



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108368038 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680072191.X

(22)申请日 2016.10.18

(30)优先权数据

62/243,267 2015.10.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/057478 2016.10.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/070084 EN 2017.04.27

(71)申请人 卡尔迪奥克斯尔制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

申请人 约翰斯霍普金斯大学

(72)发明人 V·J·卡利什 L·M·弗罗斯特

F·A·布朗菲尔德

J·P·托斯卡纳 S·M·考特尼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07C 311/00(2006.01)

C07D 213/71(2006.01)

C07D 309/10(2006.01)

C07D 317/40(2006.01)

C07D 317/54(2006.01)

C07D 231/12(2006.01)

C07D 333/34(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 241/24(2006.01)

C07D 261/08(2006.01)

C07D 271/12(2006.01)

C07D 295/26(2006.01)

C07D 213/30(2006.01)

C07D 307/52(2006.01)

权利要求书11页 说明书72页

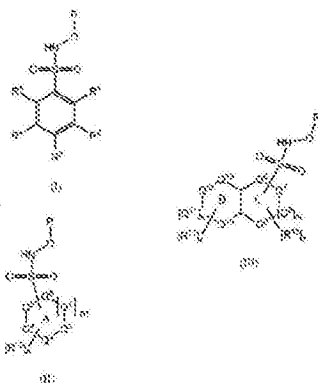
(54)发明名称

作为硝酰基供体的N-羟基磺酰胺衍生物

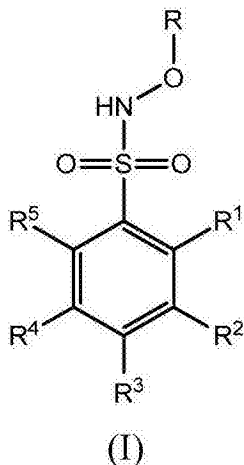
(57)摘要

本申请公开的主题提供了N-羟基磺酰胺衍生物化合物、包含所述化合物的药物组合物、包含所述化合物的试剂盒以及使用所述化合物或药物组合物的方法。具体地,本申请公开的主题提供了使用所述化合物或药物组合物治疗心力

衰竭的方法。



1. 式 (I) 化合物或其药用盐:



其中:

R^1 为 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基;

R^2 为 H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基;

R^3 为 H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或 NR^6R^7 , 其中

R^6 和 R^7 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有 (5-或 6-元) 杂芳基;

R^4 为 H、COOH 或 $CONR^8OR^9$, 其中

R^8 和 R^9 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有苯基;

R^5 为 H; 且

R 为 (C_1-C_6) 烷基、(5-或 6-元) 杂环烷基、 (C_5-C_7) 环烷基或 $C(=O)$ (5-或 6-元) 杂芳基, 其中所述烷基为未取代的或取代有选自以下的取代基: 苯基、(5-或 6-元) 杂环烷基、(5-或 6-元) 杂环烯基、(5-或 6-元) 杂芳基或 $O(=C)$ (C_1-C_6) 烷基,

其中所述苯基为未取代的或取代有 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基: 卤素、OH、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、全卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 SO_2 - (5-或 6-元) 杂环烷基、(5-或 6-元) 杂芳基、 $OC(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $NHC(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、N (C_1-C_6) 烷基- $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)NH$ (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)N$ -二 (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)NH$ (C_1-C_6) 烷氧基、 $C(=O)N$ -二 (C_1-C_6) 烷氧基、N- (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基、N,N-二 (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基、N- (C_1-C_6) 烷氧基氨基磺酰基和 N,N-二 (C_1-C_6) 烷氧基氨基磺酰基;

其中所述苯基任选稠合于 (5-或 6-元) 杂环烷基或 (5-或 6-元) 杂芳基; 且

其中所述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基为未取代的或取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: 氧代、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基和全卤代 (C_1-C_6) 烷基,

条件是:

(1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的至少一个不为 H;

(2) 当 R^1 为卤素且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H 时, 则 R 不为未取代的苄基、乙基、环戊基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或四氢-2H-吡喃基;

(3) 当 R^1 为甲基且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时,则R不为异丁基、环戊基、未取代的苄基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或吡咯烷基;

(4) 当 R^1 为甲基或乙基且 R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时,则R不为环戊基、乙基或异丁基;

(5) 当 R^1 为卤素, R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;

(6) 当 R^3 为 SO_2CH_3 且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;

(7) 当 R^2 为三氟甲基, R^1 为H或甲基且 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;且

(8) 当 R^3 为 NH_2 且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时,则R不为2-丙基。

2. 权利要求1的化合物,其中 R^1 为H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。

3. 权利要求2的化合物,其中 R^1 为H、卤素、甲基或甲基磺酰基。

4. 权利要求1的化合物,其中 R^1 为H。

5. 权利要求1的化合物,其中 R^1 为卤素。

6. 权利要求5的化合物,其中 R^1 为F、Cl或Br。

7. 权利要求5的化合物,其中 R^1 为Cl或Br。

8. 权利要求5的化合物,其中 R^1 为Cl。

9. 权利要求5的化合物,其中 R^1 为Br。

10. 权利要求1的化合物,其中 R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基。

11. 权利要求10的化合物,其中 R^2 为H、甲基磺酰基或全卤代甲基。

12. 权利要求10的化合物,其中 R^2 为H、甲基磺酰基或全氟甲基。

13. 权利要求1的化合物,其中 R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或 NR^6R^7 。

14. 权利要求13的化合物,其中 R^3 为H、甲基磺酰基或 NHR^7 ,其中 R^7 为 (C_1-C_6) 烷基,其中所述烷基为未取代的或取代有(5-或6-元)杂芳基。

15. 权利要求14的化合物,其中 R^7 为取代有(5-或6-元)杂芳基的 (C_1-C_6) 烷基。

16. 权利要求15的化合物,其中 R^7 为取代有(5-或6-元)杂芳基的 (C_1) 烷基。

17. 权利要求16的化合物,其中 R^7 为取代有(5-元)杂芳基的 (C_1) 烷基。

18. 权利要求17的化合物,其中 R^7 为取代有呋喃基的 (C_1) 烷基。

19. 权利要求14的化合物,其中 R^3 为H。

20. 权利要求14的化合物,其中 R^3 为甲基磺酰基。

21. 权利要求14的化合物,其中 R^3 为 NHR^7 ,其中 R^7 为取代有呋喃基的 (C_1) 烷基。

22. 权利要求1的化合物,其中 R^4 为H、COOH或 $CONR^8OR^9$,其中 R^8 为H且 R^9 为 (C_1-C_6) 烷基,其中所述烷基为未取代的或取代有苯基。

23. 权利要求22的化合物,其中 R^9 为取代有苯基的 (C_1-C_6) 烷基。

24. 权利要求23的化合物,其中 R^9 为取代有苯基的 (C_1) 烷基。

25. 权利要求22的化合物,其中 R^4 为H。

26. 权利要求22的化合物,其中 R^4 为COOH。

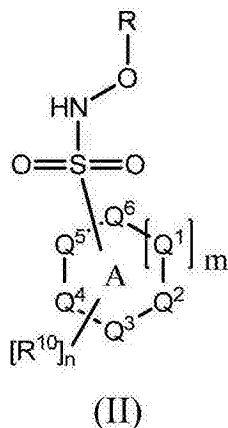
27. 权利要求22的化合物,其中 R^4 为 $CONHOR^9$,其中 R^9 为取代有苯基的 (C_1) 烷基。

28. 权利要求1的化合物,其中R为未取代的 (C_1-C_6) 烷基。

29. 权利要求28的化合物,其中R为甲基、乙基、丙基或丁基。

30. 权利要求1的化合物,其中R为取代有苯基的(C₁-C₆)烷基。
31. 权利要求30的化合物,其中R为取代有苯基的(C₁-C₃)烷基。
32. 权利要求30或31的化合物,其中所述苯基为未取代的。
33. 权利要求30或31的化合物,其中所述苯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、OH、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、全卤代(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、SO₂-(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、OC(=O)(C₁-C₆)烷基、NHC(=O)(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基-C(=O)(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷氧基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷氧基、N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N,N-二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基和N,N-二(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基;且其中所述苯基任选稠合于(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂芳基。
34. 权利要求33的化合物,其中所述苯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:OC(=O)CH₃、OH、CF₃、F、Cl、Br、甲基、丙基、丁基、甲氧基、SO₂-吗啉、全氟甲氧基、甲基磺酰基、CON(CH₂CH₂OCH₃)₂、1H-吡唑-1-基、NHCOCH₃、SO₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂。
35. 权利要求1的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂环烯基的(C₁-C₆)烷基。
36. 权利要求35的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂环烯基的(C₁)烷基。
37. 权利要求36的化合物,其中R为取代有(5-元)杂环烷基或(5-元)杂环烯基的(C₁)烷基。
38. 权利要求36的化合物,其中R为取代有(6-元)杂环烷基或(6-元)杂环烯基的(C₁)烷基。
39. 权利要求35的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的。
40. 权利要求35的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:氧代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基和全卤代(C₁-C₆)烷基。
41. 权利要求35或40的化合物,其中R为取代有2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基的(C₁)烷基。
42. 权利要求41的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有氧代和甲基。
43. 权利要求1的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂芳基的(C₁-C₆)烷基。
44. 权利要求43的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂芳基的(C₁)烷基。
45. 权利要求44的化合物,其中所述杂芳基选自吡啶基、噁唑基和呋喃基。
46. 权利要求44或45的化合物,其中所述杂芳基为未取代的。
47. 权利要求44或45的化合物,其中所述杂芳基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基和全卤代(C₁-C₆)烷基。
48. 权利要求1的化合物,其中R为取代有O(C=O)(C₁-C₆)烷基的(C₁-C₆)烷基。
49. 权利要求48的化合物,其中R为取代有O(C=O)(C₁-C₆)烷基的(C₁-C₂)烷基。
50. 权利要求49的化合物,其中R为取代有O(C=O)(C₁-C₄)烷基的(C₁-C₂)烷基。
51. 权利要求1的化合物,其中R为(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂环烯基。
52. 权利要求1的化合物,其中R为(C₅-C₇)环烷基。

53. 权利要求1的化合物,其中R为C(=O) (5-或6-元) 杂芳基。
 54. 权利要求1的化合物,其中R为C(=O) (5-元) 杂芳基。
 55. 权利要求1的化合物,其中R为C(=O) (6-元) 杂芳基。
 56. 权利要求1的化合物,其中所述 (6-元) 杂芳基为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。
 57. 权利要求1的化合物,其中所述 (6-元) 杂芳基为吡嗪基。
 58. 式 (II) 化合物或其药用盐:



其中:

环A为含有独立选自C、CH、CH₂、N、NH和S的Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶的杂环或杂芳环,条件是Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶中的至少一个为N、NH或S,其中所述N任选被氧化;

R¹⁰为(C₁-C₆) 烷基、卤素、C(=O)-(5-或6-元) 杂环烷基、C(=O)NH-(C₁-C₆) 烷基或C(=O)N-二(C₁-C₆) 烷基;

R为(C₁-C₆) 烷基,其中所述烷基为未取代的或取代有苯基;

n为0-1的整数;且

m为0-1的整数;

条件是:

(vi) 当环A为3-吡啶基、吡咯烷基、氮杂萘基、哌啶基、吗啉基或噻吩基时,则n不为0;

(vii) 当环A为哌嗪基且n为0时,则R不为烷基;

(viii) 当环A为哌啶基时,则R¹⁰不为甲基;

(ix) 当环A为2-吡啶基或3-吡啶基时,则R¹⁰不为卤素;且

(x) 当环A为噻吩基时,则R¹⁰不为甲基、乙基或卤素。

59. 权利要求58的化合物,其中m为0。

60. 权利要求58的化合物,其中m为1。

61. 权利要求58的化合物,其中环A为哌嗪基、噻吩基、哌啶基或吡啶鎓。

62. 权利要求58的化合物,其中n为0。

63. 权利要求58的化合物,其中n为1。

64. 权利要求61的化合物,其中R¹⁰为(C₁-C₆) 烷基。

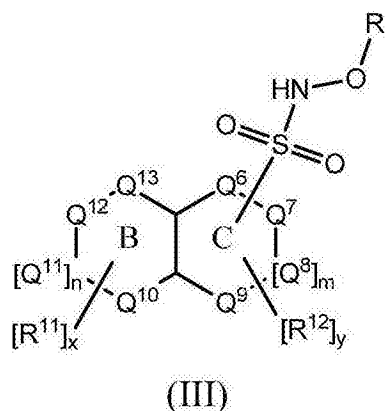
65. 权利要求64的化合物,其中R¹⁰为甲基或乙基。

66. 权利要求64的化合物,其中R¹⁰为甲基。

67. 权利要求61的化合物,其中R¹⁰为卤素。

68. 权利要求67的化合物,其中R¹⁰为氟或氯。

69. 权利要求67的化合物,其中 R^{10} 为氯。
70. 权利要求61的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)-(5\text{-或}6\text{-元})$ 杂环烷基。
71. 权利要求70的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)-(6\text{-元})$ 杂环烷基。
72. 权利要求71的化合物,其中所述杂环烷基为吗啉基。
73. 权利要求61的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
74. 权利要求73的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_1-C_3)$ 烷基。
75. 权利要求74的化合物,其中所述烷基为丙基。
76. 权利要求58的化合物,其中 n 为1且环A为哌嗪基或噻吩基。
77. 权利要求76的化合物,其中环A为哌嗪基。
78. 权利要求76的化合物,其中环A为噻吩基。
79. 权利要求76-78中任一项的化合物,其中 R^{10} 为 (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)-(5\text{-或}6\text{-元})$ 杂环烷基或 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
80. 权利要求79的化合物,其中 R^{10} 为 (C_1-C_6) 烷基。
81. 权利要求80的化合物,其中 R^{10} 为甲基。
82. 权利要求79的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)-(5\text{-或}6\text{-元})$ 杂环烷基或 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
83. 权利要求79的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)-(6\text{-元})$ 杂环烷基或 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
84. 权利要求83的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)-(6\text{-元})$ 杂环烷基。
85. 权利要求84的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)$ -吗啉基。
86. 权利要求83的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
87. 权利要求86的化合物,其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_3)$ 烷基。
88. 权利要求77、79、80或81中任一项的化合物,其中R为苄基。
89. 权利要求78、79或82-85中任一项的化合物,其中R为苄基。
90. 权利要求78、79或82-85中任一项的化合物,其中R为甲基。
91. 权利要求78、79、83、86或87中任一项的化合物,其中R为甲基。
92. 权利要求78、79、83、86或87中任一项的化合物,其中R为苄基。
93. 权利要求58的化合物,其中 n 为0且环A为吡啶基或吡啶鎓。
94. 权利要求93的化合物,其中R为苄基或甲基。
95. 权利要求93的化合物,其中R为苄基。
96. 权利要求93的化合物,其中R为甲基。
97. 式(III)化合物或其药用盐:



其中：

环B为含有 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 的杂芳环或芳环，其中 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 独立选自C、CH、O、N、NH和S；

