 8.7, 2.9Hz)。

實例79： 5-溴-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(67)

5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶

使用所闡述用於合成5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶之方法來合成5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶(1.1 g, 產率為54%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.60 (1H, br. s.), 7.40 (1H, d, 0.9Hz), 7.28-7.37 (1H, m), 3.96 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.10 (2H, t, 8.7Hz)。

5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯

使用所闡述用於合成5-氯-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯之方法來合成5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯(0.29 g, 產率為34%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.30 (1H, br. s.), 7.37 (1H, s), 3.96 (2H, t, 8.7Hz), 3.74 (3H, br. s.), 3.07 (2H, t, 8.7Hz)。

5-溴-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自溴-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯氯(0.29 g, 0.94 mmol)來製備5-溴-*N*-羥基-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-磺醯胺(0.24 g, 產率為82%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54-9.74 (2H, m), 8.38 (1H, br. s.), 7.68 (1H, s), 4.02 (2H, t, 8.7Hz), 3.76 (3H, s), 3.18 (2H, t, 8.6Hz)。

實例80： 2-氯-*N*-羥基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯胺(68)

1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯

根據詳述於Buenzli等人, *J. Amer. Chem. Soc.* 120:12274-12288 (1998)中之方法來合成1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯。向存於DMSO (50 mL)中之KOH (5.98 g, 106 mmol)之溶液中添加4-氯-3-硝基苄基醇 (5.0 g, 26.6 mmol)及碘甲烷(4 mL, 64 mmol)。繼續攪拌1小時, 然後添加水(60 mL)且將反應液萃取至DCM (3 × 50 mL)中, 使用水洗滌並藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮(4.7 g, 產率為88%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.86 (1H, d, 1.4Hz), 7.40-7.61 (2H, m), 4.49 (2H, s), 3.44 (3H, s)。

2-氯-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯氯

向存於EtOH (14 mL)及水(2 mL)中之1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯(2.7 g, 13.4 mmol)之溶液中添加鐵(1.94 g, 34.8 mmol)及HCl (5滴)。將反應液加熱至80℃保持1小時。經由矽藻土過濾冷卻之反應混合物, 使用EtOAc (50 mL)洗滌並在減壓下濃縮並直接用於下一步驟中。向存於乙酸(25 mL)及HCl (6 mL)中且冷卻至0℃之2-氯-5-(甲氧基甲基)苯胺(4.19 g, 24.5 mmol)之溶液中逐份添加亞硝酸鈉(1.85 g, 26.9 mmol)並維持內部溫度<5℃。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。同時, 在0℃下, 將CuCl₂·H₂O (4.16 g, 24.5 mmol)懸浮於AcOH:水(25 mL:10 mL)中並在0℃下攪拌直至所有CuCl₂皆存於溶液中為止。在-78

℃ 藉助指形冷凍器將SO₂氣體冷凝於燒瓶中且添加重氮化合物及CuCl₂溶液並將反應液升溫至0℃。經2小時將反應液升溫至約25℃之溫度。藉由添加至冰中來終止反應並萃取至DCM (3 × 50 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥有機物，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(5.1 g，產率為81%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.82 (1H, d, 2.0Hz), 7.30-7.48 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.27 (3H, s)。

2-氯-*N*-羥基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-氯-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺醯氯(1 g, 3.9 mmol)來製備1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯(0.55 g，產率為56%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.69-9.89 (2H, m), 7.93 (1H, d, 1.7Hz), 7.68 (1H, d, 8.1Hz), 7.60 (1H, dd, 8.2, 2.0Hz), 4.49 (2H, s), 3.33 (3H, s)；預測[M-H]⁺ = 249.9941；觀察[M-H]⁺ = 249.9945。

實例81： 5-(羥基胺磺醯基)呋喃-2-甲酸甲酯(69)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(氯磺醯基)呋喃-2-甲酸甲酯(1.0 g, 4.5 mmol)來製備5-(羥基胺磺醯基)呋喃-2-甲酸甲酯，且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(4:1 v:v)洗脫)實施層析，隨後在庚烷中研磨以提供黃色固體形式之期望化合物(0.46 g，產率為47%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.28 (1H, d, 2.8Hz), 9.89 (1H, d, 2.8Hz), 7.48 (1H, d, 3.8Hz), 7.36 (1H, d, 3.6Hz), 3.87 (3H, s)。

實例82： *N*-羥基-2,5-二甲基呋喃-3-磺醯胺(70)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2,5-二甲基呋喃-3-磺醯氯(0.5 g, 2.6 mmol)來製備*N*-羥基-2,5-二甲基呋喃-3-磺醯胺且使用DCM:庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.34 g，產率為69%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 6.65 (1H, d, 3.7Hz), 6.20 (1H, s), 6.13 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

實例83： *N*-羥基-8-氧雜三環[7.4.0.0]十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-磺醯胺(71)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自8-氧雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-1(9),2,4,6,10,12-己烯-4-磺醯氯(1.0 g, 3.75 mmol)來合成*N*-羥基-8-氧雜三環[7.4.0.0]十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-磺醯胺且使用二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.46 g, 產率為48%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.66 (1H, d, 3.3Hz), 9.62 (1H, d, 3.3Hz), 8.67 (1H, d, 1.7Hz), 8.35 (1H, d, 7.7Hz), 7.93-8.02 (2H, m), 7.80 (1H, d, 8.4Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.49 (1H, t, 7.5Hz)。

實例84： 2-(乙磺醯基)-*N*-羥基苯-1-磺醯胺(72)

1-氯-2-(乙基硫烷基)苯

向存於MeOH (100 mL)中之甲醇鈉(5.6 g, 103.7 mmol)之溶液中添加存於MeOH (50 mL)中之2-氯苯-1-硫醇(10.0 g, 69.1 mmol)。將反應液冷卻至0°C且逐滴添加存於MeOH (50 mL)中之碘乙烷(5.8 mL, 72.6 mmol)之溶液。將反應液在約25°C之溫度下攪拌18小時，隨後LC-MS展示並無起始材料存在。去除溶劑並藉由添加水(100 mL)終止反應。將有機物萃取至DCM (3 × 200 mL)中，合併，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供澄清油狀物形式之期望化合物(11.5 g, 產率為96%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7.36 (1H, dd, 7.9, 1.2Hz), 7.28-7.19 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 2.97 (2H, q, 7.4Hz), 1.37 (3H, t, 7.4Hz)。

1-氯-2-(乙磺醯基)苯

經1小時將存於DCM (230 mL)中之1-氯-2-(乙基硫烷基)苯(11.5 g, 66.6 mmol)之溶液添加至10%硫酸之0-5°C溶液(345 mL)中，同時逐份添加過錳酸鉀固體(35.8 g, 0.23 mol)。將所得反應混合物升溫至約25°C之溫度並繼續攪拌1小時，然後LC-MS展示反應已完成。向反應混

合物中緩慢添加亞硫酸氫鈉(65 g)直至所有顏色已自反應液消失且觀察到澄清、無色溶液為止，並分離有機相。將水相再萃取至DCM (3 × 100 mL)中且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供澄清、無色油狀物形式之期望化合物，其直接用於下一步驟中(14.0 g，產率為99.99%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.13 (1H, dd, 8.0, 1.1Hz), 7.62-7.54 (2H, m), 7.48 (1H, ddd, 8.6, 6.6, 2.1Hz), 3.44 (2H, q, 7.5Hz), 1.27 (3H, t, 7.5Hz)。

1-(苄基硫烷基)-2-(乙磺醯基)苯

向存於DMSO (70 mL)中之1-氯-2-(乙磺醯基)苯(14.0 g, 68.4 mmol)之溶液中添加(苄基硫烷基)甲磺亞胺磺胺HCl (14.56 g, 71.8 mmol)且將反應混合物冷卻至10°C。將NaOH (6.84 g, 171.0 mmol)添加至反應混合物中且將反應液加熱至75°C保持18小時並冷卻至約25°C之溫度，其中再繼續攪拌72小時。藉由添加水(50 mL)來終止反應並將所得水溶液萃取至DCM (4 × 100 mL)中。使用鹽水溶液(50 mL)洗滌合併之有機物，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之產物，使用矽膠管柱(使用50-100% DCM乙酸鹽:庚烷梯度洗脫)對該產物實施層析以提供黃色油狀物形式之期望化合物(3.25 g，產率為16%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.06-8.00 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.35 (1H, ddd, 8.5, 6.8, 1.9Hz), 7.32-7.21 (5H, m), 4.23 (2H, s), 3.37 (2H, d, 7.4Hz), 1.11 (3H, t, 7.4Hz)。