环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 独立选自C、CH、O、N、NH和S，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为O、N、NH或S；

R^{11} 和 R^{12} 独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素；

m 和 n 独立选自0-1；

x 为选自0-4的整数；

y 为选自0-3的整数；且

R 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_5-C_7) 环烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基或(5-或6-元)杂芳基；

其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基；

其中所述杂环烷基和杂环烯基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基：氧代和 (C_1-C_6) 烷基；且

其中所述杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个选自以下的取代基： (C_1-C_6) 烷基。

98. 权利要求97的化合物，其中环B为芳环。

99. 权利要求98的化合物，其中 x 为0或1。

100. 权利要求99的化合物，其中 x 为0。

101. 权利要求97-100中任一项的化合物，其中环C为杂芳环，其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的一个为O、NH或S。

102. 权利要求101的化合物，其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的一个为O。

103. 权利要求97的化合物，其中 y 为0或1。

104. 权利要求103的化合物，其中 y 为0。

105. 权利要求97的化合物，其中 R 为 (C_1-C_6) 烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基或(5-或6-元)杂芳基。

106. 权利要求97的化合物，其中 R 为未取代的 (C_1-C_6) 烷基。

107. 权利要求106的化合物，其中 R 为未取代的 (C_1-C_4) 烷基。

108. 权利要求107的化合物，其中 R 为甲基或乙基。

109. 权利要求107的化合物，其中 R 为甲基。

110. 权利要求97的化合物,其中R为(C₁-C₆)烷基,其中所述烷基取代有苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基或(5-或6-元)杂芳基。

111. 权利要求97的化合物,其中R为取代有苯基的(C₁-C₆)烷基。

112. 权利要求111的化合物,其中R为(C₁-C₄)烷基。

113. 权利要求112的化合物,其中R为甲基。

114. 权利要求97的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂环烯基的(C₁-C₆)烷基。

115. 权利要求114的化合物,其中R为(C₁-C₄)烷基。

116. 权利要求114的化合物,其中R为甲基。

117. 权利要求114-116中任一项的化合物,其中所述杂环烯基为5-元杂环烯基。

118. 权利要求114-116中任一项的化合物,其中所述杂环烯基为6-元杂环烯基。

119. 权利要求117的化合物,其中所述5-元杂环烯基为1,3-二氧杂环戊烯基。

120. 权利要求97的化合物,其中R为取代有(5-或6-元)杂芳基的(C₁-C₆)烷基。

121. 权利要求120的化合物,其中R为(C₁-C₄)烷基。

122. 权利要求120的化合物,其中R为甲基。

123. 权利要求120-122中任一项的化合物,其中所述杂芳基为5-元杂芳基。

124. 权利要求123的化合物,其中所述5-元杂芳基为噁唑基。

125. 权利要求120-122中任一项的化合物,其中所述杂芳基为6-元杂芳基。

126. 权利要求125的化合物,其中所述6-元杂芳基为吡啶基。

127. 权利要求97的化合物,其中R为(C₅-C₇)环烷基。

128. 权利要求127的化合物,其中R为环戊基。

129. 权利要求111-113中任一项的化合物,其中所述苯基为未取代的。

130. 权利要求111-113中任一项的化合物,其中所述苯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基。

131. 权利要求130的化合物,其中所述苯基取代有选自以下的取代基:F、Cl、甲氧基或丙基。

132. 权利要求114-116中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的。

133. 权利要求114-116中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有1或2个独立选自以下的取代基:氧代和(C₁-C₆)烷基。

134. 权利要求114-116中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有1或2个独立选自以下的取代基:氧代和甲基。

135. 权利要求120-122中任一项的化合物,其中所述杂芳基为未取代的。

136. 权利要求120-122中任一项的化合物,其中所述杂芳基取代有1或2个选自以下的取代基:(C₁-C₆)烷基。

137. 权利要求136的化合物,其中所述取代基为甲基。

138. 化合物,其选自:

N-(苄基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

2-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺;

乙酸4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]苯基酯;

N-[(4-羟基苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2,2-二甲基丙酸2-(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)乙基酯;
2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
N-[(4-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[(3-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[(4-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(4-甲基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲基-N-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[4-(吗啉-4-磺酰基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(2-苯基乙氧基)苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(1-苯基乙氧基)苯-1-磺酰胺;
N-[(4-氟苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[3-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
N-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(4-甲磺酰基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(2-甲基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(氧杂环己-2-基氧基)苯-1-磺酰胺;
N-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
N-[(3-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(丙-2-基氧基)苯-1-磺酰胺;
N-乙氧基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-(叔丁氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;
N-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

N-(苄基氧基)-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[(2-苯基丙-2-基)氧基]苯-1-磺酰胺;
N-[(3,5-二溴-2-羟基苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酸;
N-(苄基氧基)-5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酰胺;
3-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-{[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-{[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
N-(环戊基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-(环戊基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[(4-叔丁基苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰胺;
N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]苯基]乙酰胺;
N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
N-[(2-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
3-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯-1-磺酰胺;和
吡嗪-2-羧酸2-甲磺酰基苯磺酰氨基酯;
或其药用盐。

139. 化合物, 其为:

2-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
或其药用盐。

140. 化合物, 其为:

3-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
或其药用盐。

141. 化合物, 其选自:

N-(苄基氧基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺;
N-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-3-氯噻吩-2-磺酰胺;
3-氯-N-甲氧基噻吩-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)吡啶-2-磺酰胺;
4-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
4-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
2-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎓-1-醇;

5-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
3-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎓-1-醇;和
3-(甲氧基氨磺酰基)吡啶-1-鎓-1-醇;
或其药用盐。

142. 化合物, 其为

N-(苄基氧基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺;
N-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-3-氯噻吩-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)吡啶-2-磺酰胺;
4-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
4-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
2-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎓-1-醇;
5-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;和
5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺;
或其药用盐。

143. 化合物, 其选自:

N-[(4-氟苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(4-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(2-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(吡啶-2-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(环戊基氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N,6-二甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(苄基氧基)-6-氯-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
6-氯-N-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(吡啶-3-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
或其药用盐。

144. 化合物, 其为:

N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;或
其药用盐。

145. 药物组合物,其包含权利要求1-144中任一项的化合物和至少一种药用赋形剂。
146. 治疗心血管疾病的方法,包括对此需要的患者给予有效量的权利要求1-144中任一项的化合物。
147. 权利要求146的方法,其中所述心血管疾病为心力衰竭。
148. 权利要求146的方法,其中所述心血管疾病为急性失代偿性心力衰竭。
149. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物在制备用于治疗心血管疾病的药物中的用途。
150. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。
151. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物在制备用于治疗急性失代偿性心力衰竭的药物中的用途。
152. 权利要求149-151中任一项的用途,其中所述化合物或药物组合物口服给药。
153. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物,用于治疗心血管疾病。
154. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物,用于治疗心力衰竭。
155. 权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物,用于治疗急性失代偿性心力衰竭。
156. 用于治疗和/或预防对硝酰基疗法应答的疾病或病症的试剂盒,其包含权利要求1-144中任一项的化合物或权利要求145的药物组合物;和试剂盒的使用说明书。
157. 权利要求156的试剂盒,其中所述疾病或病症选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、癌性疾病和肺动脉高压。
158. 权利要求157的试剂盒,其中所述心血管疾病为心力衰竭。

作为硝酰基供体的N-羟基磺酰胺衍生物

1. 背景技术

[0001] 硝酰基 (HNO) 已显示在心脏衰竭的体外及体内模型中具有正性心血管效应。然而, 在生理学 pH, 硝酰基二聚化成次硝酸, 其随后脱水为氧化亚氮。由于该亚稳性, 通常由供体化合物原位生成用于治疗用途的硝酰基。已描述了各种能够供给硝酰基的化合物且提出将其用于治疗已知或疑似对硝酰基应答的病症。例如参见美国专利 6,936,639、7,696,373、8,030,356、8,268,890、8,227,639 和 8,318,705、美国预授权公开 2009/0281067、2009/0298795、2011/0136827 和 2011/0144067、PCT 国际公开 WO 2013/059194 以及 Paolucci et al., Pharmacol. Therapeutics 113:442-458 (2007)。尽管披露这些参考文献中的化合物能够供给硝酰基, 但其具有不同的各种物理化学性质, 且仍需鉴别所具有的物理化学性质最适于经由特定给药途径治疗特定临床病症的硝酰基供体。

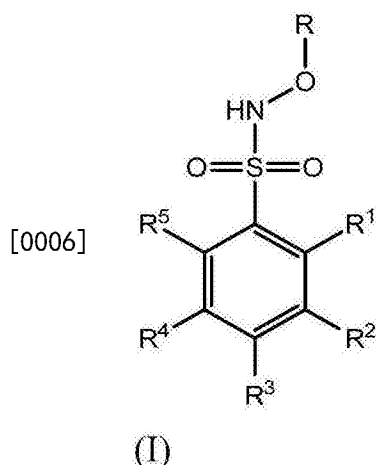
[0002] 因此, 需要提供用于治疗心力衰竭的供给硝酰基的化合物及组合物。

[0003] 本申请第 1 部分中的任一参考文献的引用不应解释为承认该参考文献是本申请的现有技术。

2. 发明内容

[0004] 本发明涉及 N-羟基磺酰胺衍生物化合物、包含所述化合物的药物组合物、包含所述化合物的试剂盒以及使用所述化合物或药物组合物的方法。

[0005] 在具体的实施方案中, 本发明的 N-羟基磺酰胺衍生物化合物为式 (I) 化合物或其药用盐:



[0007] 其中:

[0008] R^1 为 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基;

[0009] R^2 为 H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基;

[0010] R^3 为 H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或 NR^6R^7 , 其中

[0011] R^6 和 R^7 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有 (5-或 6-元)

杂芳基；

[0012] R^4 为H、COOH或CONR⁸OR⁹，其中

[0013] R^8 和 R^9 独立选自H和(C₁-C₆)烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基；

[0014] R^5 为H；且

[0015] R为(C₁-C₆)烷基、(5-或6-元)杂环烷基、(C₅-C₇)环烷基或C(=O)(5-或6-元)杂芳基，其中所述烷基为未取代的或取代有选自以下的取代基：苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基、(5-或6-元)杂芳基或O(C=O)(C₁-C₆)烷基，

[0016] 其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基：卤素、OH、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、全卤代(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、SO₂-(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、OC(=O)(C₁-C₆)烷基、NHC(=O)(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基-C(=O)(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷氧基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷氧基、N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N,N-二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基和N,N-二(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基；

[0017] 其中所述苯基任选稠合于(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂芳基；且

[0018] 其中所述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基：氧代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基和全卤代(C₁-C₆)烷基，

[0019] 条件是：

[0020] (1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的至少一个不为H；

[0021] (2) 当 R^1 为卤素且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为未取代的苄基、乙基、环戊基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或四氢-2H-吡喃基；

[0022] (3) 当 R^1 为甲基且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为异丁基、环戊基、未取代的苄基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或吡咯烷基；

[0023] (4) 当 R^1 为甲基或乙基且 R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时，则R不为环戊基、乙基或异丁基；

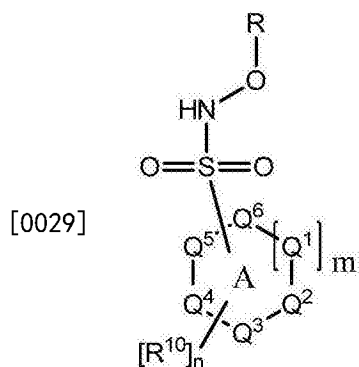
[0024] (5) 当 R^1 为卤素， R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；

[0025] (6) 当 R^3 为SO₂CH₃且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；

[0026] (7) 当 R^2 为三氟甲基， R^1 为H或甲基且 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；且

[0027] (8) 当 R^3 为NH₂且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为2-丙基。

[0028] 在另一具体实施方案中，本发明的N-羟基磺酰胺衍生物化合物为式(II)化合物或其药用盐：



(II)

[0030] 其中：

[0031] 环A为含有独立选自C、CH、CH₂、N、NH和S的Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶的杂环或杂芳环，条件是Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶中的至少一个为N、NH或S，其中所述N任选被氧化；

[0032] R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、卤素、C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基、C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基或C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基；

[0033] R为(C₁-C₆)烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基；

[0034] n为0-1的整数；且

[0035] m为0-1的整数；

[0036] 条件是：

[0037] (1) 当环A为3-吡啶基、吡咯烷基、氮杂萘基、哌啶基、吗啉基或噻吩基时，则n不为0；

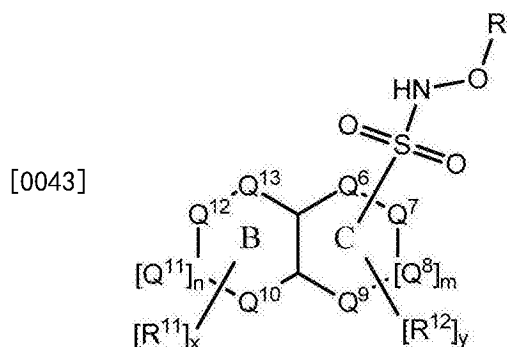
[0038] (2) 当环A为哌嗪基且n为0时，则R不为烷基；

[0039] (3) 当环A为哌啶基时，则R¹⁰不为甲基；

[0040] (4) 当环A为2-吡啶基或3-吡啶基时，则R¹⁰不为卤素；且

[0041] (5) 当环A为噻吩基时，则R¹⁰不为甲基、乙基或卤素。

[0042] 在另一具体实施方案中，本发明的N-羟基磺酰胺衍生物化合物为式(III)化合物或其药用盐：



(III)

[0045] 其中：

[0046] 环B为含有Q¹⁰、Q¹¹、Q¹²和Q¹³的杂芳环或芳环，其中Q¹⁰、Q¹¹、Q¹²和Q¹³独立选自C、CH、O、N、NH和S；

[0047] 环C为含有Q⁶、Q⁷、Q⁸和Q⁹的杂芳环，其中Q⁶、Q⁷、Q⁸和Q⁹独立选自C、CH、O、N、NH和S，条

件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为O、N、NH或S；

[0048] R^{11} 和 R^{12} 独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素；

[0049] m和n独立选自0-1；

[0050] x为选自0-4的整数；

[0051] y为选自0-3的整数；且

[0052] R为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_5-C_7) 环烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或6-元) 杂环烷基、(5-或6-元) 杂环烯基或(5-或6-元) 杂芳基；

[0053] 其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基；

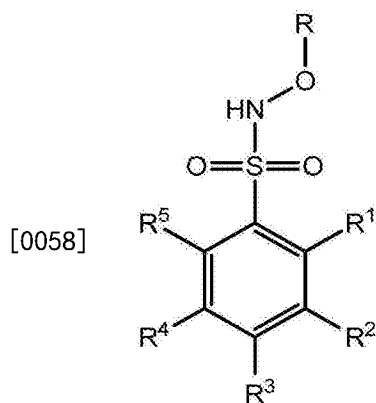
[0054] 其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基：氧代和 (C_1-C_6) 烷基；且