2-(乙磺醯基)苯-1-磺醯氯

使氯氣鼓泡通過存於乙酸(110 mL)及水(10 mL)中之1-(苄基硫烷基)-2-(乙磺醯基)苯(3.25 g, 11.1 mmol)之溶液並維持內部溫度< 10°C 1小時。在完成添加氯氣後，將磺醯氯萃取至DCM (100 mL)中且使用水(100 mL)及2.5% w:v NaOH溶液(50 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷研磨所得固體以提供白色固體

形式之期望化合物(2.7 g, 產率為89%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.44 (1H, dd, 7.8, 1.3Hz), 8.40 (1H, dd, 7.7, 1.4Hz), 7.97 (2H, dtd, 22.4, 7.6, 1.3Hz), 3.61 (2H, q, 7.5Hz), 1.36 (3H, t, 7.5Hz)。

2-(乙磺醯基)-*N*-羥基苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-(乙磺醯基)苯-1-磺醯氯(1.0 g, 3.7 mmol)來合成2-(乙磺醯基)-*N*-羥基苯-1-磺醯胺且使用庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.8 g, 產率為83%)。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10.12 (1H, d, 3.5Hz), 8.96 (1H, d, 3.5Hz), 8.26-8.19 (2H, m), 8.08-7.99 (2H, m), 3.65 (2H, q, 7.4Hz), 1.17 (3H, t, 7.4Hz)。

實例85： *N*-羥基-2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯胺(73)

1-氯-2-(丙烷-2-基硫烷基)苯

向存於MeOH (100 mL)中之甲醇鈉(5.6 g, 103.7 mmol)之溶液中添加存於MeOH (50 mL)中之2-氯苯-1-硫醇(10.0 g, 69.1 mmol)。將反應液冷卻至0℃且逐滴添加存於MeOH (50 mL)中之2-碘丙烷(7.26 mL, 72.6 mmol)之溶液。將反應液在約25℃之溫度下攪拌18小時，隨後LC-MS展示起始材料仍存在。添加額外部分之2-碘丙烷(3 mL, 30 mmol)及甲醇鈉(3 g, 29 mmol)並再繼續攪拌18小時直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。去除溶劑且藉由添加水(100 mL)來終止反應。將有機物萃取至DCM (3 × 200 mL)中，合併，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供澄清油狀物形式之期望化合物(12.8 g, 產率為99%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7.39 (2H, d, 7.9Hz), 7.21 (1H, td, 7.6, 1.4Hz), 7.14 (1H, td, 7.7, 1.6Hz), 3.50 (1H, hept, 6.7Hz), 1.34 (6H, d, 6.7Hz)。

1-氯-2-(丙烷-2-磺醯基)苯

經1小時將存於DCM (230 mL)中之1-氯-2-(丙烷-2-基硫烷基)苯

(12.8 g, 68.3 mmol)之溶液添加至10%硫酸之0-5°C溶液(380 mL)中，同時逐份添加過錳酸鉀固體(36.7 g, 0.23 mol)。將所得反應混合物升溫至約25°C之溫度並繼續攪拌1小時，然後LC-MS展示反應已完成。向反應混合物中緩慢添加亞硫酸氫鈉(60 g)直至所有顏色已自反應液消失且觀察到澄清、無色溶液為止，並分離有機相。將水相再萃取至DCM (3 × 100 mL)中且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供澄清、無色油狀物形式之期望化合物(13.7 g，產率為92%)。¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm 8.17-8.06 (1H, m), 7.62-7.52 (2H, m), 7.46 (1H, ddd, 8.7, 5.5, 3.2Hz), 3.80 (1H, hept, 6.9Hz), 1.32 (6H, dd, 6.9, 0.9Hz)。

1-(苄基硫烷基)-2-(丙烷-2-磺醯基)苯

向存於DMSO (70 mL)中之1-氯-2-(丙烷-2-磺醯基)苯(13.7 g, 62.6 mmol)之溶液中添加(苄基硫烷基)甲醯亞胺鹽胺HCl (13.3 g, 65.8 mmol)且將反應混合物冷卻至10°C。將NaOH (6.3 g, 156.6 mmol)添加至反應混合物中且將反應液加熱至75°C保持18小時。藉由添加水(50 mL)來終止反應並將所得水溶液萃取至DCM (4 × 100 mL)中。使用鹽水溶液(50 mL)洗滌合併之有機物，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之產物，使用矽膠管柱(使用50-100% DCM乙酸鹽:庚烷梯度洗脫)對該產物實施層析以提供黃色油狀物形式之期望化合物(4.7 g，產率為20%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.03-7.98 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.36-7.21 (6H, m), 4.23 (2H, s), 3.82 (1H, dt, 13.7, 6.9Hz), 1.19 (6H, d, 6.9Hz)。

2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯氯

使氯氣鼓泡通過存於乙酸(140 mL)及水(12 mL)中之1-(苄基硫烷基)-2-(丙烷-2-磺醯基)苯(4.1 g, 13.4 mmol)之溶液並維持內部溫度< 10°C保持1小時。在完成添加氯氣後，將磺醯氯萃取至DCM (100 mL)中

且使用水(100 mL)及2.5% w:v NaOH溶液(50 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷研磨所得固體以提供白色固體形式之期望化合物(2.9 g，產率為77%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.42 (1H, dd, 7.8, 1.4Hz), 8.34 (1H, dd, 7.6, 1.6Hz), 7.93 (2H, dtd, 20.1, 7.5, 1.4Hz), 4.05 (1H, hept, 6.8Hz), 1.35 (6H, d, 6.9Hz)。

N-羥基-2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯氯(1.0 g, 3.5 mmol)來製備*N*-羥基-2-(丙烷-2-磺醯基)苯-1-磺醯胺且使用庚烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.84 g，產率為85%)。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.5Hz), 8.93 (1H, d, 3.5Hz), 8.26-8.22 (1H, m), 8.22-8.17 (1H, m), 8.06-7.99 (2H, m), 4.09 (1H, hept, 6.9Hz), 1.22 (6H, d, 6.8Hz)。

實例86：4-乙醯基-*N*-羥基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯胺(74)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自4-乙醯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯氯(0.72 g, 2.6 mmol)來製備4-乙醯基-*N*-羥基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯胺且使用二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.70 g，產率為59%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.50 (1H, br. s.), 9.43 (1H, br. s.), 7.47 (1H, d, 8.4Hz), 7.09 (1H, d, 8.5Hz), 4.36 (2H, t, 4.3Hz), 3.89 (2H, t, 4.4Hz), 2.27 (3H, s)。

實例87：5-(羥基胺磺醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(75)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(氯磺醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.46 g, 1.9 mmol)來製備5-(羥基胺磺醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯且使用二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.09 g，產率為19%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.47 (1H, d, 3.3Hz), 9.21 (1H, d, 3.5Hz), 7.70 (1H, d, 1.6Hz), 7.06 (1H, d, 1.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.78 (3H, s)。

實例88： *N*-[5-(羥基胺磺醯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺(76)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-(乙醯基胺基)-1,3-噻唑-5-磺醯氯(0.28 g, 1.3 mmol)來製備*N*-[5-(羥基胺磺醯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺且使用二乙醚研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.12 g, 產率為42%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.80 (1H, d, 3.2Hz), 9.65 (1H, d, 3.3Hz), 7.94 (1H, s), 2.20 (3H, s)。

實例89： *N*-羥基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯胺(77)

4-(2,5-二甲基呋喃-3-羰基)嗎啉

向存於DCM (30 mL)中且冷卻至0℃之二異丙基乙基胺(3.8 mL, 21.5 mmol)及嗎啉(1.79 g, 20.5 mmol)之溶液中添加2,5-二甲基-呋喃-3-羰基氯(3.1 g, 19.6 mmol)且將所得溶液升溫至約25℃之溫度保持6小時。藉由添加1 N HCl (20 mL)來終止反應且將有機部分萃取至DCM (50 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色油狀物形式之期望化合物(4.41 g, 定量產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.09 (1H, s), 3.40-3.63 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.21 (3H, s)。

2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯氯

將4-(2,5-二甲基呋喃-3-羰基)嗎啉(2.0 g, 9.6 mmol)添加至氯磺酸(6.4 mL, 95 mmol)中且將反應液加熱至90℃保持1小時，然後LC-MS展示起始材料完全消耗。將褐色溶液傾倒於冰上並將有機部分萃取至DCM (2 × 50 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色固體形式之期望化合物，其直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(2.29 g, 產率為78%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.03-3.85 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.07 (3H, s)。

N-羥基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯氯(2.3 g, 7.4 mmol)來製備*N*-羥基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)呋喃-3-磺醯胺且使用DCM研磨以提供灰白色固體形式之期望化合物(1.3 g, 產率為56%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (1H, d, 3.5Hz), 8.64 (1H, d, 3.6Hz), 3.62-3.78 (2H, m), 3.42 -3.62 (4H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.22 (3H, s)。

實例90： 5-(羥基胺磺醯基)呋喃-3-甲酸乙酯(78)

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自5-(氯磺醯基)呋喃-3-甲酸乙酯(0.3 g, 1.4 mmol)來製備5-(羥基胺磺醯基)呋喃-3-甲酸乙酯且使用庚烷研磨以提供灰白色固體形式之期望化合物(0.2 g, 產率為60%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (1H, br. s.), 9.88 (1H, s), 8.76 (1H, d, 0.8Hz), 7.38 (1H, d, 0.8Hz), 4.28 (2H, q, 7.1Hz), 1.21-1.35 (3H, t, 7.1Hz)。

實例91： 噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯(79)

噁烷-4-甲酸[(第三丁氧基)羰基]胺基酯

向存於DCM (200 mL)中之四氫-2H-吡喃-4-甲酸(5.0 g, 38.42 mmol)之溶液中添加EDCI (5.96 g, 38.42 mmol)。將反應液在約25℃之溫度下攪拌10分鐘且添加BOC羥基胺(5.12 g, 38.42 mmol)並繼續攪拌18小時。使用DCM (50 mL)稀釋反應混合物並使用水(2 × 20 mL)及鹽水(1 × 20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以得到淺橙色油狀物形式之噁烷-4-甲酸[(第三丁氧基)羰基]胺基酯(6.93 g, 產率為74%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.00 (1H, br. s.), 3.98 (2H, td, 3.7, 11.7Hz), 3.60-3.32 (2H, m), 2.86-2.64 (1H, m), 1.79 (4H, s), 1.48 (9H, s)。

噁烷-4-甲酸*N*-[(第三丁氧基)羰基]5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯

向存於DCM (100 mL)中之 [噁烷-4-甲酸(第三丁氧基)羰基]胺基

酯(2 g, 8.15 mmol)之溶液中添加5-氯噻吩-2-磺醯氯(1.09 mL, 8.15 mmol)及三乙胺(1.7 mL, 12.23 mmol)，隨後添加DMAP (149 mg, 1.22 mmol)。將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌1小時且然後添加水(10 mL)。搖動混合物，分離2層且使用0.1 M HCl水溶液(1 × 10 mL)、水(1 × 10 mL)及鹽水(1 × 10 mL)洗滌有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到油狀物。使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc 30%-40%洗脫)對產物實施層析以得到噁烷-4-甲酸*N*-[(第三丁氧基)羰基]5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯(0.92 g，產率為27%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 7.65 (1H, d, 4.3Hz), 7.00 (1H, d, 4.1Hz), 4.01 (2H, td, 3.6, 11.7Hz), 3.55-3.46 (2H, m), 2.84 (1H, tt, 5.1, 9.8Hz), 2.00-1.87 (4H, m), 1.49 (9H, s)。

噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯

向存於DCM (8 mL)中之噁烷-4-甲酸*N*-[(第三丁氧基)羰基]5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯(0.86 g, 2.0 mmol)之溶液中添加三氟乙酸(2.24 mL, 30.3 mmol)且將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌1小時。蒸發溶劑以得到黃色油狀物，使用矽膠管柱(使用庚烷:EtOAc 20%-50%洗脫)對該黃色油狀物實施層析以得到白色固體形式之噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺醯胺基酯(0.53 g，產率為80%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.52 (1H, br. s.), 7.68 (1H, d, 4.1Hz), 7.39 (1H, d, 4.1Hz), 3.80 (2H, td, 3.5, 11.3Hz), 3.41-3.30 (2H, m), 2.78 (1H, tt, 4.1, 11.1Hz), 1.73 (2H, dd, 2.1, 12.8Hz), 1.62-1.49 (2H, m)。

實例92： *N*-羥基-2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯胺(80)

4-[(2-氟苯磺醯基)甲基]噁烷

向存於DMF (10 mL)中之4-(碘甲基)噁烷(1.0 g, 4.4 mmol)及2-氟苯-1-硫醇(0.57 g, 4.4 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(0.79 g, 5.7 mmol)且將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌18小時。藉由添加水(20 mL)來

終止反應並將有機部分萃取至DCM (50 mL)中。使用水(10 mL)洗滌有機物，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用100-70%庚烷:乙酸乙酯洗脫)對產物實施層析以提供澄清、無色油狀物形式之期望化合物(0.9 g，產率為92%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 7.37 (1H, td, 7.6, 1.7Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 6.99-7.17 (2H, m), 3.85-4.04 (2H, m), 3.35 (2H, td, 11.8, 2.0Hz), 2.84 (2H, d, 6.9Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 1.36 (2H, qd, 12.3, 4.4Hz)。

4-[[2-(苄基硫烷基)苯磺醯基]甲基]噁烷

向存於DMSO (20 mL)中之4-[(2-氟苯磺醯基)甲基]噁烷(1.0 g, 3.9 mmol)之溶液中添加胺基硫代甲亞胺酸苄基酯鹽酸鹽(0.84 g, 4.2 mmol)且在添加NaOH (0.4 g, 9.8 mmol)期間冷卻混合物，從而保持內部溫度低於15°C -20°C。將反應混合物在75°C下加熱2小時，然後LC-MS展示起始材料完全消耗。將反應液冷卻至約25°C之溫度並藉由添加1 N HCl溶液(5 mL)驟冷。使用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所形成乳液且藉由硫酸鈉乾燥所得有機層，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用20-40%庚烷:乙酸乙酯洗脫)對油狀物實施層析以提供黃色油狀物形式之期望化合物(1.2 g，產率為87%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78-7.95 (2H, m), 7.67 (1H, td, 7.7, 1.5Hz), 7.14-7.49 (6H, m), 4.40 (2H, s), 3.71 (2H, dt, 9.7, 1.9Hz), 3.30 (2H, d, 6.4Hz), 3.17 (2H, td, 11.6, 2.1Hz), 1.79-1.97 (1H, m), 1.48 (2H, dd, 13.0, 1.9Hz), 1.06-1.30 (2H, m)。

2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯氯

使氯氣鼓泡通過存於乙酸(35 mL)及水(3 mL)中之4-[[2-(苄基硫烷基)苯磺醯基]甲基]噁烷(1 g, 2.8 mmol)之溶液並維持內部溫度< 10 °C 1小時。在完成添加氯氣後，將磺醯氯萃取至DCM (150 mL)中且

使用水(150 mL)及2.5% w:v NaOH溶液(50 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮並使用矽膠管柱(使用80%乙酸乙酯:庚烷洗脫)實施層析以提供油狀物形式之期望化合物，其直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(0.9 g，產率為96%)。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.40 (2H, ddd, 7.6, 5.9, 1.4Hz), 7.88-8.05 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 3.38-3.51 (3H, m), 2.99 (1H, br. s.), 2.41-2.64 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.43-1.63 (2H, m)。

N-羥基-2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成*N*-羥基磺醯胺之方法自2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯氯(0.72 g, 2.1 mmol)來製備*N*-羥基-2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯胺且使用矽膠管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(1:1 v:v)洗脫)實施層析以提供白色固體形式之期望化合物(0.37 g，產率為52%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.5Hz), 8.98 (1H, d, 3.5Hz), 8.23-8.28 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 3.62 (2H, d, 6.5Hz), 3.29 (2H, td, 11.6, 2.0Hz), 2.11-2.23 (1H, m), 1.66 (2H, dd, 13.1, 1.9Hz), 1.28-1.40 (2H, m)。

實例93：*N*-羥基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺(81)

2-(2-乙醯基苯氧基)乙酸乙酯

在約25℃之溫度下，向存於二甲基甲醯胺(75 mL)之1-(2-羥基苯基)乙烷-1-酮(7.5 g, 0.06 mol)之溶液中添加碳酸鉀(22.8 g, 0.17 mol)。將反應混合物攪拌10分鐘，然後添加溴乙酸乙酯(9.2 mL, 0.08 mol)且在約25℃之溫度下再繼續攪拌5小時。在完成反應(藉由TLC觀察)之後，使用乙酸乙酯(150 mL)及水(150 mL)稀釋反應液，分離有機部分，且使用乙酸乙酯(2 × 150 mL)進一步萃取水性部分。使用水(2 × 150 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供無色油狀物形式之*O*-烷基化產物。使用矽膠管柱(使用5-8%乙