[0055] 其中所述杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个选自以下的取代基： (C_1-C_6) 烷基。

3. 具体实施方式

[0056] 本发明包括以下：

[0057] (1) 式(I) 化合物或其药用盐：



(I)

[0059] 其中：

[0060] R^1 为H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基；

[0061] R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基；

[0062] R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或 NR^6R^7 ，其中

[0063] R^6 和 R^7 独立选自H和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有(5-或6-元) 杂芳基；

[0064] R^4 为H、COOH或 $CONR^8OR^9$ ，其中

[0065] R^8 和 R^9 独立选自H和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基；

[0066] R^5 为H；且

[0067] R为 (C_1-C_6) 烷基、(5-或6-元) 杂环烷基、 (C_5-C_7) 环烷基或C(=O) (5-或6-元) 杂芳基，其中所述烷基为未取代的或取代有选自以下的取代基：苯基、(5-或6-元) 杂环烷基、(5-

或6-元)杂环烯基、(5-或6-元)杂芳基或O(C=O)(C₁-C₆)烷基,

[0068] 其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基:卤素、OH、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、全卤代(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、SO₂-(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、OC(=O)(C₁-C₆)烷基、NHC(=O)(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基-C(=O)(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基、C(=O)NH(C₁-C₆)烷氧基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷氧基、N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N,N-二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基和N,N-二(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基;

[0069] 其中所述苯基任选稠合于(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂芳基;且

[0070] 其中所述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:氧代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基和全卤代(C₁-C₆)烷基,

[0071] 条件是:

[0072] (i) R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的至少一个不为H;

[0073] (ii) 当R¹为卤素且R²、R³、R⁴和R⁵各自为H时,则R不为未取代的苄基、乙基、环戊基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或四氢-2H-吡喃基;

[0074] (iii) 当R¹为甲基且R²、R³、R⁴和R⁵各自为H时,则R不为异丁基、环戊基、未取代的苄基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或吡咯烷基;

[0075] (iv) 当R¹为甲基或乙基且R²、R³和R⁵各自为H且R⁴为COOH时,则R不为环戊基、乙基或异丁基;

[0076] (v) 当R¹为卤素,R²、R³和R⁵各自为H且R⁴为COOH时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;

[0077] (vi) 当R³为SO₂CH₃且R¹、R²、R⁴和R⁵各自为H时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;

[0078] (vii) 当R²为三氟甲基,R¹为H或甲基且R³、R⁴和R⁵各自为H时,则R不为乙基、异丁基或环戊基;且

[0079] (viii) 当R³为NH₂且R¹、R²、R⁴和R⁵各自为H时,则R不为2-丙基。

[0080] (2) 上述(1)的化合物,其中R¹为H、卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷基磺酰基。

[0081] (3) 上述(2)的化合物,其中R¹为H、卤素、甲基或甲基磺酰基。

[0082] (4) 上述(1)的化合物,其中R¹为H。

[0083] (5) 上述(1)的化合物,其中R¹为卤素。

[0084] (6) 上述(5)的化合物,其中R¹为F、Cl或Br。

[0085] (7) 上述(5)的化合物,其中R¹为Cl或Br。

[0086] (8) 上述(5)的化合物,其中R¹为Cl。

[0087] (9) 上述(5)的化合物,其中R¹为Br。

[0088] (10) 上述(1)至(9)中任一项的化合物,其中R²为H、(C₁-C₆)烷基磺酰基或全卤代(C₁-C₆)烷基。

[0089] (11) 上述(10)的化合物,其中R²为H、甲基磺酰基或全卤代甲基。

[0090] (12) 上述(10)的化合物,其中R²为H、甲基磺酰基或全氟甲基。

[0091] (13) 上述(1)至(12)中任一项的化合物,其中R³为H、(C₁-C₆)烷基磺酰基或NR⁶R⁷。

[0092] (14) 上述(13)的化合物,其中R³为H、甲基磺酰基或NHR⁷,其中R⁷为(C₁-C₆)烷基,其中所述烷基为未取代的或取代有(5-或6-元)杂芳基。

- [0093] (15) 上述 (14) 的化合物, 其中 R^7 为取代有 (5-或6-元) 杂芳基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0094] (16) 上述 (15) 的化合物, 其中 R^7 为取代有 (5-或6-元) 杂芳基的 (C₁) 烷基。
- [0095] (17) 上述 (16) 的化合物, 其中 R^7 为取代有 (5-元) 杂芳基的 (C₁) 烷基。
- [0096] (18) 上述 (17) 的化合物, 其中 R^7 为取代有呋喃基的 (C₁) 烷基。
- [0097] (19) 上述 (14) 的化合物, 其中 R^3 为 H。
- [0098] (20) 上述 (14) 的化合物, 其中 R^3 为甲基磺酰基。
- [0099] (21) 上述 (14) 的化合物, 其中 R^3 为 NHR^7 , 其中 R^7 为取代有呋喃基的 (C₁) 烷基。
- [0100] (22) 上述 (1) 至 (21) 中任一项的化合物, 其中 R^4 为 H、COOH 或 $CONR^8OR^9$, 其中 R^8 为 H 且 R^9 为 (C₁-C₆) 烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有苯基。
- [0101] (23) 上述 (22) 的化合物, 其中 R^9 为取代有苯基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0102] (24) 上述 (23) 的化合物, 其中 R^9 为取代有苯基的 (C₁) 烷基。
- [0103] (25) 上述 (22) 的化合物, 其中 R^4 为 H。
- [0104] (26) 上述 (22) 的化合物, 其中 R^4 为 COOH。
- [0105] (27) 上述 (22) 的化合物, 其中 R^4 为 $CONHOR^9$, 其中 R^9 为取代有苯基的 (C₁) 烷基。
- [0106] (28) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为未取代的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0107] (29) 上述 (28) 的化合物, 其中 R 为甲基、乙基、丙基或丁基。
- [0108] (30) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有苯基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0109] (31) 上述 (30) 的化合物, 其中 R 为取代有苯基的 (C₁-C₃) 烷基。
- [0110] (32) 上述 (30) 或 (31) 的化合物, 其中所述苯基为未取代的。
- [0111] (33) 上述 (30) 或 (31) 的化合物, 其中所述苯基取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: 卤素、OH、(C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、全卤代 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、全卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、SO₂-(5-或6-元) 杂环烷基、(5-或6-元) 杂芳基、OC(=O) (C₁-C₆) 烷基、NHC(=O) (C₁-C₆) 烷基、N(C₁-C₆) 烷基-C(=O) (C₁-C₆) 烷基、C(=O) NH(C₁-C₆) 烷基、C(=O) N-二 (C₁-C₆) 烷基、C(=O) NH(C₁-C₆) 烷氧基、C(=O) N-二 (C₁-C₆) 烷氧基、N-(C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基、N,N-二 (C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₆) 烷氧基氨基磺酰基和 N,N-二 (C₁-C₆) 烷氧基氨基磺酰基; 且其中所述苯基任选稠合于 (5-或6-元) 杂环烷基或 (5-或6-元) 杂芳基。
- [0112] (34) 上述 (33) 的化合物, 其中所述苯基取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: OC(=O) CH₃、OH、CF₃、F、Cl、Br、甲基、丙基、丁基、甲氧基、SO₂-吗啉、全氟甲氧基、甲基磺酰基、CON(CH₂CH₂OCH₃)₂、1H-吡啶-1-基、NHCOCH₃、SO₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂。
- [0113] (35) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或6-元) 杂环烷基或 (5-或6-元) 杂环烯基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0114] (36) 上述 (35) 的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或6-元) 杂环烷基或 (5-或6-元) 杂环烯基的 (C₁) 烷基。
- [0115] (37) 上述 (36) 的化合物, 其中 R 为取代有 (5-元) 杂环烷基或 (5-元) 杂环烯基的 (C₁) 烷基。
- [0116] (38) 上述 (36) 的化合物, 其中 R 为取代有 (6-元) 杂环烷基或 (6-元) 杂环烯基的 (C₁) 烷基。
- [0117] (39) 上述 (35) 的化合物, 其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的。

[0118] (40) 上述 (35) 的化合物, 其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: 氧代、(C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基和全卤代 (C₁-C₆) 烷基。

[0119] (41) 上述 (35) 或 (40) 的化合物, 其中 R 为取代有 2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基的 (C₁) 烷基。

[0120] (42) 上述 (41) 的化合物, 其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有氧代和甲基。

[0121] (43) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或 6-元) 杂芳基的 (C₁-C₆) 烷基。

[0122] (44) 上述 (43) 的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或 6-元) 杂芳基的 (C₁) 烷基。

[0123] (45) 上述 (44) 的化合物, 其中所述杂芳基选自吡啶基、噁唑基和呋喃基。

[0124] (46) 上述 (44) 或 (45) 的化合物, 其中所述杂芳基为未取代的。

[0125] (47) 上述 (44) 或 (45) 的化合物, 其中所述杂芳基取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: (C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基和全卤代 (C₁-C₆) 烷基。

[0126] (48) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有 0 (C=O) (C₁-C₆) 烷基的 (C₁-C₆) 烷基。

[0127] (49) 上述 (48) 的化合物, 其中 R 为取代有 0 (C=O) (C₁-C₆) 烷基的 (C₁-C₂) 烷基。

[0128] (50) 上述 (49) 的化合物, 其中 R 为取代有 0 (C=O) (C₁-C₄) 烷基的 (C₁-C₂) 烷基。

[0129] (51) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为 (5-或 6-元) 杂环烷基或 (5-或 6-元) 杂环烯基。

[0130] (52) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为 (C₅-C₇) 环烷基。

[0131] (53) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为 C(=O) (5-或 6-元) 杂芳基。

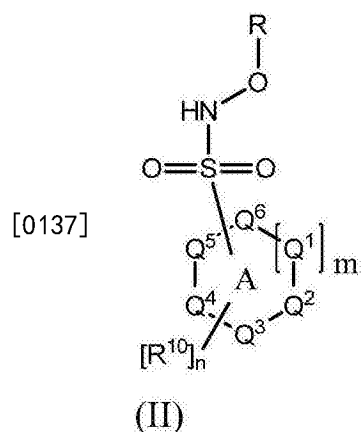
[0132] (54) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为 C(=O) (5-元) 杂芳基。

[0133] (55) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中 R 为 C(=O) (6-元) 杂芳基。

[0134] (56) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中所述 (6-元) 杂芳基为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0135] (57) 上述 (1) 至 (27) 中任一项的化合物, 其中所述 (6-元) 杂芳基为吡嗪基。

[0136] (58) 式 (II) 化合物或其药用盐:



[0138] 其中:

[0139] 环 A 为含有独立选自 C、CH、CH₂、N、NH 和 S 的 Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵ 和 Q⁶ 的杂环或杂芳环, 条件是 Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵ 和 Q⁶ 中的至少一个为 N、NH 或 S, 其中所述 N 任选被氧化;

[0140] R¹⁰ 为 (C₁-C₆) 烷基、卤素、C(=O)-(5-或 6-元) 杂环烷基、C(=O)NH-(C₁-C₆) 烷基或 C

(=O)N-二(C₁-C₆)烷基;

[0141] R为(C₁-C₆)烷基,其中所述烷基为未取代的或取代有苯基;

[0142] n为0-1的整数;且

[0143] m为0-1的整数;

[0144] 条件是:

[0145] (i) 当环A为3-吡啶基、吡咯烷基、氮杂萘基、哌啶基、吗啉基或噻吩基,则n不为0;

[0146] (ii) 当环A为哌嗪基且n为0,则R不为烷基;

[0147] (iii) 当环A为哌啶基,则R¹⁰不为甲基;

[0148] (iv) 当环A为2-吡啶基或3-吡啶基,则R¹⁰不为卤素;且

[0149] (v) 当环A为噻吩基,则R¹⁰不为甲基、乙基或卤素。

[0150] (59) 上述(58)的化合物,其中m为0。

[0151] (60) 上述(58)的化合物,其中m为1。

[0152] (61) 上述(58)的化合物,其中环A为哌嗪基、噻吩基、哌啶基或吡啶鎓。

[0153] (62) 上述(58)至(61)中任一项的化合物,其中n为0。

[0154] (63) 上述(58)至(61)中任一项的化合物,其中n为1。

[0155] (64) 上述(61)的化合物,其中R¹⁰为(C₁-C₆)烷基。

[0156] (65) 上述(64)的化合物,其中R¹⁰为甲基或乙基。

[0157] (66) 上述(64)的化合物,其中R¹⁰为甲基。

[0158] (67) 上述(61)的化合物,其中R¹⁰为卤素。

[0159] (68) 上述(67)的化合物,其中R¹⁰为氟或氯。

[0160] (69) 上述(67)的化合物,其中R¹⁰为氯。

[0161] (70) 上述(61)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基。

[0162] (71) 上述(70)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)-(6-元)杂环烷基。

[0163] (72) 上述(71)的化合物,其中所述杂环烷基为吗啉基。

[0164] (73) 上述(61)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基。

[0165] (74) 上述(73)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)NH-(C₁-C₃)烷基。

[0166] (75) 上述(74)的化合物,其中所述烷基为丙基。

[0167] (76) 上述(58)的化合物,其中n为1且环A为哌嗪基或噻吩基。

[0168] (77) 上述(76)的化合物,其中环A为哌嗪基。

[0169] (78) 上述(76)的化合物,其中环A为噻吩基。

[0170] (79) 上述(76)至(78)中任一项的化合物,其中R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基或C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基,

[0171] (80) 上述(79)的化合物,其中R¹⁰为(C₁-C₆)烷基。

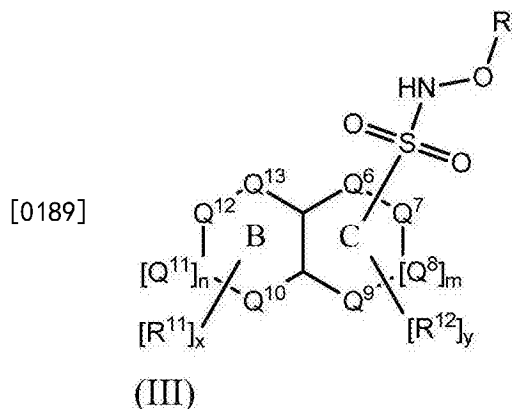
[0172] (81) 上述(80)的化合物,其中R¹⁰为甲基。

[0173] (82) 上述(74)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基或C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基。

[0174] (83) 上述(79)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)-(6-元)杂环烷基或C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基。