酸乙酯:己烷洗脫)對產物實施層析以得到灰白色固體形式之2-(2-乙醯基苯氧基)乙酸乙酯(10.5 g, 產率為86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78-7.74 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.85-6.80 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, q, 7.1Hz), 2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, 7.1Hz)。

2-(2-乙醯基苯氧基)乙酸

在0°C下,向存於乙醇:水(80 mL:8 mL)中之2-(2-乙醯基苯氧基)乙酸乙酯(8 g, 0.04 mol)之溶液中添加水合氫氧化鋰(1:1:1) (4.5 g, 0.11 mol)。將反應混合物在約25°C之溫度下攪拌18小時且在完成反應(藉由TLC觀察)之後,在減壓下濃縮反應混合物。將產物吸收於水(350 mL)中並使用二乙醚(2 × 150 mL)萃取。然後在0°C下使用1 N HCl (pH為約2-3)酸化水性萃取物並萃取至二氯甲烷(4 × 300 mL)中。使用水(150 mL)洗滌合併之有機層,藉由硫酸鈉乾燥,過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之酸產物。使用戊烷研磨以提供灰白色固體形式之產物化合物(6.7 g, 產率為95.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 13.16 (1H, s), 7.60-7.55 (1H, m), 7.54-7.49 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 4.85 (2H, s), 2.62 (3H, s)。

3-甲基-1-苯并呋喃

在約25°C之溫度下,向存於乙酸酐(48 mL)中之2-(2-乙醯基苯氧基)乙酸(8 g, 0.041 mol)之溶液中添加乙酸鈉(20.3 g, 0.25 mol)。將反應混合物在回流(140°C)下攪拌18小時。在反應完成(藉由TLC檢查)後,將反應混合物傾倒於冰-冷水(400 mL)上並萃取至乙酸乙酯(3 × 400 mL)中。使用水(400 mL)洗滌合併之有機層,藉由硫酸鈉乾燥,過濾並在減壓下濃縮以提供紅色油狀物形式之環化產物,使用矽膠管柱(使用己烷洗脫)對該環化產物實施層析以提供無色液體形式之環化化合物(2.6 g, 產率為48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55-

7.51 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 2.26 (3H, d, 1.3Hz)。

3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯氯

向存於二乙醚(50 mL)中且冷卻至-78℃之3-甲基-1-苯并呋喃(2.6 g, 17.7 mmol)之溶液中逐滴添加n-BuLi (8.7 mL存於己烷中之2.5 M溶液, 21.64 mmol)。將反應液攪拌1小時, 然後使SO₂氣體鼓泡通過反應液並在-50℃下再繼續攪拌1小時。將反應液升溫至-20℃且逐份添加NCS (3.42 g, 25.58 mmol)並在約25℃之溫度下繼續攪拌18小時。在藉由TLC觀察到起始材料實質上完全消耗之後, 添加水(40 mL)且將有機部分萃取至乙酸乙酯(3 × 20 mL)中, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠管柱(使用存於己烷中之0.5%乙酸乙酯洗脫)對產物實施層析以提供黃色固體形式之期望化合物(2.5 g, 產率為55%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (1H, dd, 7.9, 0.9Hz), 7.64-7.58 (2H, m), 7.43 (1H, dd, 8.1, 4.2Hz), 2.65 (3H, s)。

N-羥基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺

根據本文所闡述用於合成N-羥基磺醯胺之方法自3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯氯(1.5 g, 6.5 mmol)來製備N-羥基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺且使用5% DCM:戊烷研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.74 g, 產率為50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.0Hz), 9.79 (1H, d, 3.0Hz), 7.81 (1H, ddd, 7.9, 1.1, 0.7Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.55 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.3Hz), 7.41 (1H, td, 7.6, 0.9Hz), 2.50 (3H, s)。

實例94: N-羥基-5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯胺(82)

5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯氯

將三氧化硫吡啶複合物(2.66 g, 16.74 mmol)及1,2-二氯乙烷(20 mL)與(呋喃-2-羰基)六氫吡啶(2 g, 11.16 mmol)在140℃下於密封管中

加熱22小時，然後將反應混合物冷卻至約25℃之溫度並在減壓下濃縮混合物以提供漿液。使用存於水(20 mL)中之碳酸鈉(1.7 g, 16.74 mmol)之溶液處理殘餘物且將所得混合物蒸發至乾燥。將固體與二氯甲烷(20 mL)一起攪拌，然後在乙醇(10mL)中回流30 min，且在減壓下濃縮濾液以提供1.2 g鈉鹽。將鈉鹽溶於甲醇(10 mL)中且使用木炭處理所得溶液並經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液以提供鈉鹽形式之5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺酸(950 mg)。將鈉鹽與二氯甲烷(10 mL)在0℃下一起混合並緩慢添加至磷醯氯(2 mL)中。然後在0℃下向反應混合物中逐份添加五氯化磷(2.32 g, 16.74 mmol)且將反應混合物升溫至約25℃之溫度並在該溫度下再攪拌2小時。使用二氯甲烷(30 mL)及水(20 mL)稀釋反應混合物，且分離有機部分並藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯氯(0.6 g，產率為19%)。

N-羥基-5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯胺

向存於四氫呋喃(7 mL)及水(3 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(0.3 mL 50%水溶液，4.95 mmol)之水溶液中緩慢添加存於THF (3 mL)中之5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯氯(550 mg, 1.98 mmol)之溶液，並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約30 min)，然後使用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 10 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之*N*-羥基-5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯胺。使用DCM:戊烷(1:1 v:v)實施研磨，隨後使用二氯甲烷(2 × 1 mL)實施研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.3 g，產率為55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.13 (s, ¹H), 9.84 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.58 (s, 4H), 1.74-1.45 (m, 6H)

實例95： *N*-羥基-5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺(83)

5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯

將2-甲磺醯基噻吩(5 g, 30.82 mmol)添加至氯磺酸(14.37 mL, 215.74 mmol)中且將所得溶液加熱至90℃保持1 h，然後將溶液冷卻至約25℃之溫度，隨後傾倒於冰(250 mL)上。將所得懸浮液萃取至二氯甲烷(3 × 100 mL)中且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供淺黃褐色固體形式之期望化合物，其呈現為具有相應1,4異構體之混合物形式且以此狀態直接用於合成相應*N*-羥基磺醯胺(4.6 g，產率為39%，呈具有2,4異構體之1:1混合物形式)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 3.33 (s, 3H)。

N-羥基-5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯胺

向存於四氫呋喃(15 mL)及水(2.5 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(158 mL 50%溶液，23.97 mmol)之水溶液中緩慢添加5-甲磺醯基噻吩-2-磺醯氯及5-甲磺醯基噻吩-3-磺醯氯(2.5 g, 9.58 mmol)之1:1混合物並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約5 min)，然後使用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 5 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈具有相應2,4異構體(作為副產物)之1:1混合物形式之*N*-羥基磺醯胺。然後藉由酸性HPLC對化合物實施層析，其完全分離2種異構體(0.58 g，產率為46%)。標題化合物之¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 10.09 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.48 (s, 3H)。2,4異構體之¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 3.46 (s, 4H)。

實例96： *N*-羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺(84)之製備

5-甲基噻吩-2-磺醯氯

根據揭示於 Sone 等人， *Bull. Chem. Soc. Japan* 58:1063-1064 (1985) 中之方法來合成 5-甲基噻吩-2-磺醯氯。在攪拌下將新蒸餾磺醯氯 (74.9 mL, 0.93 mol) 逐滴添加至冰冷 DMF (71.5 mL, 0.93 mol) 中並維持溫度低於 25℃。將形成於 10 分鐘之後之吸濕性固體複合物在相同溫度下再保持 30 分鐘。將 2-甲基噻吩 (70 g, 0.71 mol) 添加至複合物中且將混合物在 98℃ 下加熱 1 小時。冷卻黏性褐色混合物，傾倒至冰-水中並萃取至二乙醚 (2 × 1 L) 中。使用水 (500 mL)、5% NaHCO₃ 溶液 (200 mL) 及水 (500 mL) 連續洗滌有機層，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供暗褐色液體形式之磺醯氯。藉由 CC (使用 0-30% EtOAc:庚烷洗脫) 對磺醯氯實施層析 (110 g，產率為 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (1H, d, *J*=3.9Hz), 6.88-6.83 (1H, m), 2.60 (3H, d, *J*=0.8Hz)。

N-羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺

向存於 THF (60 mL) 及水 (10 mL) 中且冷卻至 -5℃ 之羥基胺 (8.4 mL 50% 水溶液，50.9 mmol) 之水溶液中緩慢添加 5-甲基噻吩-2-磺醯氯 (10 g, 50.9 mmol) 並維持反應溫度小於 10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由 LC-MS 觀察到磺醯氯完全消耗為止 (約 5 min)，然後使用 DCM (100 mL) 稀釋反應液且分離有機部分並使用水 (2 × 25 mL) 洗滌。合併水性萃取物並使用 DCM (2 × 75 mL) 再洗滌。合併所有有機部分，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰棕色固體形式之 *N*-羥基磺醯胺。使用庚烷研磨以提供灰棕色固體形式之標題化合物 (6.1 g，產率為 61.8%)。LC-MS *t*_R = 1.1 min；HRMS：理論值 (C₅H₇NO₃S₂) = 191.9789，量測值 = 191.9781；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (1H, d, *J*=3.3Hz), 9.58 (1H, d, *J*=3.5Hz), 7.46 (1H, d, *J*=3.8Hz), 6.95 (1H, dd, *J*=3.7, 1.0Hz), 2.53 (3H, s)。

實例 97： *N*-羥基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺 (85)

向存於四氫呋喃(48 mL)及水(8 mL)中且冷卻至 -5°C 之羥基胺(7.32 mL 50%溶液, 110.73 mmol)之水溶液中緩慢添加1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯氯(8 g, 44.29 mmol)並維持反應溫度小於 10°C 。將反應液維持於此溫度直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約5 min), 然後使用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應液且分離有機部分, 使用水(2×10 mL)洗滌, 藉由硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷:DCM (1:1, v:v)實施研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(4.3 g, 產率為55%)。LC-MS $t_{\text{R}} = 0.41$ min, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 179$ 。 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.62 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 9.51 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H)。

實例98： 3-氯-4-氟-*N*-羥基苯-1-磺醯胺(87)之製備

向存於THF (12 mL)及水(2 mL)中且冷卻至 0°C 之羥基胺(1.3 mL 50%水溶液; 21.8 mmol)之溶液中逐份添加3-氯-4-氟苯-1-磺醯氯(2 g, 8.7 mmol)以維持溫度低於 10°C 。將反應液攪拌20分鐘, 然後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用二乙醚(2×50 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用5%檸檬酸溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分, 過濾並在減壓下濃縮。使用二乙醚:庚烷研磨產物以提供白色固體形式之標題化合物(1.14 g, 產率為58%)。LC-MS $t_{\text{R}} = 1.54$ min; HRMS: 理論值($\text{C}_6\text{H}_5\text{ClFNO}_3\text{S}$) = 223.9584, 量測值 = 223.963; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.79 (1H, d, 3.2Hz), 9.73 (1H, d, 3.2Hz), 7.98 (1H, dd, 6.87Hz, 2.29Hz), 7.85 (1H, m)。

實例99： 1-*N*,3-*N*-二羥基苯-1,3-二磺醯胺(88)

向存於四氫呋喃(12 mL)及水(2 mL)中且冷卻至 -5°C 之羥基胺(2.4 mL 50%溶液, 36.35 mmol)之水溶液中緩慢添加苯-1,3-二磺醯氯(2 g, 7.27 mmol), 並維持反應溫度小於 10°C 。將反應液維持於此溫度直至

藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止(約5 min)，然後使用乙酸乙酯(25 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 10 mL)及氯化銨(25 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷實施研磨以提供白色固體形式之標題化合物(0.567 g，產率為29%)。將濾液體積濃縮至先前之1/3以提供第二批*N*-羥基磺醯胺(0.327 g，產率為17%) LC-MS $t_R = 0.87$ min； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 2H), 9.82 (s, 2H), 8.28 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.91 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)。

實例100： 3-溴-*N*-羥基苯-1-磺醯胺(89)

向存於水(2.4 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺HCl (1.62 g, 23.48 mmol)之溶液中逐滴添加存於水(3.6 mL)中之碳酸鉀(3.24 g, 23.48 mmol)之溶液並維持內部反應溫度介於5℃與15℃之間。將反應混合物攪拌15分鐘，隨後添加四氫呋喃(12 mL)及甲醇(3.0 mL)。逐份添加3-溴苯磺醯氯(3.0 g, 11.74 mmol)並維持溫度低於15℃且然後在約25℃之溫度下攪拌反應混合物直至藉由TLC觀察到磺醯氯實質上完全消耗為止。在減壓下濃縮所得懸浮液以去除任一揮發物且使用二乙醚(2 × 50 mL)萃取水性懸浮液。藉由硫酸鎂乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮以提供白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺(1.8 g，產率為61%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.75 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$)；預測 $[\text{M}-\text{H}]^- = 249.9174$ ；觀察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 249.9163$ 。

實例101： *N*-羥基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯胺(92)之製備

向存於THF (60 mL)及水(10 mL)中且冷卻至0℃之羥基胺(6.4 mL 50%水溶液；95.9 mmol)之溶液中逐份添加3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯氯(10 g, 38.4 mmol)以維持溫度低於10℃。將反應液攪拌20分鐘，然

後LC-MS展示磺醯氯完全消耗。使用DCM (2 × 50 mL)稀釋反應液且分離有機部分並使用氯化銨溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮。使用庚烷研磨產物以提供白色固體形式之標題化合物(6.77 g，產率為66.6%)。LC-MS t_R = 1.67 min；HRMS：理論值($C_7H_6F_3NO_4S$) = 255.9891，量測值 = 255.9903； ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.82 (2H, s), 7.89 (1H, dt, $J=7.3$, 1.7Hz), 7.84-7.70 (3H, m)。

實例102： *N*-羥基-4-甲磺醯基苯-1-磺醯胺(93)

向存於四氫呋喃(60 mL)及水(10 mL)中且冷卻至-5℃之羥基胺(6.48 mL 50%溶液，98.15 mmol)之水溶液中緩慢添加存於四氫呋喃(20 mL)中之4-甲磺醯基苯-1-磺醯氯(10 g, 39.26 mmol)之懸浮液並維持反應溫度小於10℃。將反應液維持於此溫度直至藉由LC-MS觀察到磺醯氯完全消耗為止(約10 min)，然後使用二氯甲烷(150 mL)稀釋反應液且分離有機部分，使用水(2 × 25 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供灰白色固體形式之*N*-羥基磺醯胺。使用庚烷:DCM (9:1 v:v)實施研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(5.46 g，產率為55.4%)。LC-MS t_R = 0.89 min, $[M-H]^+ = 250$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.89 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.32 (3H, s)。

彼等熟習此項技術者應明瞭，所揭示標的物之具體實施例可涉及上文及下文所指示實施例中之一或多者。

儘管已出於清晰理解之目的藉助闡釋及實例略微詳細地揭示本發明，但彼等熟習此項技術者應明瞭，可作出各種變化且可替代等效內容，此並不背離本發明之真實精神及範圍。因此，不應將說明及實例解釋為限制本發明之範圍。

本文所揭示之所有參考文獻、出版物、專利及專利申請案之全

部內容皆以引用方式併入本文中。

【符號說明】

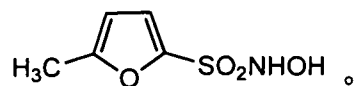
無

申請專利範圍

1. 一種治療心臟衰竭之方法，其包含向人類患者投與硝醯基予體組合物，該組合物包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體及環糊精。
2. 如請求項1之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。
3. 如請求項1之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。
4. 如請求項1之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有小於95分鐘之半衰期。
5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該環糊精係β-環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。
6. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該環糊精係CAPTISOL[®]。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。
8. 如請求項1至6中任一項之方法，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。
9. 如請求項1至6中任一項之方法，其中該組合物中存在之該*N*-羥

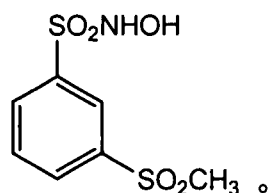
基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。

10. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該組合物適於非經腸投與。
11. 如請求項10之方法，其中該組合物適於靜脈內投與。
12. 如請求項10或11之方法，其中在約4至約6之pH下調配該組合物。
13. 如請求項10或11之方法，其中在約5至約6之pH下調配該組合物。
14. 如請求項10或11之方法，其中在約5.5至約6之pH下調配該組合物。
15. 如請求項1至14中任一項之方法，其中該心臟衰竭係急性失代償性心臟衰竭。
16. 如請求項1至15中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

17. 如請求項1至15中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：

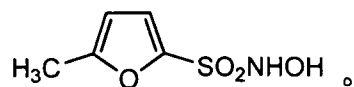


(2)