[0175] (84) 上述(83)的化合物,其中R¹⁰为C(=O)-(6-元)杂环烷基。

- [0176] (85) 上述 (84) 的化合物, 其中 R^{10} 为 $C(=O)$ -吗啉基。
- [0177] (86) 上述 (83) 的化合物, 其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基。
- [0178] (87) 上述 (86) 的化合物, 其中 R^{10} 为 $C(=O)NH-(C_3)$ 烷基。
- [0179] (88) 上述 (77)、(79)、(80) 或 (81) 中任一项的化合物, 其中 R 为苄基。
- [0180] (89) 上述 (78)、(79) 或 (82) 至 (85) 中任一项的化合物, 其中 R 为苄基。
- [0181] (90) 上述 (78)、(79) 或 (82) 至 (85) 中任一项的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0182] (91) 上述 (78)、(79)、(83)、(86) 或 (87) 中任一项的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0183] (92) 上述 (78)、(79)、(83)、(86) 或 (87) 中任一项的化合物, 其中 R 为苄基。
- [0184] (93) 上述 (58) 的化合物, 其中 n 为 0 且环 A 为吡啶基或吡啶鎓。
- [0185] (94) 上述 (93) 的化合物, 其中 R 为苄基或甲基。
- [0186] (95) 上述 (93) 的化合物, 其中 R 为苄基。
- [0187] (96) 上述 (93) 的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0188] (97) 式 (III) 化合物或其药用盐:



- [0190] 其中:
- [0191] 环 B 为含有 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 的杂芳环或芳环, 其中 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 独立选自 C 、 CH 、 O 、 N 、 NH 和 S ;
- [0192] 环 C 为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环, 其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 独立选自 C 、 CH 、 O 、 N 、 NH 和 S , 条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为 O 、 N 、 NH 或 S ;
- [0193] R^{11} 和 R^{12} 独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素;
- [0194] m 和 n 独立选自 0-1;
- [0195] x 为选自 0-4 的整数;
- [0196] y 为选自 0-3 的整数; 且
- [0197] R 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_5-C_7) 环烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或 6-元) 杂环烷基、(5-或 6-元) 杂环烯基或 (5-或 6-元) 杂芳基;
- [0198] 其中所述苯基为未取代的或取代有 1、2、3、4 或 5 个独立选自以下的取代基: 卤素、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基;
- [0199] 其中所述杂环烷基和杂环烯基为未取代的或取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: 氧代和 (C_1-C_6) 烷基; 且
- [0200] 其中所述杂芳基为未取代的或取代有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: (C_1-C_6) 烷基。
- [0201] (98) 上述 (97) 的化合物, 其中环 B 为芳环。

- [0202] (99) 上述 (98) 的化合物, 其中 x 为 0 或 1。
- [0203] (100) 上述 (99) 的化合物, 其中 x 为 0。
- [0204] (101) 上述 (97) 至 (100) 中任一项的化合物, 其中环 C 为杂芳环, 其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的一个为 O、NH 或 S。
- [0205] (102) 上述 (101) 的化合物, 其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的一个为 O。
- [0206] (103) 上述 (97) 至 (102) 中任一项的化合物, 其中 y 为 0 或 1。
- [0207] (104) 上述 (103) 的化合物, 其中 y 为 0。
- [0208] (105) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为 (C₁-C₆) 烷基, 其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或6-元) 杂环烷基、(5-或6-元) 杂环烯基或 (5-或6-元) 杂芳基。
- [0209] (106) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为未取代的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0210] (107) 上述 (106) 的化合物, 其中 R 为未取代的 (C₁-C₄) 烷基。
- [0211] (108) 上述 (107) 的化合物, 其中 R 为甲基或乙基。
- [0212] (109) 上述 (107) 的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0213] (110) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为 (C₁-C₆) 烷基, 其中所述烷基取代有苯基、(5-或6-元) 杂环烷基、(5-或6-元) 杂环烯基或 (5-或6-元) 杂芳基。
- [0214] (111) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有苯基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0215] (112) 上述 (111) 的化合物, 其中 R 为 (C₁-C₄) 烷基。
- [0216] (113) 上述 (112) 的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0217] (114) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或6-元) 杂环烷基或 (5-或6-元) 杂环烯基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0218] (115) 上述 (114) 的化合物, 其中 R 为 (C₁-C₄) 烷基。
- [0219] (116) 上述 (114) 的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0220] (117) 上述 (114) 至 (116) 中任一项的化合物, 其中所述杂环烯基为 5-元杂环烯基。
- [0221] (118) 上述 (114) 至 (116) 中任一项的化合物, 其中所述杂环烯基为 6-元杂环烯基。
- [0222] (119) 上述 (117) 的化合物, 其中所述 5-元杂环烯基为 1,3-二氧杂环戊烯基。
- [0223] (120) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为取代有 (5-或6-元) 杂芳基的 (C₁-C₆) 烷基。
- [0224] (121) 上述 (120) 的化合物, 其中 R 为 (C₁-C₄) 烷基。
- [0225] (122) 上述 (120) 的化合物, 其中 R 为甲基。
- [0226] (123) 上述 (120) 至 (122) 中任一项的化合物, 其中所述杂芳基为 5-元杂芳基。
- [0227] (124) 上述 (123) 的化合物, 其中所述 5-元杂芳基为噁唑基。
- [0228] (125) 上述 (120) 至 (122) 中任一项的化合物, 其中所述杂芳基为 6-元杂芳基。
- [0229] (126) 上述 (125) 的化合物, 其中所述 6-元杂芳基为吡啶基。
- [0230] (127) 上述 (97) 至 (104) 中任一项的化合物, 其中 R 为 (C₅-C₇) 环烷基。
- [0231] (128) 上述 (127) 的化合物, 其中 R 为环戊基。
- [0232] (129) 上述 (111) 至 (113) 中任一项的化合物, 其中所述苯基为未取代的。
- [0233] (130) 上述 (111) 至 (113) 中任一项的化合物, 其中所述苯基取代有 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基: 卤素、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷氧基。
- [0234] (131) 上述 (130) 的化合物, 其中所述苯基取代有选自以下的取代基: F、Cl、甲氧基

或丙基。

[0235] (132) 上述 (114) 至 (119) 中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的。

[0236] (133) 上述 (114) 至 (119) 中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有1或2个独立选自以下的取代基:氧代和(C₁-C₆) 烷基。

[0237] (134) 上述 (114) 至 (119) 中任一项的化合物,其中所述杂环烷基或杂环烯基取代有1或2个独立选自以下的取代基:氧代和甲基。

[0238] (135) 上述 (120) 至 (126) 中任一项的化合物,其中所述杂芳基为未取代的。

[0239] (136) 上述 (120) 至 (126) 中任一项的化合物,其中所述杂芳基取代有1或2个选自以下的取代基:(C₁-C₆) 烷基。

[0240] (137) 上述 (136) 的化合物,其中所述取代基为甲基。

[0241] (138) 化合物,其选自:

[0242] N-(苄基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0243] 2-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺;

[0244] 乙酸4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基) 甲基] 苯基酯;

[0245] N-[(4-羟基苯基) 甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0246] 2-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0247] 2,2-二甲基丙酸2-(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基) 乙基酯;

[0248] 2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲基) 苯基] 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0249] N-[(4-氟苯基) 甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0250] N-[(2-氯苯基) 甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0251] N-[(3-氯苯基) 甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0252] N-[(4-氯苯基) 甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0253] 2-甲磺酰基-N-[(4-甲基苯基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0254] 2-甲基-N-[(3-甲基苯基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0255] 2-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基) 苯-1-磺酰胺;

[0256] 2-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基) 苯-1-磺酰胺;

[0257] 2-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0258] 2-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0259] 2-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0260] 2-甲磺酰基-N-[[4-(吗啉-4-磺酰基) 苯基] 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0261] 2-甲磺酰基-N-[[2-(三氟甲基) 苯基] 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0262] 2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲氧基) 苯基] 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

[0263] 2-甲磺酰基-N-(2-苯基乙氧基) 苯-1-磺酰胺;

[0264] 2-甲磺酰基-N-(1-苯基乙氧基) 苯-1-磺酰胺;

[0265] N-[(4-氟苯基) 甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;

[0266] 3-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基] 苯-1-磺酰胺;

- [0267] N-(苄基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0268] 3-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺;
- [0269] 2-甲磺酰基-N- {[3-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0270] 2-甲磺酰基-N- {[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0271] N-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0272] 2-甲磺酰基-N-[(4-甲磺酰基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0273] 2-甲磺酰基-N-[(2-甲基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0274] 2-甲磺酰基-N-(氧杂环己-2-基氧基)苯-1-磺酰胺;
- [0275] N-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0276] 3-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0277] N-[(3-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0278] 2-甲磺酰基-N- {[2-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0279] 2-甲磺酰基-N-(丙-2-基氧基)苯-1-磺酰胺;
- [0280] N-乙氧基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0281] N-(叔丁氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0282] 4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;
- [0283] N-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0284] N-(苄基氧基)-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0285] 2-甲磺酰基-N-[(2-苯基丙-2-基)氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0286] N-[(3,5-二溴-2-羟基苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0287] 5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酸;
- [0288] N-(苄基氧基)-5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酰胺;
- [0289] 3-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0290] 3-甲磺酰基-N- {[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0291] 3-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
- [0292] 3-甲磺酰基-N- {[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0293] 3-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺;
- [0294] 3-甲磺酰基-N- {[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲氧基}苯-1-磺酰胺;
- [0295] N-(环戊基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0296] N-(环戊基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0297] N-[(4-叔丁基苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0298] N-(苄基氧基)-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰胺;
- [0299] N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0300] N-{4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]苯基}乙酰胺;
- [0301] N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0302] N-[(2-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺;
- [0303] 3-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基)苯-1-磺酰胺;
- [0304] 4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯-1-磺酰胺;和

- [0305] 吡嗪-2-羧酸2-甲磺酰基苯磺酰氨基酯；
- [0306] 或其药用盐。
- [0307] (139) 化合物，其为：
- [0308] 2-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺；或其药用盐。
- [0309] (140) 化合物，其为：
- [0310] 3-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺；或其药用盐。
- [0311] (141) 化合物，其选自：
- [0312] N-(苄基氧基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺；
- [0313] N-(苄基氧基)-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺；
- [0314] N-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺；
- [0315] N-(苄基氧基)-3-氯噻吩-2-磺酰胺；
- [0316] 3-氯-N-甲氧基噻吩-2-磺酰胺；
- [0317] N-(苄基氧基)吡啶-2-磺酰胺；
- [0318] 4-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0319] 4-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0320] 2-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎗-1-醇；
- [0321] 5-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0322] 5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0323] 3-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎗-1-醇；和
- [0324] 3-(甲氧基氨磺酰基)吡啶-1-鎗-1-醇；
- [0325] 或其药用盐。
- [0326] (142) 化合物，其为：
- [0327] N-(苄基氧基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺；
- [0328] N-(苄基氧基)-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺；
- [0329] N-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺；
- [0330] N-(苄基氧基)-3-氯噻吩-2-磺酰胺；
- [0331] N-(苄基氧基)吡啶-2-磺酰胺；
- [0332] 4-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0333] 4-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0334] 2-[(苄基氧基)氨磺酰基]吡啶-1-鎗-1-醇；
- [0335] 5-(甲氧基氨磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；和
- [0336] 5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0337] 或其药用盐。
- [0338] (143) 化合物，其选自：
- [0339] N-[(4-氟苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0340] N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

- [0341] N-[(4-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0342] N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0343] N-[(2-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0344] N-(吡啶-2-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0345] N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0346] N-{[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0347] N-(环戊基氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0348] N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0349] N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0350] N-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0351] N,6-二甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0352] N-(苄基氧基)-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0353] N-(苄基氧基)-6-氯-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0354] 6-氯-N-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0355] N-(吡啶-3-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0356] 或其药用盐。
- [0357] (144) 化合物,其为:
- [0358] N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;或其药用盐。
- [0359] (145) 药物组合物,其包含上述 (1)-(144) 中任一项的化合物和至少一种药用赋形剂。
- [0360] (146) 治疗心血管疾病的方法,包括对有此需要的患者给予有效量的上述 (1)-(144) 中任一项的化合物。
- [0361] (147) 上述 (146) 的方法,其中所述心血管疾病为心力衰竭。
- [0362] (148) 上述 (146) 的方法,其中所述心血管疾病为急性失代偿性心力衰竭。
- [0363] (149) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物在制备用于治疗心血管疾病的药物中的用途。
- [0364] (150) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。
- [0365] (151) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物在制备用于治疗急性失代偿性心力衰竭的药物中的用途。
- [0366] (152) 上述 (149)-(151) 中任一项的用途,其中所述化合物或药物组合物口服给药。
- [0367] (153) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物,用于治疗心血管疾病。
- [0368] (154) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物,用于治疗心力衰竭。
- [0369] (155) 上述 (1)-(144) 中任一项的化合物或上述 (145) 的药物组合物,用于治疗急性失代偿性心力衰竭。

[0370] (156) 用于治疗和/或预防对硝酰基疗法应答的疾病或病症的试剂盒,其包含上述(1)-(144)中任一项的化合物或上述(145)的药物组合物;和试剂盒的使用说明书。

[0371] (157) 上述(156)的试剂盒,其中所述疾病或病症选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、癌性疾病和肺动脉高压。

[0372] (158) 上述(157)的试剂盒,其中所述心血管疾病为心力衰竭。

[0373] 3.1 定义

[0374] 除非另外明确指示,否则本文所用的下列术语具有下文所指示的涵义。

[0375] “药用盐”是指本文所公开的任一治疗剂的盐,该盐可包括本领域已知的各种有机及无机抗衡离子中的任一者且该盐是药学上可接受的。在治疗剂含有酸性官能团时,抗衡离子的各种示例性实施方案为钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。在治疗剂含有碱性官能团时,药用盐可包括(举例而言)有机或无机酸的抗衡离子,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐(besylate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucuronate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)及对甲苯磺酸盐。因此,盐可由本文所公开的具有酸性官能团(例如羧酸官能团)的任一式的化合物及药用无机或有机碱制得。适宜碱包括但不限于例如钠、钾及锂的碱金属的氢氧化物;例如钙及镁的碱土金属的氢氧化物;例如铝及锌等其他金属的氢氧化物;氨及有机胺,例如未经取代或经羟基取代的单-、二-或三烷基胺、二环己基胺;三丁基胺;吡啶;N-甲基-N-乙基胺;二乙胺;三乙胺;单-、二-或三-(2-羟基-低级烷基胺),例如单-、二-或三-(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔丁基胺或三-(羟基甲基)甲基胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺,例如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;及氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸等。盐也可由本文所公开的具有碱性官能团(例如氨基官能团)的任一式的化合物及药用无机或有机酸制得。适宜酸包括氢硫酸、柠檬酸、乙酸、盐酸(HCl)、氢溴酸(HBr)、氢碘酸(HI)、硝酸、磷酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苯磺酸(besylic acid)、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸(glucaronic acid)、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)及对甲苯磺酸。

[0376] “药用赋形剂”是指如下任一物质:其本身并非治疗剂,用作载体、稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物,用于将治疗剂递送至患者,或添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。药用赋形剂为医药技术所已知的且公开于(例如)Gennaro,Ed.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th Ed.(Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000)and Handbook of Pharmaceutical Excipients,American Pharmaceutical Association,Washington, D.C.,(例如分别在1986年、1994年及2000年的第1版、第2版及第3版)。如本领域技术人员所已知的,药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉及马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤

纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠);(4) 黄蓍胶粉;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石;(8) 赋形剂,例如可可脂及栓剂蜡;(9) 油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、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) 琼脂;(14) 缓冲剂,例如氢氧化镁及氢氧化铝;(15) 海藻酸;(16) 无热原水;(17) 等渗盐水;(18) 林格溶液(Ringer's solution);(19) 乙醇;(20) pH缓冲溶液;(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

[0377] “单位剂型”是指适于作为用于人类或动物的单剂量的物理离散单位。每一单位剂型可含有预定量的经计算产生期望效应的治疗剂。

[0378] 除非另外明确指示,否则“患者”是指动物,例如哺乳动物,包括但不限于人类。因此,本文所公开的方法可用于人类疗法及兽医应用中。在具体实施方案中,患者为哺乳动物。在某些实施方案中,患者为人类。

[0379] “有效量”是指组合其效能参数及毒性可能以及基于实践专家的知识,以给定治疗形式应有效的治疗剂或其药用盐的所述量。如本领域所理解,有效量可以一或多个剂量给药。

[0380] “治疗”等为获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。出于本公开内容的目的,有益或期望结果包括但不限于抑制和/或阻止病症的发作和/或发生或减小该病症的严重程度(例如减小与该病症有关的症状的数量和/或严重程度),增加那些患有该病症的患者的生活质量,降低治疗该病症所需的其他药物的剂量,增强患者所服用另一药物对于该病症的效应,和/或延长患有该病症的患者的存活。

[0381] “预防”等是指减小并未患有病症但处于发生病症的风险的患者发生病症的概率。“处于风险”的患者可或可不患有可检测的病症,且在本文所公开的治疗方法之前可或可不显示可检测的病症。“处于风险”表示患者具有一个或多个所谓的风险因素,其为与发生病症相关的可测量参数且为本领域已知的。具有一个或多个这些风险因素的患者发生病症的概率高于没有一个或多个所述风险因素的患者。

[0382] “正性肌力剂(positive inotrope)”是指使得心肌收缩功能有所增加的药物。示例性正性肌力剂为 β -肾上腺素能受体激动剂、磷酸二酯酶活性抑制剂及钙敏化剂。 β -肾上腺素能受体激动剂具体包括多巴胺(dopamine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、特布他林(terbutaline)及异丙肾上腺素(isoproterenol)。所述化合物的类似物及衍生物也包括在正性肌力剂内。举例而言,美国专利4,663,351披露了可口服给药的多巴酚丁胺前药。

[0383] “对硝酰基疗法应答”的病症包括如下任一病症:其中给药在生理学条件下供给有效量的硝酰基的化合物会治疗和/或预防该病症,所述术语定义于本文中。在给药硝酰基供体后症状得以抑制或减弱的病症为对硝酰基疗法应答的病症。

[0384] “肺动脉高压”或“PH”是指肺动脉压升高的病症。PH的当前血液动力学定义为在大于或等于25mmHg的静息状态下的平均肺动脉压(“MPAP”)。Badesch et al., J. Amer. Coll. Cardiol. 54 (Suppl.): S55-S66 (2009)。

[0385] “N/A”意指未评估。

[0386] “(C₁-C₆) 烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的饱和直链及支链烃结构。在命名具有具体碳数的烷基时,意欲涵盖所有具有该碳数的几何异构体;因此,举例而言,“丙基”

包括正丙基和异丙基,且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。(C₁-C₆)烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正己基等。

[0387] “(C₁-C₄)烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的饱和直链及支链烃结构。在命名具有具体碳数的烷基时,意欲涵盖所有具有该碳数的几何异构体;因此,举例而言,“丙基”包括正丙基和异丙基,且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。(C₁-C₄)烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等。

[0388] “(C₃-C₆)环烷基”是指含有3、4、5或6个环碳原子的饱和环状烃。(C₃-C₆)环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0389] “全卤代(C₁-C₄)烷基”是指(C₁-C₄)烷基,其中每个氢原子均由卤素(每个卤素独立选择)代替。全卤代(C₁-C₄)烷基的实例包括-CF₃、-CCl₃、-CF₂CF₃、-CCl₂CF₃、-CClFCClF₂、-CF(CF₃)₂、-CBr(CF₃)(CFC1₂)等。

[0390] “卤代(C₁-C₄)烷基”是指(C₁-C₄)烷基,其中至少一个氢原子由卤素代替,但其中所述卤代(C₁-C₄)烷基含有少于与卤代(C₁-C₄)烷基具有相同碳原子数量的全卤代(C₁-C₄)烷基的卤素。卤代(C₁-C₄)烷基的每个卤素独立选择。卤代(C₁-C₄)烷基的实例包括-CHF₂、-CH₂F、-CHFC1、-CH₂CF₃、-CHC1CHF₂、-CHFCHC1F、-CH(CF₃)₂、-CH(CF₃)(CH₃)、-CBr(CHF₂)(CHC1₂)等。

[0391] “(C₁-C₆)烷氧基”是指-O-(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0392] “(C₁-C₄)烷氧基”是指-O-(C₁-C₄)烷基。(C₁-C₄)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0393] “卤代(C₁-C₄)烷氧基”是指-O-卤代(C₁-C₄)烷基。卤代(C₁-C₄)烷氧基的实例包括-OCHF₂、-OCH₂F、-OCHFC1、-OCH₂CF₃、-OCHC1CHF₂、-OCHFCHC1F、-OCH(CF₃)₂、-OCH(CF₃)(CH₃)、-OCBr(CHF₂)(CHC1₂)等。

[0394] “全卤代(C₁-C₄)烷氧基”是指-O-全卤代(C₁-C₄)烷基。全卤代(C₁-C₄)烷氧基的实例包括-OCF₃、-OCCl₃、-OCF₂CF₃、-OCCl₂CF₃、-OCClFCClF₂、-OCF(CF₃)₂、-OCBr(CF₃)(CFC1₂)等。

[0395] “(C₁-C₆)烷基硫基”是指-S-(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷基硫基的实例包括甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基、己基硫基等。

[0396] “卤代(C₁-C₄)烷基硫基”是指-S-卤代(C₁-C₄)烷基。卤代(C₁-C₄)烷基硫基的实例包括-SCHF₂、-SCH₂F、-SCHFC1、-SCH₂CF₃、-SCHC1CHF₂、-SCHFCHC1F、-SCH(CF₃)₂、-SCH(CF₃)(CH₃)、-SCBr(CHF₂)(CHC1₂)等。

[0397] “全卤代(C₁-C₄)烷基硫基”是指-S-全卤代(C₁-C₄)烷基。全卤代(C₁-C₄)烷基硫基的实例包括-SCF₃、-SCCl₃、-SCF₂CF₃、-SCCl₂CF₃、-SCClFCClF₂、-SCF(CF₃)₂、-SCBr(CF₃)(CFC1₂)等。

[0398] “(C₁-C₆)烷基亚磺酰基”是指-S(O)-(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷基亚磺酰基的实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、己基亚磺酰基等。

[0399] “(C₁-C₆)烷基磺酰基”是指-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷基磺酰基的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、正丁基磺

酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基等。

[0400] “(C₃-C₆) 环烷基磺酰基”是指-S(0)₂-(C₃-C₆) 环烷基。(C₃-C₆) 环烷基磺酰基的实例包括-S(0)₂-环丙基、-S(0)₂-环丁基、-S(0)₂-环戊基、-S(0)₂-环己基等。

[0401] “全卤代(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基”是指-S(0)-全卤代(C₁-C₄) 烷基。全卤代(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基的实例包括-S(0)-CF₃、-S(0)-CCl₃、-S(0)-CF₂CF₃、-S(0)-CCl₂CF₃、-S(0)-CClFCClF₂、-S(0)-CClFCClF₂、-S(0)-CClFCClF₂、-S(0)-CF(CF₃)₂、-S(0)-CBr(CF₃)(CFC1₂)等。

[0402] “全卤代(C₁-C₄) 烷基磺酰基”是指-S(0)₂-全卤代(C₁-C₄) 烷基。全卤代(C₁-C₄) 烷基磺酰基的实例包括-S(0)₂-CF₃、-S(0)₂-CCl₃、-S(0)₂-CF₂CF₃、-S(0)₂-CCl₂CF₃、-S(0)₂-CClFCClF₂、-S(0)₂-CClFCClF₂、-S(0)₂-CClFCClF₂、-S(0)₂-CF(CF₃)₂、-S(0)₂-CBr(CF₃)(CFC1₂)等。

[0403] “卤代(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基”是指-S(0)-卤代(C₁-C₄) 烷基。卤代(C₁-C₄) 烷基亚磺酰基的实例包括-S(0)-CHF₂、-S(0)-CH₂F、-S(0)-CHFC1、-S(0)-CH₂CF₃、-S(0)-CHC1CHF₂、-S(0)-CHFCHC1F、-S(0)-CH(CF₃)₂、-S(0)-CH(CF₃)(CH₃)、-S(0)-CBr(CHF₂)(CHC1₂)等。

[0404] “卤代(C₁-C₄) 烷基磺酰基”是指-S(0)₂-卤代(C₁-C₄) 烷基。卤代(C₁-C₄) 烷基磺酰基的实例包括-S(0)₂-CHF₂、-S(0)₂-CH₂F、-S(0)₂-CHFC1、-S(0)₂-CH₂CF₃、-S(0)₂-CHC1CHF₂、-S(0)₂-CHFCHC1F、-S(0)₂-CH(CF₃)₂、-S(0)₂-CH(CF₃)(CH₃)、-S(0)₂-CBr(CHF₂)(CHC1₂)等。

[0405] “N-(C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基”是指-S(0)₂-NH-(C₁-C₆) 烷基。N-(C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基的实例包括-S(0)₂-NH-甲基、-S(0)₂-NH-乙基、-S(0)₂-NH-正丙基、-S(0)₂-NH-异丙基、-S(0)₂-NH-正丁基、-S(0)₂-NH-仲丁基、-S(0)₂-NH-异-丁基、-S(0)₂-NH-叔丁基、-S(0)₂-NH-正-己基等。

[0406] “N,N-二(C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基”是指-S(0)₂-N-((C₁-C₆) 烷基)₂,其中每个(C₁-C₆) 烷基独立选择。N,N-二(C₁-C₆) 烷基氨基磺酰基的实例包括-S(0)₂-N(甲基)₂、-S(0)₂-N(甲基)(乙基)、-S(0)₂-N(乙基)₂、-S(0)₂-N(甲基)(正丙基)、-S(0)₂-N(乙基)(异丙基)、-S(0)₂-N(甲基)(正丁基)、-S(0)₂-N(乙基)(仲丁基)、-S(0)₂-N(异丙基)(异-丁基)、-S(0)₂-N(叔丁基)₂、-S(0)₂-N(甲基)(正-己基)等。

[0407] “(5-或6-元) 杂环烷基”是指含有1、2、3或4个各自独立地选自氮、氧及硫的环杂原子的5-或6元饱和单环杂环,其中所述氮及硫杂原子可任选经氧化且该氮杂原子可任选经季铵化。杂环烷基可经由碳或杂原子连接至母体结构。(5-或6-元) 杂环烷基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢-噁嗪基、四氢呋喃基、硫代环戊基、二硫代环戊基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢呋喃酮、γ-丁内酯、二氧杂环戊基、四氢吡喃基、二噁烷基、二氢噻吩基、吗啉基、硫吗啉基、四氢-噁嗪基、1,2,3-三嗪烷基等。

[0408] “(5-或6-元) 杂环烯基”是指含有1、2、3或4个各自独立地选自氮、氧及硫的环杂原子的5-或6元部分不饱和单环杂环,其中所述氮及硫杂原子可任选经氧化且该氮杂原子可任选经季铵化。杂环烯基可经由碳或杂原子连接至母体结构。(5-或6-元) 杂环烯基的实例包括吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-硫吡喃基、4H-硫吡喃基、2,3-二氢噻吩基、2,3-二氢呋喃基、噁嗪基、2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯基、1,3-二氧杂环戊烯基、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮等。

[0409] “(5-或6-元) 杂芳基”是指5或6个成员的单环芳族杂环,即包括至少一个环杂原子

(例如1、2、3或4个环杂原子,其各自独立地选自氮、氧及硫)的单环芳族环。当(5-或6-元)杂芳基包含氮或硫原子时,氮原子或硫原子任选发生氧化以形成N-氧化物或S-氧化物。(5-或6-元)杂芳基可经由碳或杂原子连接至母体结构。(5-或6-元)杂芳基的实例包括吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、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、异噻唑基、哒嗪基、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、噻吩基等。

[0410] “(C₆-C₁₀)芳基”是指可为单环、二环或三环的单价芳族烃基团,其中该系统中的至少一个环为芳族的且其中该系统中的每一环含有3、4、5、6或7环成员。(C₆-C₁₀)芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚满基、茚基及四氢萘基。在一些实施方案中,芳基为苯基。

[0411] 除非另外明确指示,否则“取代的苯基”、“取代有1、2或3个独立选择的取代基的苯基”、“单取代的苯基”、“二取代的苯基”、“三取代的苯基”等的每个取代基独立选自卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、全卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、全卤代(C₁-C₄)烷氧基、C(=O)OH、C(=O)O(C₁-C₆)烷基、C(=O)NR⁴R⁵、C(=O)-(C₅-C₇)杂环烷基、(C₅-C₇)杂环烷基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、卤代(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、卤代(C₁-C₄)烷基磺酰基、全卤代(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、全卤代(C₁-C₄)烷基磺酰基、-S(O)₂-NH₂、S(O)₂-NR⁶R⁷、S(O)₂-苯基、S(O)₂-(C₅-C₇)杂环烷基、S(=O)(=NR⁸)(C₁-C₆)烷基、NR⁴R⁵、N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基和N,N-二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基,其中所述(C₅-C₇)杂环烷基为未取代的或取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素或(C₁-C₆)烷基。

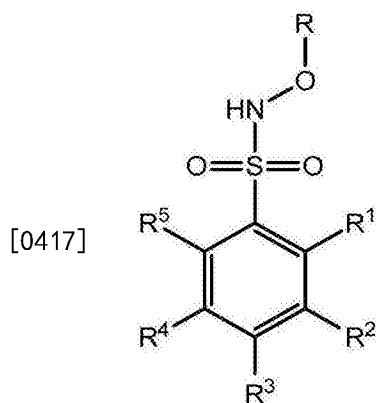
[0412] “卤代”或“卤素”是指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)。

[0413] 本发明的化合物可含有一个、两个或多个不对称中心且由此可产生对映异构体、非对映异构体及其他立体异构体形式。除非另外具体指示,否则本发明涵盖具有所有所述可能形式的化合物以及其外消旋及拆分形式或其任一混合物。除非另外具体指示,否则当本发明化合物含有烯属双键、C=N双键或几何不对称性的任一其他中心时,其意欲包含所有“几何异构体”,例如Z及E几何异构体。除非另外具体指示,否则本发明还意欲涵盖所有“互变异构体”,例如胺-亚胺、烯胺-烯亚胺、烯胺-亚胺、脲-异脲、酮-烯醇、酰胺-亚胺基酸、内酰胺-内酰亚胺。