18. 一種治療心臟衰竭之方法，其包含向人類患者投與硝磺基予體組合物，該組合物包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基

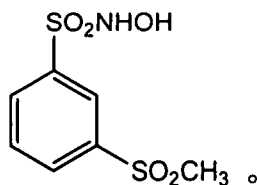
予體，其中在約5至約6.5之pH下非經腸投與該組合物。

19. 如請求項18之方法，其中經靜脈內投與該組合物。
20. 如請求項18或19之方法，其中在約5.5至約6之pH下投與該組合物。
21. 如請求項18或19之方法，其中在約6之pH下投與該組合物。
22. 如請求項18至21中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。
23. 如請求項18至21中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。
24. 如請求項18至21中任一項之方法，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有小於95分鐘之半衰期。
25. 如請求項18至24中任一項之方法，其中該組合物進一步包含穩定劑。
26. 如請求項25之方法，其中該穩定劑係環糊精。
27. 如請求項26之方法，其中該環糊精係β-環糊精。
28. 如請求項18至27中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體係式(1)化合物：



(1)

29. 如請求項18至27中任一項之方法，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體係式(2)化合物：

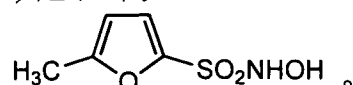


(2)

30. 一種醫藥組合物，其包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體及水性緩衝劑，其中該組合物具有約5至約6之pH。
31. 如請求項30之醫藥組合物，其中該水性緩衝劑向該組合物提供約5.5至約6.2之pH。
32. 如請求項30之醫藥組合物，其中該水性緩衝劑向該組合物提供約6之pH。
33. 如請求項30至32中任一項之醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鹽或乙酸鹽緩衝劑。
34. 如請求項33之醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鉀緩衝劑。
35. 如請求項33之醫藥組合物，其中該緩衝劑係乙酸鉀緩衝劑。
36. 如請求項30至35中任一項之醫藥組合物，其進一步包含穩定劑。
37. 如請求項36之醫藥組合物，其中該穩定劑係環糊精。
38. 如請求項37之醫藥組合物，其中該環糊精係β-環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。
39. 如請求項37或38之醫藥組合物，其中該環糊精係CAPTISOL®。
40. 如請求項37至39中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。
41. 如請求項37至39中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在

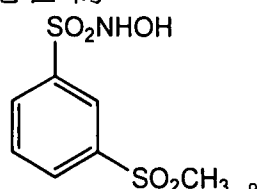
之該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。

42. 如請求項37至39中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。
43. 如請求項30至42中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。
44. 如請求項30至42中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。
45. 如請求項30至42中任一項之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體具有小於95分鐘之半衰期。
46. 如請求項30至42中任一項之醫藥組合物，其中該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(1)化合物：



(1)

47. 如請求項30至42中任一項之醫藥組合物，其中該 *N*-羥基磺醯胺型硝磺基予體係式(2)化合物：

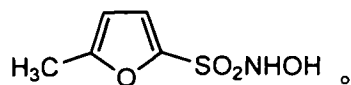


(2)

48. 一種醫藥組合物，其包含(i)在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之 *N*-羥基磺醯胺型硝

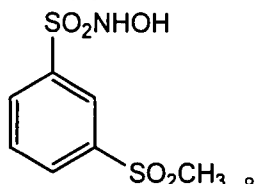
醯基予體及(ii)環糊精。

49. 如請求項48之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約12分鐘至約85分鐘之半衰期。
50. 如請求項48之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有約25分鐘至約75分鐘之半衰期。
51. 如請求項48之醫藥組合物，其中在7.4之pH及實例2中指定之條件下於人類血漿中量測時，該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體具有小於95分鐘之半衰期。
52. 如請求項48至51中任一項之醫藥組合物，其中該環糊精係β-環糊精之磺基-正丁基醚衍生物，其中每個環糊精分子具有6或7個磺基-正丁基醚基團。
53. 如請求項48至51中任一項之醫藥組合物，其中該環糊精係CAPTISOL[®]。
54. 如請求項48至53中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。
55. 如請求項48至53中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。
56. 如請求項48至53中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。
57. 如請求項48至53中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體係式(1)化合物：



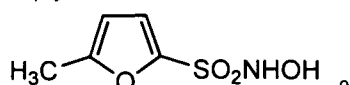
(1)

58. 如請求項48至53中任一項之醫藥組合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體係式(2)化合物：



(2)

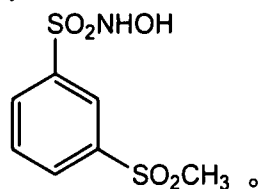
59. 一種混合物，其包含在7.4之pH下藉由在實例2中闡述之程序於人類血漿中量測時半衰期大於10分鐘之*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體及環糊精，其中組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之莫耳比率為約0.02:1至約2:1。
60. 如請求項59之混合物，其係藉由凍乾形成。
61. 如請求項59或60之混合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.05:1至約1.5:1。
62. 如請求項61之混合物，其中該組合物中存在之該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體與該環糊精之間之該莫耳比率為約0.5:1至約1:1。
63. 如請求項59至62中任一項之混合物，其進一步包含緩衝劑。
64. 如請求項63之混合物，其中該緩衝劑係乙酸鉀。
65. 如請求項59至64中任一項之混合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝醯基予體係式(1)化合物：



(1)

66. 如請求項59至64中任一項之混合物，其中該*N*-羥基磺醯胺型硝

醯基予體係式(2)化合物：



(2)

67. 一種如請求項30至58中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心血管疾病之醫藥。
68. 一種如請求項30至58中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心臟衰竭之醫藥。
69. 一種如請求項30至58中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療急性失代償性心臟衰竭之醫藥。
70. 如請求項30至58中任一項之醫藥組合物，其用於治療心臟衰竭。
71. 如請求項30至58中任一項之醫藥組合物，其用於治療急性失代償性心臟衰竭。

圖式

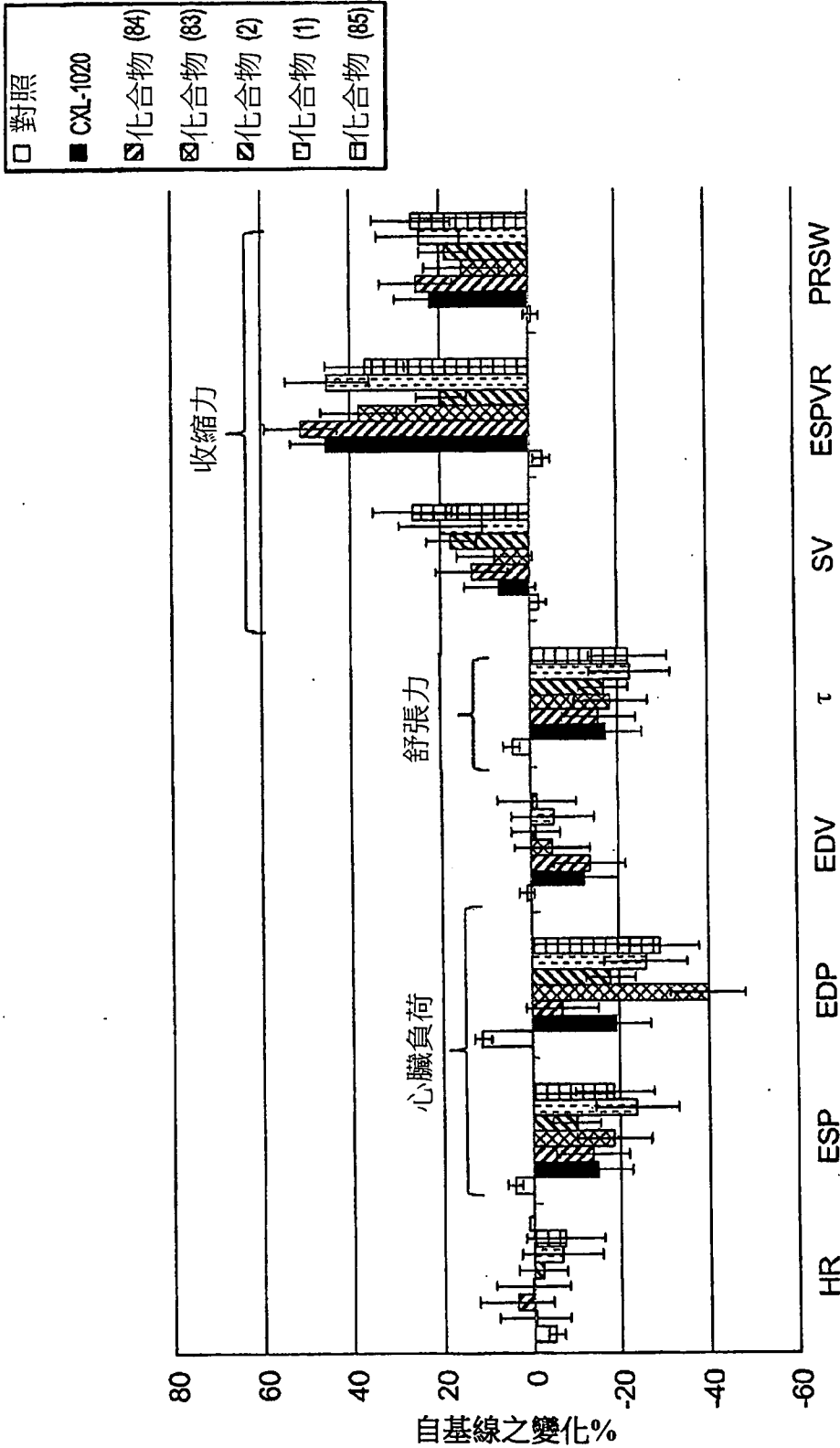


圖 1

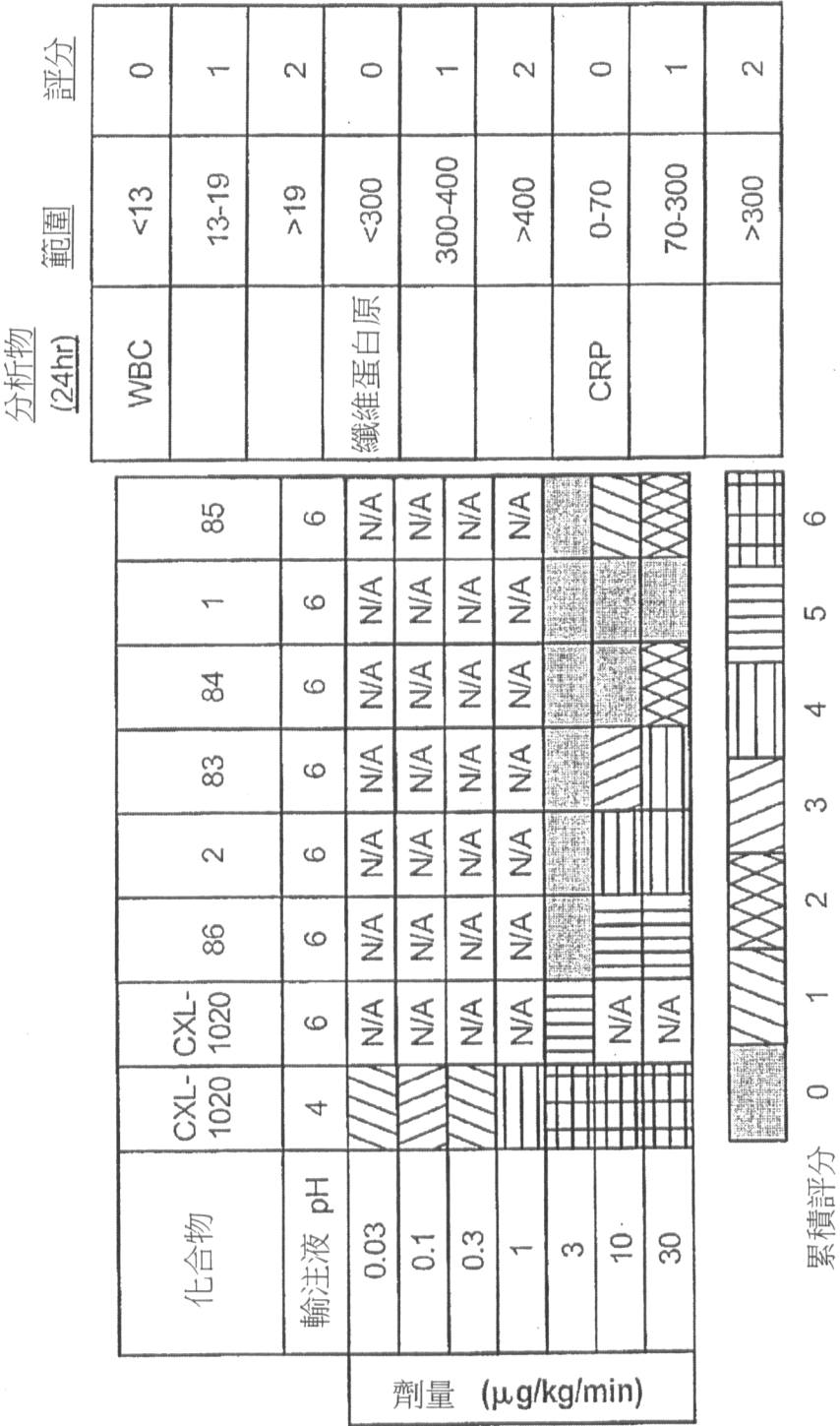


圖 2

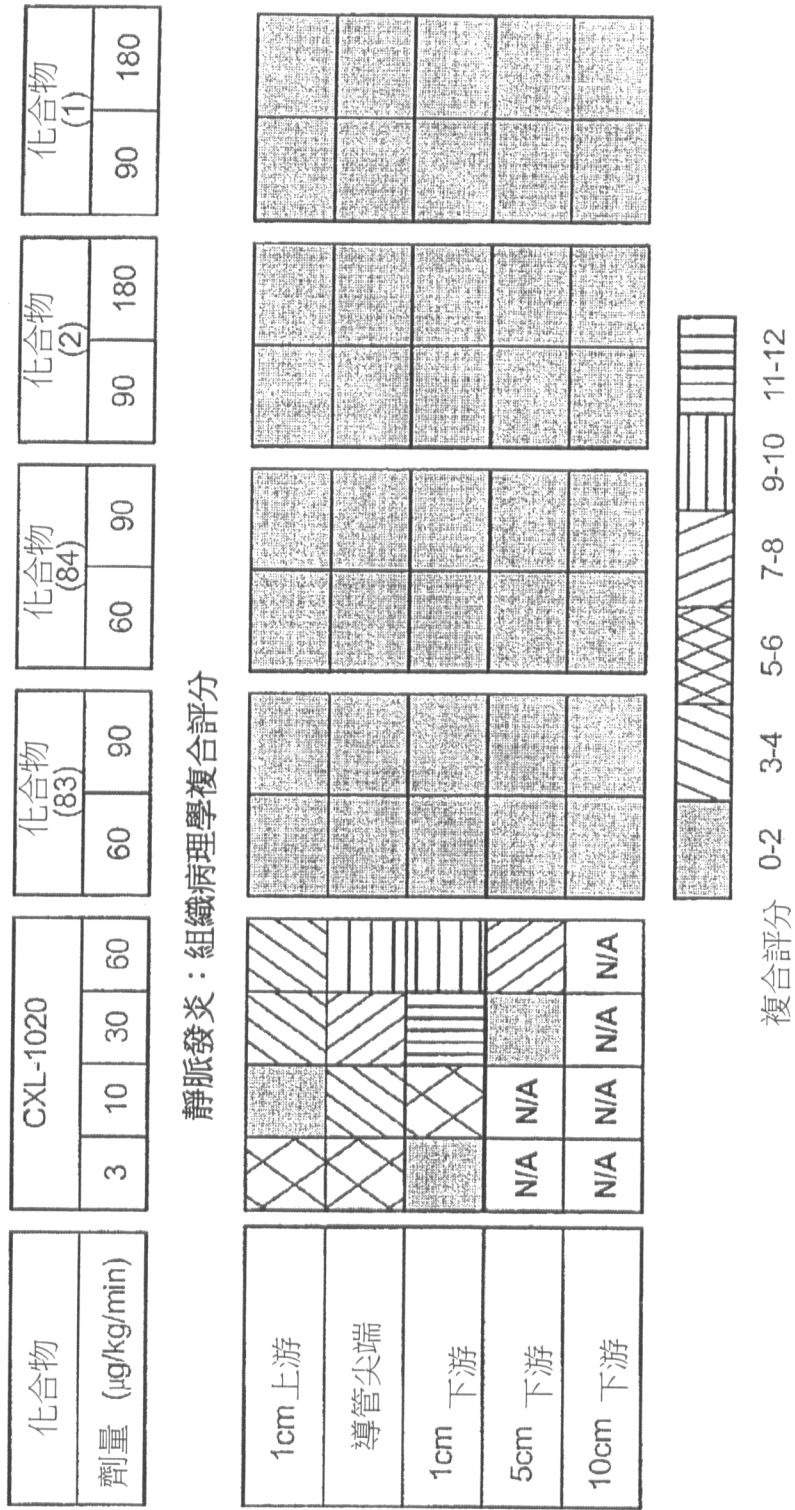


圖 3

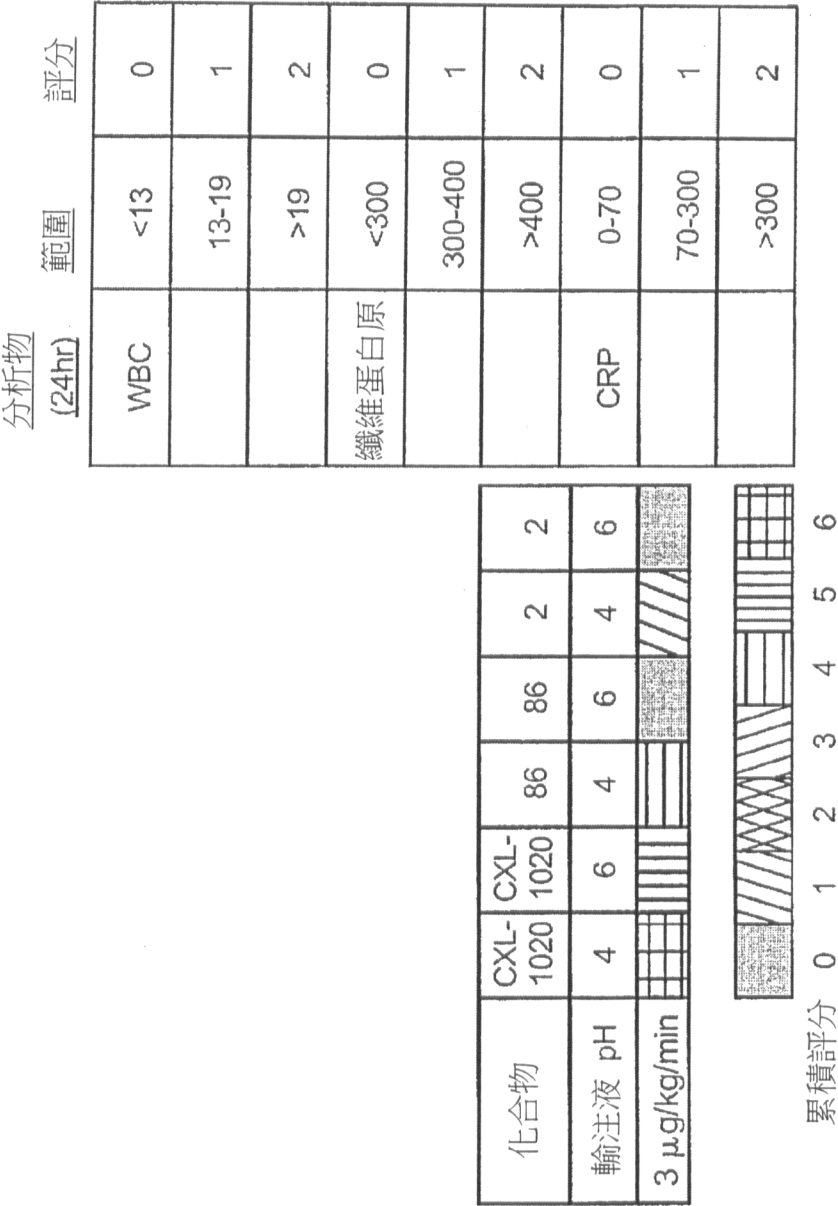
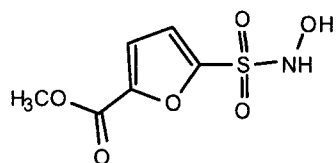
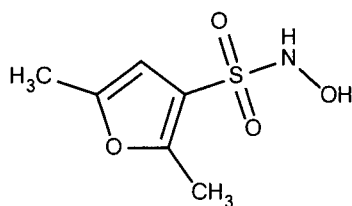
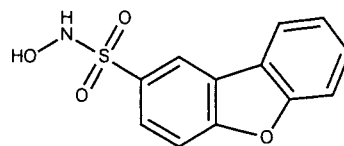
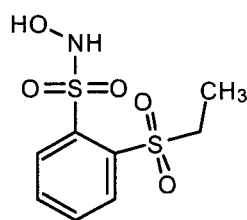
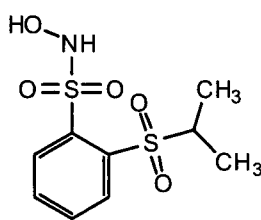
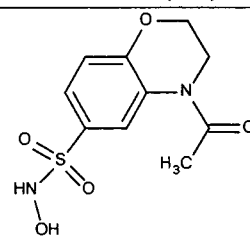
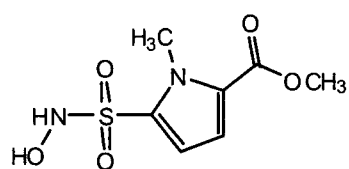
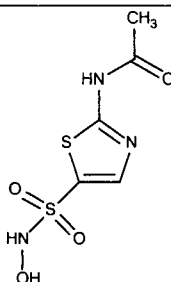
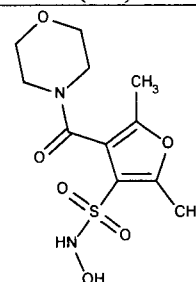
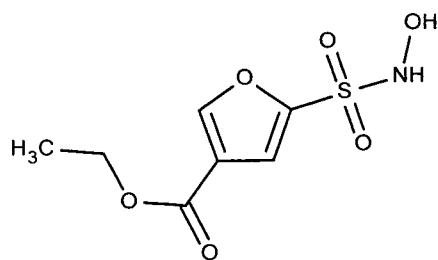


圖 4

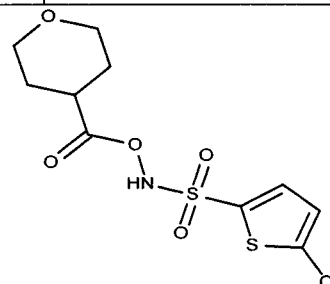
胺(66)



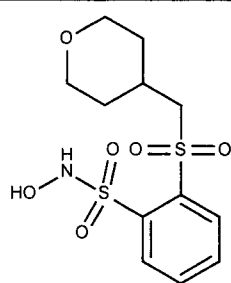
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯(69)

N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺
酰胺(70)N-羟基-8-氧雜三環[7.4.0.0]
十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-
磺酰胺(71)2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-