[0414] 除非另外具体指示,否则本申请描述的结构也意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集的同位素标记的原子的化合物。存在于本发明化合物中的同位素的实例包括氢的同位素(例如²H和³H)、碳的同位素(例如¹³C和¹⁴C)、氮的同位素(例如¹⁵N)和氧的同位素(例如¹⁷O和¹⁸O)。

[0415] 3.2 本发明化合物

[0416] 本发明的一个方面提供式(I)化合物或其药用盐:



(I)

[0418] 其中：

[0419] R^1 为H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基；[0420] R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基；[0421] R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基或 NR^6R^7 ，其中[0422] R^6 和 R^7 独立选自H和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有(5-或6-元)杂芳基；[0423] R^4 为H、COOH或 $CONR^8OR^9$ ，其中[0424] R^8 和 R^9 独立选自H和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基；[0425] R^5 为H；且[0426] R 为 (C_1-C_6) 烷基、(5-或6-元)杂环烷基、 (C_5-C_7) 环烷基或 $C(=O)$ (5-或6-元)杂芳基，其中所述烷基为未取代的或取代有选自以下的取代基：苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基、(5-或6-元)杂芳基或 $O(C=O)$ (C_1-C_6) 烷基，[0427] 其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基：卤素、OH、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、全卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 SO_2 -(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、 $OC(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $NHC(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $N(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(=O)N$ -二 (C_1-C_6) 烷基、 $C(=O)NH(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $C(=O)N$ -二 (C_1-C_6) 烷氧基、 N -(C_1-C_6)烷基氨基磺酰基、 N,N -二 (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基、 N -(C_1-C_6)烷氧基氨基磺酰基和 N,N -二 (C_1-C_6) 烷氧基氨基磺酰基；

[0428] 其中所述苯基任选稠合于(5-或6-元)杂环烷基或(5-或6-元)杂芳基；且

[0429] 其中所述杂环烷基、杂环烯基和杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基：氧代、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基和全卤代 (C_1-C_6) 烷基，

[0430] 条件是：

[0431] (1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的至少一个不为H；[0432] (2) 当 R^1 为卤素且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则 R 不为未取代的苄基、乙基、环戊基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或四氢-2H-吡喃基；[0433] (3) 当 R^1 为甲基且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则 R 不为异丁基、环戊基、未取代的苄基、

吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、吗啉基乙基、呋喃丙基或吡咯烷基；

[0434] (4) 当 R^1 为甲基或乙基且 R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时，则R不为环戊基、乙基或异丁基；

[0435] (5) 当 R^1 为卤素， R^2 、 R^3 和 R^5 各自为H且 R^4 为COOH时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；

[0436] (6) 当 R^3 为 SO_2CH_3 且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；

[0437] (7) 当 R^2 为三氟甲基， R^1 为H或甲基且 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为乙基、异丁基或环戊基；且

[0438] (8) 当 R^3 为 NH_2 且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自为H时，则R不为2-丙基。

[0439] 在一个实施方案中， R^1 为H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^1 为H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基硫基。在另一实施方案中， R^1 为H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基硫基。在另一实施方案中， R^1 为卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基或 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。

[0440] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物以及随附定义，其中 R^1 为H。在一个实施方案中， R^1 为卤素。在另一实施方案中， R^1 为氯。在另一实施方案中， R^1 为溴。在另一实施方案中， R^1 为氟。

[0441] 在另一实施方案中，本发明涉及式(I)化合物以及随附定义，其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_4) 烷基。在另一实施方案中， R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中， R^1 为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为甲基或乙基。在另一实施方案中， R^1 为甲基或丙基。在另一实施方案中， R^1 为甲基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为乙基或丙基。在另一实施方案中， R^1 为乙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为丙基或丁基。在另一实施方案中， R^1 为甲基。在另一实施方案中， R^1 为乙基。在另一实施方案中， R^1 为丙基。在另一实施方案中， R^1 为异丙基。在另一实施方案中， R^1 为丁基。在另一实施方案中， R^1 为叔丁基。

[0442] 在另一实施方案中，本发明涉及式(I)化合物以及随附定义，其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基硫基。在另一实施方案中， R^1 为甲基硫基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为甲基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^1 为甲基磺酰基。

[0443] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物以及随附定义，其中 R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基或 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中， R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基或卤代 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基硫基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_6) 烷基磺酰基。在另一实施方案中， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或卤代 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基或全卤代 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、

(C₁-C₆) 烷基硫基或 (C₁-C₆) 烷基磺酰基。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基或卤代 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基或全卤代 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基磺酰基、卤代 (C₁-C₆) 烷基或全卤代 (C₁-C₆) 烷基。

[0444] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物以及随附定义, 其中 R²为 H。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基硫基。在另一实施方案中, R²为甲基硫基。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中, R²为甲基亚磺酰基。在另一实施方案中, R²为 (C₁-C₆) 烷基磺酰基。在另一实施方案中, R²为甲基磺酰基。在另一实施方案中, R²为卤代 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R²为卤代 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为氟 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为氯 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为溴 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为卤代甲基。在另一实施方案中, R²为卤代乙基。在另一实施方案中, R²为氟甲基。在另一实施方案中, R²为氯甲基。在另一实施方案中, R²为溴甲基。在另一实施方案中, R²为氟乙基。在另一实施方案中, R²为氯乙基。在另一实施方案中, R²为溴乙基。在另一实施方案中, R²为全卤代 (C₁-C₆) 烷基。在一个实施方案中, R²为 (C₁-C₄) 全卤代烷基。在另一实施方案中, R²为全氟 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为全氯 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为全溴 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R²为全卤代甲基。在另一实施方案中, R²为全氟甲基。在另一实施方案中, R²为全氯甲基。在另一实施方案中, R²为全溴甲基。

[0445] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物以及随附定义, 其中 R³为 H、(C₁-C₆) 烷基硫基或 (C₁-C₆) 烷基亚磺酰基。在另一实施方案中, R³为 H、(C₁-C₆) 烷基硫基或 (C₁-C₆) 烷基磺酰基。在另一实施方案中, R³为 H、(C₁-C₆) 烷基硫基或 NR⁶R⁷。在另一实施方案中, R³为 (C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基或 (C₁-C₆) 烷基磺酰基。在另一实施方案中, R³为 (C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基或 NR⁶R⁷。在另一实施方案中, R³为 (C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基或 NR⁶R⁷。在其中 R³为 NR⁶R⁷ 的不同的实施方案中, 所述 NR⁶R⁷ 在一个实施方案中为 NH₂, 在另一实施方案中为 NH (C₁-C₆) 烷基, 且在另一实施方案中为 N-二 (C₁-C₆) 烷基, 其中每个烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R³为 H、甲基硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基或呋喃基甲基氨基。在另一实施方案中, R³为 H。在另一实施方案中, R³为甲基硫基。在另一实施方案中, R³为甲基亚磺酰基。在另一实施方案中, R³为甲基磺酰基。在另一实施方案中, R³为呋喃基甲基氨基。

[0446] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物以及随附定义, 其中 R⁴为 H 或 COOH。在另一实施方案中, R⁴为 H 或 CONR⁸OR⁹。在一个实施方案中, R⁴为 COOH 或 CONR⁸OR⁹。在其中 R⁴为 CONR⁸OR⁹ 的不同的实施方案中, 所述 CONR⁸OR⁹ 在一个实施方案中为 CONHOH, 在另一实施方案中为 CONHO (C₁-C₆) 烷基, 且在另一实施方案中为 CON (C₁-C₆) 烷基 O (C₁-C₆) 烷基, 其中每个烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有苯基。在一个实施方案中, R⁴为 H、COOH 或 CONHO 苄基。在另一实施方案中, R⁴为 H。在另一实施方案中, R⁴为 COOH。在另一实施方案中, R⁴为 CONHO 苄基。

[0447] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物以及随附定义, 其中 R 为 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R 为 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为乙基、丙基或丁基。在另一实施方

案中,R为甲基或乙基。在另一实施方案中,R为甲基或丙基。在另一实施方案中,R为甲基或丁基。在另一实施方案中,R为乙基或丙基。在另一实施方案中,R为乙基或丁基。在另一实施方案中,R为丙基或丁基。在另一实施方案中,R为甲基。在另一实施方案中,R为乙基。在另一实施方案中,R为丙基。在另一实施方案中,R为异丙基。在另一实施方案中,R为丁基。在另一实施方案中,R为叔丁基。

[0448] 在不同的实施方案中,其中R为(C₁-C₆)烷基,所述烷基在第一个实施方案中为未取代的,在第二个实施方案中取代有苯基,在第三个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烷基,在第四个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烯基,在第五个实施方案中取代有(5-或6-元)杂芳基,或在第六个实施方案中取代有O(C=O)(C₁-C₆)烷基。

[0449] 在一个实施方案中,R为(C₁-C₄)烷基,所述烷基在第一个实施方案中为未取代的,在第二个实施方案中取代有苯基,在第三个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烷基,在第四个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烯基,在第五个实施方案中取代有(5-或6-元)杂芳基,或在第六个实施方案中取代有O(C=O)(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中,R为(C₁-C₂)烷基,所述烷基在第一个实施方案中为未取代的,在第二个实施方案中取代有苯基,在第三个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烷基,在第四个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烯基,在第五个实施方案中取代有(5-或6-元)杂芳基,或在第六个实施方案中取代有O(C=O)(C₁-C₆)烷基。

[0450] 在一个实施方案中,R为(C₁-C₃)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₂)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₃)烷基,其取代有苯基。在不同的实施方案中,所述苯基:(a)稠合于(5-或6-元)杂环烷基,(b)稠合于(5-或6-元)杂芳基,(c)为未取代的或(d)取代有1、2或3个选自如上针对关于式(I)的苯基所述的那些取代基。在另一实施方案中,所述苯基稠合于5-元杂环烷基。在另一实施方案中,所述苯基稠合于6-元杂环烷基。在另一实施方案中,所述苯基稠合于5-元杂芳基。在另一实施方案中,所述苯基稠合于6-元杂芳基。在另一实施方案中,所述稠合的苯基为苯并二氧杂环戊烯基。在另一实施方案中,所述稠合的苯基为苯并噁二唑基。在另一实施方案中,所述苯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、OH、(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、全卤代(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、SO₂-(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、OC(=O)(C₁-C₆)烷基、NHC(=O)(C₁-C₆)烷基、C(=O)N-二(C₁-C₆)烷氧基和N,N-二(C₁-C₆)烷氧基氨基磺酰基。在另一实施方案中,所述苯基取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:OC(=O)CH₃、OH、OH、CF₃、F、Cl、Br、CH₃、丙-2-基、叔丁基、OCH₃、SO₂-吗啉基、OCF₃、SO₂CH₃、CON(CH₂CH₂OCH₃)₂、1H-吡唑-1-基、NHC(=O)CH₃和SO₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂。

[0451] 在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-或6-元)杂环烷基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-元)杂环烷基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(6-元)杂环烷基。在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有二氧杂环戊基。在不同的实施方案中,所述杂环烷基为未取代的或取代有1、2或3个选自如上针对关于式(I)的杂环烷基所述的那些取代基。在另一实施方案中,所述取代基选自氧代或(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中,所述取代基选自氧代和甲基。

[0452] 在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-或6-元)杂环烯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-元)杂环烯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有

(6-元) 杂环烯基。在一个实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有二氧杂环戊烯基。在不同的实施方案中, 所述杂环烯基为未取代的或取代有1、2或3个选自如上针对关于式(I) 的杂环烯基所述的那些取代基。在另一实施方案中, 所述取代基选自氧代或(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, 所述取代基选自氧代和甲基。

[0453] 在一个实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有(5-或6-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有(5-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有(6-元) 杂芳基。在一个实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有吡啶基、呋喃基或噁唑基。在不同的实施方案中, 所述杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个选自如上针对关于式(I) 的杂芳基所述的那些取代基。在另一实施方案中, 所述取代基选自(C₁-C₆) 烷基、卤代(C₁-C₆) 烷基和全卤代(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, 所述取代基选自全氟甲基和甲基。

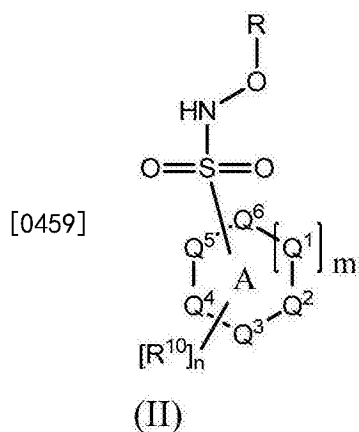
[0454] 在一个实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O)(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 甲基。在另一实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 乙基。在另一实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 丙基。在另一实施方案中, R为(C₁-C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 丁基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O) 甲基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O) 乙基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O) 丙基。在另一实施方案中, R为(C₁) 烷基, 其取代有0(C=O) 丁基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O) 甲基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O) 乙基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O) 丙基。在另一实施方案中, R为(C₂) 烷基, 其取代有0(C=O) 丁基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 甲基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 乙基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 丙基。在另一实施方案中, R为(C₃) 烷基, 其取代有0(C=O) 丁基。

[0455] 在另一实施方案中, 本发明涉及式(I) 化合物以及随附定义, 其中R为(5-或6-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R为(5-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R为(6-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R为氧杂环己基。

[0456] 在另一实施方案中, 本发明涉及式(I) 化合物以及随附定义, 其中R为(C₅-C₇) 环烷基。在另一实施方案中, R为环戊基或环己基。在另一实施方案中, R为环戊基或环庚基。在另一实施方案中, R为环己基或环庚基。在另一实施方案中, R为环戊基。在另一实施方案中, R为环己基。在另一实施方案中, R为环庚基。

[0457] 在另一实施方案中, 本发明涉及式(I) 化合物以及随附定义, 其中R为C(=O)(5-或6-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R为C(=O)(5-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R为C(=O)(6-元) 杂芳基。在另一实施方案中, R为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在另一实施方案中, R为吡嗪基。

[0458] 本发明的另一方面提供式(II) 化合物或其药用盐:



[0460] 其中：

[0461] 环A为含有独立选自C、CH、CH₂、N、NH和S的Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶的杂环或杂芳环，条件是Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶中的至少一个为N、NH或S，其中所述N任选被氧化；

[0462] R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、卤素、C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基、C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基或C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基；