磺酰胺(72)N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-
1-磺酰胺(73)4-乙磺基-N-羟基-3,4-二氢-
2H-1,4-苯并噁唞-6-磺酰胺
(74)5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-
1H-吡咯-2-甲酸甲酯(75)N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑
-2-基]乙磺胺(76)N-羟基-2,5-二甲基-4-(嗎啉-4-
羰基)呋喃-3-磺酰胺(77)

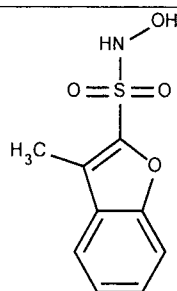
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯(78)



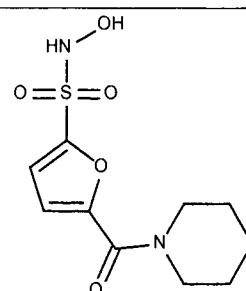
5-氯噻吩-2-磺酰胺基噁烷-4-甲酸酯(79)



N-羥基-2-(噁烷-4-基甲磺醯基)苯-1-磺醯胺(80)



N-羥基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺醯胺(81)



N-羥基-5-(六氫吡啶-1-羰基)呋喃-2-磺醯胺(82)

表2.具有期望半衰期之其他*N*-羥基磺醯胺予體

<i>N</i>-羥基呋喃-2-磺醯胺 (83)	<i>N</i>-羥基-5-甲基噻吩-2-磺醯胺(84)	<i>N</i>-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(85)
5-氯-<i>N</i>-羥基噻吩-2-磺醯胺(86)	3-氯-4-氟-<i>N</i>-羥基苯-1-磺醯胺(87)	1-<i>N</i>,3-<i>N</i>-二羥基苯-1,3-二磺醯胺(88)
3-溴-<i>N</i>-羥基苯-1-磺醯胺(89)	5-氟-<i>N</i>-羥基-2-甲基苯-1-磺醯胺(90)	<i>N</i>-羥基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(91)