[0463] R为(C₁-C₆)烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基；

[0464] n为0-1的整数；且

[0465] m为0-1的整数；

[0466] 条件是：

[0467] (1) 当环A为3-吡啶基、吡咯烷基、氮杂萘基、哌啶基、吗啉基或噻吩基时，则n不为0；

[0468] (2) 当环A为哌嗪基且n为0时，则R不为烷基；

[0469] (3) 当环A为哌啶基时，则R¹⁰不为甲基；

[0470] (4) 当环A为2-吡啶基或3-吡啶基时，则R¹⁰不为卤素；且

[0471] (5) 当环A为噻吩基时，则R¹⁰不为甲基、乙基或卤素。

[0472] 在一个实施方案中，本发明涉及式(II)化合物以及随附定义，其中环A为含有独立选自C、CH、CH₂、N、NH和S的Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶的杂环，条件是Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶中的至少一个为N、NH或S，其中所述N任选被氧化。在另一实施方案中，环A为含有独立选自C、CH、CH₂、N、NH和S的Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶的杂芳环，条件是Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵和Q⁶中的至少一个为N、NH或S，其中所述N任选被氧化。在另一实施方案中，环A为哌嗪基、噻吩基、吡啶基、吡啶鎓、哌啶基、吗啉基、呋喃基、吡咯基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、嘧啶基或吡嗪基。在另一实施方案中，环A为哌嗪基、噻吩基、吡啶基或吡啶鎓。在另一实施方案中，环A为哌嗪基。在另一实施方案中，环A为噻吩基。在另一实施方案中，环A为吡啶基。在另一实施方案中，环A为吡啶鎓。

[0473] 在一个实施方案中，本发明涉及式(II)化合物以及随附定义，其中R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、卤素或C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基。在另一实施方案中，R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、卤素或C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中，R¹⁰为(C₁-C₆)烷基、卤素或C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中，R¹⁰为卤素、C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基或C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中，R¹⁰为卤素、C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基或C(=O)N-二(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中，R¹⁰为C(=O)-(5-或6-元)杂环烷基、C(=O)NH-(C₁-C₆)烷基或C(=O)N-二

(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基、C(=O)-吗啉基、氯或C(=O)NH-丙-2-基。

[0474] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (II) 化合物以及随附定义, 其中R¹⁰为(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基或乙基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为乙基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为乙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为甲基。在另一实施方案中, R¹⁰为乙基。在另一实施方案中, R¹⁰为丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为异丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为叔丁基。

[0475] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (II) 化合物以及随附定义, 其中R¹⁰为卤素。在另一实施方案中, R¹⁰为氟、氯或溴。在另一实施方案中, R¹⁰为氟或氯。在另一实施方案中, R¹⁰为氟或溴。在另一实施方案中, R¹⁰为氯或溴。在另一实施方案中, R¹⁰为氟。在另一实施方案中, R¹⁰为氯。在另一实施方案中, R¹⁰为溴。

[0476] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (II) 化合物以及随附定义, 其中R¹⁰为C(=O)-(5-或6-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)-(5-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)-(6-元) 杂环烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)-吗啉基。

[0477] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (II) 化合物以及随附定义, 其中R¹⁰为C(=O)N-二(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二(C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二(C₁-C₃) 烷基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基或乙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自甲基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自乙基或丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自乙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中每个烷基独立选自丙基或丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为甲基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为甲基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为乙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为乙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为异丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为异丙基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中至少一个烷基为叔丁基。在另一实施方案中, R¹⁰为C(=O)N-二烷基, 其中两个烷基均为叔丁基。

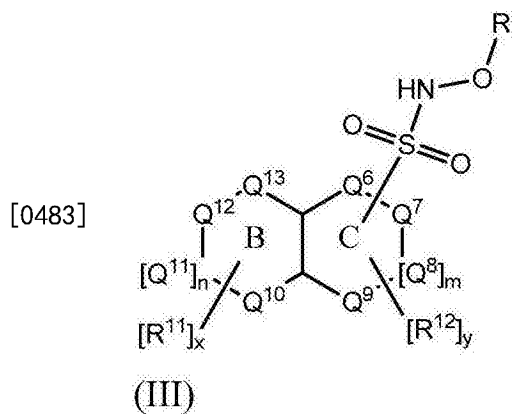
[0478] 在另一实施方案中,本发明涉及式(II)化合物以及随附定义,其中 R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_3) 烷基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基或乙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基或丙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为乙基或丙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为乙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为丙基或丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为甲基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为乙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为丙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为异丙基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为丁基。在另一实施方案中, R^{10} 为 $C(=O)NH$ (C_1-C_4) 烷基,其中所述烷基为叔丁基。

[0479] 在一个实施方案中,本发明涉及式(II)化合物以及随附定义,其中 R 为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, R 为 (C_1-C_4) 烷基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基或乙基。在另一实施方案中, R 为甲基或丙基。在另一实施方案中, R 为甲基或丁基。在另一实施方案中, R 为乙基或丙基。在另一实施方案中, R 为乙基或丁基。在另一实施方案中, R 为丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基。在另一实施方案中, R 为乙基。在另一实施方案中, R 为丙基。在另一实施方案中, R 为异丙基。在另一实施方案中, R 为丁基。在另一实施方案中, R 为叔丁基。

[0480] 在不同的实施方案中,其中 R 为 (C_1-C_6) 烷基,所述烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有苯基。在一个实施方案中, R 为 (C_1-C_4) 烷基,所述烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有苯基。在另一实施方案中, R 为 (C_1-C_3) 烷基,所述烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有苯基。在另一实施方案中, R 为 (C_1-C_2) 烷基,所述烷基在一个实施方案中为未取代的且在另一实施方案中取代有苯基。

[0481] 在一个实施方案中, R 为 (C_1-C_3) 烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中, R 为 (C_1) 烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中, R 为 (C_2) 烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中, R 为 (C_3) 烷基,其取代有苯基。

[0482] 本发明的另一方面提供式(III)化合物或其药用盐:



[0484] 其中：

[0485] 环B为含有 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 的杂芳环或芳环，其中 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 独立选自C、CH、O、N、NH和S；

[0486] 环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，其中 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 独立选自C、CH、O、N、NH和S，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为O、N、NH或S；

[0487] R^{11} 和 R^{12} 独立选自(C₁-C₆)烷氧基和卤素；

[0488] m和n独立选自0-1；

[0489] x为选自0-4的整数；

[0490] y为选自0-3的整数；且

[0491] R为(C₁-C₆)烷基或(C₅-C₇)环烷基，其中所述烷基为未取代的或取代有苯基、(5-或6-元)杂环烷基、(5-或6-元)杂环烯基或(5-或6-元)杂芳基；

[0492] 其中所述苯基为未取代的或取代有1、2、3、4或5个独立选自以下的取代基：卤素、(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基；

[0493] 其中所述杂环烷基或杂环烯基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自以下的取代基：氧代和(C₁-C₆)烷基；且

[0494] 其中所述杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个选自以下的取代基：(C₁-C₆)烷基。

[0495] 在一个实施方案中，本发明涉及式(III)化合物以及随附定义，其中环B为含有 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 的杂芳环，其中 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 和 Q^{13} 独立选自C、CH、O、N、NH和S。在另一实施方案中，环B为芳环。在另一实施方案中，环B为芳环且环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为O。在另一实施方案中，环B为芳环且环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为N。在另一实施方案中，环B为芳环且环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为NH。在另一实施方案中，环B为芳环且环C为含有 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 的杂芳环，条件是 Q^6 、 Q^7 、 Q^8 和 Q^9 中的至少一个为S。在另一实施方案中，环B和C形成苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基或喹啉基。在另一实施方案中，环B和C形成苯并呋喃基。

[0496] 在一个实施方案中，本发明涉及式(III)化合物以及随附定义，其中 R^{11} 为(C₁-C₆)烷氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为(C₁-C₄)烷氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为甲氧基、乙氧基或丙氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为甲氧基、乙氧基或丁氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为甲氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中， R^{11} 为甲氧基或乙氧基。在

另一实施方案中, R^{11} 为甲氧基或丙氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为甲氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为乙氧基或丙氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为乙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为甲氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为乙氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为丙氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为异丙氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为丁氧基。在另一实施方案中, R^{11} 为叔丁氧基。

[0497] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (III) 化合物以及随附定义, 其中 R^{11} 为卤素。在另一实施方案中, R^{11} 为氟、氯或溴。在另一实施方案中, R^{11} 为氟或氯。在另一实施方案中, R^{11} 为氟或溴。在另一实施方案中, R^{11} 为氯或溴。在另一实施方案中, R^{11} 为氟。在另一实施方案中, R^{11} 为氯。在另一实施方案中, R^{11} 为溴。

[0498] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (III) 化合物以及随附定义, 其中 R^{12} 为 (C₁-C₆) 烷氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为 (C₁-C₄) 烷氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基、乙氧基或丙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基、乙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基或乙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基或丙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为乙氧基或丙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为乙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为丙氧基或丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为甲氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为乙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为丙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为异丙氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为丁氧基。在另一实施方案中, R^{12} 为叔丁氧基。

[0499] 在另一实施方案中, 本发明涉及式 (III) 化合物以及随附定义, 其中 R^{12} 为卤素。在另一实施方案中, R^{12} 为氟、氯或溴。在另一实施方案中, R^{12} 为氟或氯。在另一实施方案中, R^{12} 为氟或溴。在另一实施方案中, R^{12} 为氯或溴。在另一实施方案中, R^{12} 为氟。在另一实施方案中, R^{12} 为氯。在另一实施方案中, R^{12} 为溴。

[0500] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 (III) 化合物以及随附定义, 其中 R 为 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, R 为 (C₁-C₄) 烷基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丙基。在另一实施方案中, R 为甲基、乙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为乙基、丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基或乙基。在另一实施方案中, R 为甲基或丙基。在另一实施方案中, R 为甲基或丁基。在另一实施方案中, R 为乙基或丙基。在另一实施方案中, R 为乙基或丁基。在另一实施方案中, R 为丙基或丁基。在另一实施方案中, R 为甲基。在另一实施方案中, R 为乙基。在另一实施方案中, R 为丙基。在另一实施方案中, R 为异丙基。在另一实施方案中, R 为丁基。在另一实施方案中, R 为叔丁基。

[0501] 在不同的实施方案中, 其中 R 为 (C₁-C₆) 烷基, 所述烷基在第一个实施方案中为未取代的, 在第二个实施方案中取代有苯基, 在第三个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂环烷基, 在第四个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂环烯基, 且在第五个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂芳基。

[0502] 在一个实施方案中, R 为 (C₁-C₄) 烷基, 所述烷基在第一个实施方案中为未取代的, 在第二个实施方案中取代有苯基, 在第三个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂环烷基, 在第四个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂环烯基, 且在第五个实施方案中取代有 (5-或6-元) 杂

芳基。在另一实施方案中,R为(C₁-C₂)烷基,所述烷基在第一个实施方案中为未取代的,在第二个实施方案中取代有苯基,在第三个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烷基,在第四个实施方案中取代有(5-或6-元)杂环烯基,且在第五个实施方案中取代有(5-或6-元)杂芳基。

[0503] 在一个实施方案中,R为(C₁-C₃)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₂)烷基,其取代有苯基。在另一实施方案中,R为(C₃)烷基,其取代有苯基。在该段的不同的实施方案中,所述苯基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自如上针对关于式(III)的苯基所述的取代基。在另一实施方案中,所述取代基独立选自F、Cl、甲基、丙-2-基和甲氧基。

[0504] 在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-或6-元)杂环烷基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-元)杂环烷基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(6-元)杂环烷基。在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有二氧杂环戊基。在该段的不同的实施方案中,所述杂环烷基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自如上针对关于式(III)的杂环烷基所述的取代基。在另一实施方案中,所述取代基独立选自氧代和甲基。

[0505] 在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-或6-元)杂环烯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-元)杂环烯基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(6-元)杂环烯基。在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有二氧杂环戊烯基。在该段的不同的实施方案中,所述杂环烯基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自如上针对关于式(III)的杂环烯基所述的取代基。在另一实施方案中,所述取代基独立选自氧代和甲基。

[0506] 在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-或6-元)杂芳基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(5-元)杂芳基。在另一实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有(6-元)杂芳基。在一个实施方案中,R为(C₁)烷基,其取代有吡啶基、呋喃基或噁唑基。在该段的不同的实施方案中,所述杂芳基为未取代的或取代有1、2或3个独立选自如上针对关于式(III)的杂芳基所述的取代基。在另一实施方案中,所述取代基独立选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基和全卤代(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中,所述取代基独立选自全氟甲基和甲基。

[0507] 在另一实施方案中,本发明涉及式(III)化合物以及随附定义,其中R为(C₅-C₇)环烷基。在另一实施方案中,R为环戊基或环己基。在另一实施方案中,R为环戊基或环庚基。在另一实施方案中,R为环己基或环庚基。在另一实施方案中,R为环戊基。在另一实施方案中,R为环己基。在另一实施方案中,R为环庚基。

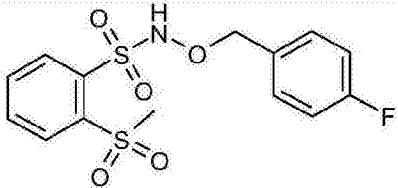
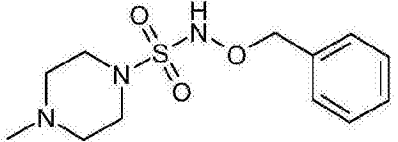
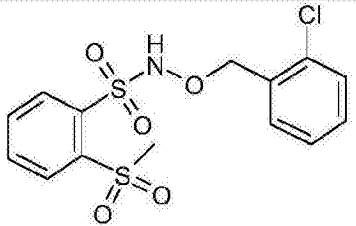
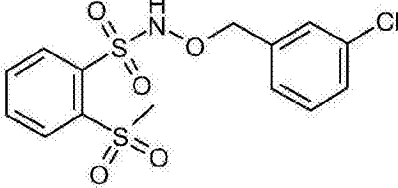
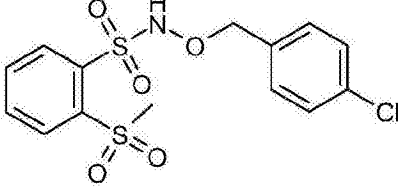
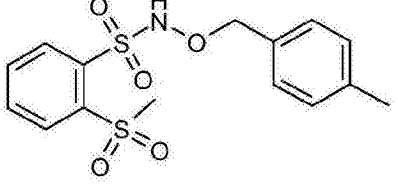
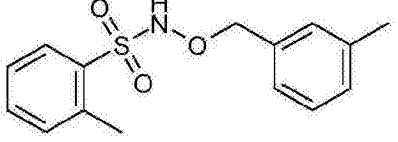
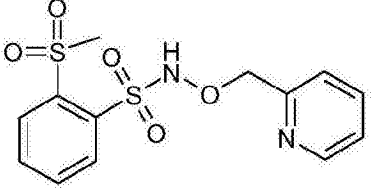
[0508] 表1提供了本发明的代表性化合物。

[0509] 表1.

[0510]

编号	结构	命名
1		N-(苄基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
2		2-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺
3		乙酸 4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]苯基酯
4		N-[(4-羟基苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
5		2-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
6		2,2-二甲基丙酸 2-(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)乙基酯
7		2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺

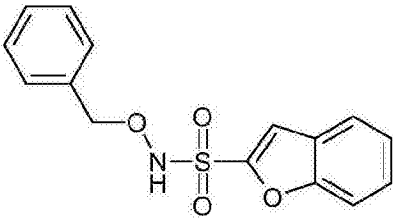
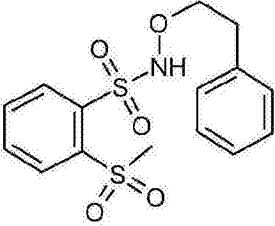
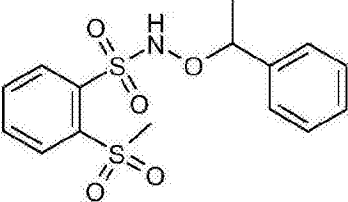
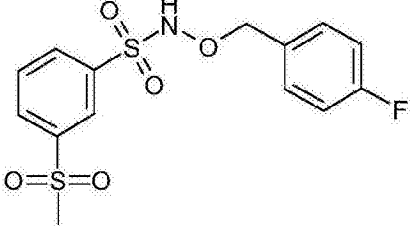
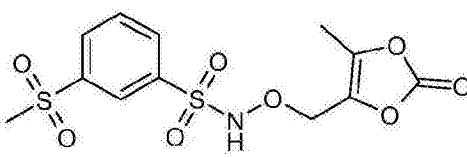
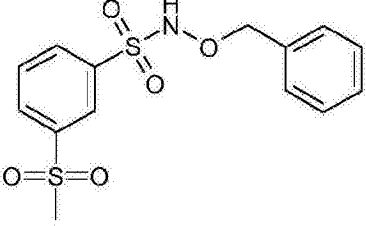
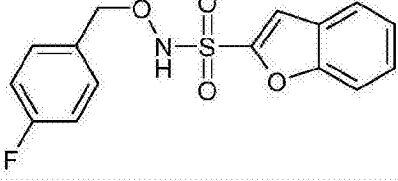
[0511]

编号	结构	命名
8		N-[(4-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基 苯-1-磺酰胺
9		N-(苈基氧基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰 胺
10		N-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基 苯-1-磺酰胺
11		N-[(3-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基 苯-1-磺酰胺
12		N-[(4-氯苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基 苯-1-磺酰胺
13		2-甲磺酰基-N-[(4-甲基苯基)甲氧 基]苯-1-磺酰胺
14		2-甲基-N-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯 -1-磺酰胺
15		2-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基) 苯-1-磺酰胺

[0512]

编号	结构	命名
16		2-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基)苯-1-磺酰胺
17		2-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
18		2-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
19		2-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
20		2-甲磺酰基-N-[[4-(吗啉-4-磺酰基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺
21		2-甲磺酰基-N-[[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺
22		2-甲磺酰基-N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺

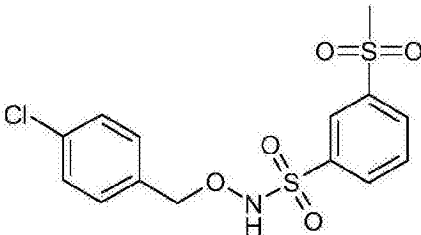
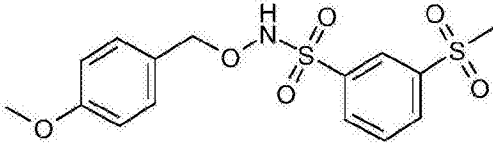
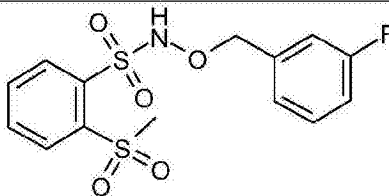
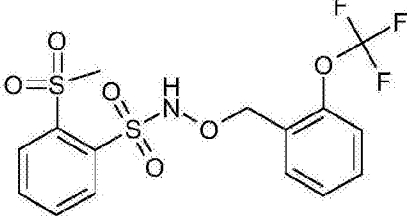
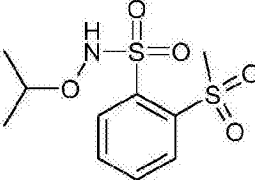
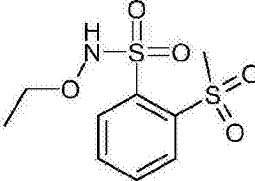
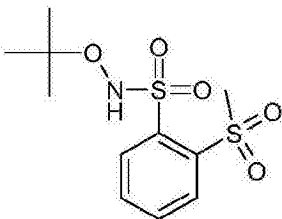
[0513]

编号	结构	命名
23		N-(苄基氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
24		2-甲磺酰基-N-(2-苄基乙氧基)苯-1-磺酰胺
25		2-甲磺酰基-N-(1-苄基乙氧基)苯-1-磺酰胺
26		N-[(4-氟苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
27		3-甲磺酰基-N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
28		N-(苄基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
29		N-[(4-氟苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0514]

编号	结构	命名
30		N-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
31		3-甲磺酰基-N-甲氧基苯-1-磺酰胺
32		2-甲磺酰基-N-[(3-(三氟甲氧基)苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
33		2-甲磺酰基-N-[(3-(三氟甲基)苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
34		N-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
35		2-甲磺酰基-N-[(4-甲磺酰基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
36		2-甲磺酰基-N-[(2-甲基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
37		2-甲磺酰基-N-(氧杂环己-2-基氧基)苯-1-磺酰胺

[0515]

编号	结构	命名
38		N-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
39		3-甲磺酰基-N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
40		N-[(3-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
41		2-甲磺酰基-N-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺
42		2-甲磺酰基-N-(丙-2-基氧基)苯-1-磺酰胺
43		N-乙氧基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
44		N-(叔丁氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺

[0516]

编号	结构	命名
45		N-[(4-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
46		N-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
47		N-[(2-氯苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
48		4-[(2-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺
49		N-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
50		N-(苄基氧基)-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
51		2-甲磺酰基-N-[(2-苯基丙-2-基)氧基]苯-1-磺酰胺

[0517]

编号	结构	命名
52		N-(苄基氧基)-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺
53		N-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺
54		N-[(3,5-二溴-2-羟基苯基)甲氧基]-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
55		5-[(苄基氧基)氨基磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酸
56		N-(苄基氧基)-5-[(苄基氧基)氨基磺酰基]-4-氯-2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]苯甲酰胺
57		N-(苄基氧基)-3-氯噻吩-2-磺酰胺
58		3-氯-N-甲氧基噻吩-2-磺酰胺

[0518]

编号	结构	命名
59		3-甲磺酰基-N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺
60		N-(吡啶-2-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
61		3-甲磺酰基-N-[[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺
62		3-甲磺酰基-N-(吡啶-2-基甲氧基)苯-1-磺酰胺
63		3-甲磺酰基-N-[[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基]苯-1-磺酰胺
64		N-[(2-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
65		N-[[4-(丙-2-基)苯基]甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
66		3-甲磺酰基-N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]苯-1-磺酰胺

[0519]

编号	结构	命名
67		3-甲磺酰基-N-([5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲氧基)苯-1-磺酰胺
68		N-(环戊基氧基)-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
69		N-(环戊基氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
70		N-(环戊基氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
71		N-(苄基氧基)-2-溴苯-1-磺酰胺
72		N-[(4-叔丁基苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
73		N-[(3-甲氧基苯基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
74		N-(苄基氧基)-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰胺

[0520]

编号	结构	命名
75		N-(苄基氧基)吡啶-2-磺酰胺
76		4-(甲氧基氨基磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺
77		4-[(苄基氧基)氨基磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺
78		2-[(苄基氧基)氨基磺酰基]吡啶-1-鎓-1-醇
79		5-(甲氧基氨基磺酰基)-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺
80		5-[(苄基氧基)氨基磺酰基]-N-(丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺
81		N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
82		N-{4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]苯基}乙酰胺

[0521]

编号	结构	命名
83		N-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
84		N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲氧基)-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
85		N-[(2-氯苯基)甲氧基]-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺
86		3-甲磺酰基-N-(吡啶-3-基甲氧基)苯-1-磺酰胺
87		N-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
88		N,6-二甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
89		N-(苄基氧基)-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
90		N-(苄基氧基)-6-氯-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0522]

编号	结构	命名
91		6-氯-N-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
92		3-[(苄基氧基)氨基磺酰基]吡啶-1-鎇-1-醇
93		3-(甲氧基氨基磺酰基)吡啶-1-鎇-1-醇
94		N-(吡啶-3-基甲氧基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
95		4-[(3-甲磺酰基苯磺酰氨基氧基)甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯-1-磺酰胺
96		吡嗪-2-羧酸 2-甲磺酰基苯磺酰氨基酯

[0523] 在具体的实施方案中,表1的化合物作为其药用盐使用。

[0524] 3.3测量磺酰基供给能力

[0525] 通过常规实验来容易地测试化合物的磺酰基供给。尽管通常直接测量是否供给磺酰基不切实际,但已采用若干分析方法且适于确定化合物是否供给磺酰基。举例而言,可将所关注化合物置于密封容器中的溶液中,例如在磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)中或pH约为7.4的磷酸盐缓冲溶液中。在足够解离时间经过后(例如数分钟至数小时),吸取顶部空间气体并分析以确定其组成(例如通过气相色谱和/或质谱)。若形成气体N₂O(其通过HNO二聚化发生),则测试对于磺酰基供给而言是阳性的且该化合物可视为磺酰基供体。

[0526] 可选择地,可将所关注化合物置于(例如)存于pH约为7.4的磷酸盐缓冲溶液中的三(4,6-二甲基-3-磺酸基苯基)膦三钠盐(TXPTS)的溶液。可通过由 ^1H NMR监测TXPTS氮杂-内鎓盐(aza-ylide)的形成来检测由所关注化合物释放的硝酰基的量。参见Reisz et al., Org.Lett.11:2719-2721 (2009), Reisz et al., J.Am.Chem.Soc.133:11675-11685 (2011)和Guthrie et al., J.Org.Chem.80:1338-1348 (2015)。因此,若形成TXPTS氮杂-内鎓盐,则该测试对于硝酰基供给而言是阳性的。

[0527] 若期望,则也可通过将测试化合物暴露于高铁肌红蛋白(Mb^{3+})来检测硝酰基供给。参见Bazylinski et al., J.Amer.Chem.Soc.107 (26):7982-7986 (1985)。硝酰基与 Mb^{3+} 反应形成 Mb^{2+} -NO络合物,其可通过紫外/可见光谱变化或通过电子顺磁共振(EPR)来进行检测。 Mb^{2+} -NO络合物具有定中心于约2的g值周围EPR信号。另一方面,一氧化氮与 Mb^{3+} 反应形成 Mb^{3+} -NO络合物,其具有可忽略的(若存在)EPR信号。因此,若化合物与 Mb^{3+} 反应形成可通过常用方法(例如紫外/可见光谱或EPR)检测的络合物,则该测试对于硝酰基供给而言是阳性的。

[0528] 可将硝酰基供给能力水平表示为化合物的理论化学计量最大值的百分比。在各个实施方案中,供给“显着水平的硝酰基”的化合物意指供给硝酰基的理论最大量的约40%或更高、约50%或更高、约60%或更高、约70%或更高、约80%或更高、约90%或更高或约95%或更高的化合物。在具体实施方案中,化合物供给其硝酰基的理论最大量的约70%至约90%。在具体实施方案中,化合物供给其硝酰基的理论最大量的约85%至约95%。在具体实施方案中,化合物供给其硝酰基的理论最大量的约90%至约95%。供给硝酰基的理论最大量的小于约40%或小于约50%的化合物仍为硝酰基供体且可用于所公开的方法中。供给硝酰基的理论最大量的小于约50%的化合物可用于所公开的方法中,但与供给较高水平的硝酰基的化合物相比可能需要较高的给药水平。

[0529] 可在生理学相关pH测试硝酰基供给。在具体实施方案中,本发明化合物能够在生理学pH(即约7.4的pH)及生理学温度(即约37℃的温度)(统称为“生理学条件”)供给硝酰基。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基的理论最大(即100%)量的约40%或更高。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基理论最大量的约50%或更高。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基理论最大量的约60%或更高。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基理论最大量的约70%或更高。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基理论最大量的约80%或更高。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给其硝酰基理论最大量的约90%或更高。

[0530] 应理解的是,本发明化合物也可供给限制量的一氧化氮,只要硝酰基供给量超过一氧化氮供给量。在某些实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约25摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约20摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约15摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约10摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约5摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给约2摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本发明化合物可在生理学条件下供给极少量(例如约1摩

尔%或更少)的一氧化氮。

[0531] 3.4药物组合物

[0532] 本发明还涵盖包含至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物或表1的化合物及至少一种药用赋形剂的药物组合物。药用赋形剂的实例包括阐述于上文中的那些,例如载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、矫味剂、涂覆剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其任一组合。药用赋形剂的选择及使用教导于(例如)Troy,Ed.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed.(Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2005)。

[0533] 在一个实施方案中,所述至少一种药用赋形剂选自乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素或其任何混合物。在另一实施方案中,所述至少一种药用赋形剂选自乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠或其任何混合物。乳糖(半乳糖及葡萄糖的天然二糖,其可以各种形式使用,例如粒化、筛分、研磨、喷雾干燥及无水)为广泛接受的用于医学及医药用途的赋形剂。Reilly,“Pharmaceutical Necessities,”pp.1015-1050in Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,ed.,20th ed.,Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000)。已披露微晶纤维素为最丰富的赋形剂,至少因为其具有可用于不同需要的各种等级且其具有支持各种功能需求的物理性质(例如作为填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂和/或稳定性增强剂)。Baboota et al.,“Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research,”J.Young Pharmacists 1:6-12(2009)。交联羧甲基纤维素为内部交联的羧甲基纤维素;交联羧甲基纤维素钠为内部交联、至少部分地O-(羧基甲基化)的纤维素的钠盐。任一形式的该赋形剂具有降低的水溶性,这有助于交联,由此尤其提供增强的溶解特性。Boylan et al.,pp.2623-2624in Encyclopedia of Pharmaceut.Technol.(1st ed.,Marcel Dekker,New York,1988)。

[0534] 药物组合物可经配制用于以固体或液体形式进行给药,包括适于下列方式的那些:(1)口服给药,例如浸液(drench)(例如水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如靶向口腔、舌下及全身吸收的那些)、小胶囊、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于施加至舌的糊剂、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、口腔喷雾剂、锭剂、糖锭、丸剂、糖浆、悬浮液、酏剂、液体、乳液及微乳液;或(2)肠胃外给药(例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射),例如无菌溶液或悬浮液。药物组合物可用于立即、持续或控制释放。

[0535] 在一个具体实施方案中,药物组合物经配制用于静脉内给药。在另一实施方案中,药物组合物经配制用于通过连续输注经静脉内给药。

[0536] 在另一实施方案中,药物组合物经配制用于口服给药。在另一实施方案中,药物组合物经配制用于以液体剂型口服给药。在另一实施方案中,药物组合物经配制用于以固体剂型口服给药。在药物组合物配制为口服液体或固体剂型的具体实施方案中,聚乙二醇(例如聚乙二醇300(“PEG300”)、聚乙二醇400(“PEG400”)及其混合物)可用作赋形剂。

[0537] 药物组合物可制成任一适当单位剂型,例如胶囊、药囊、片剂、粉剂、颗粒剂、溶液、存于水性液体中的悬浮液、存于非水性液体中的悬浮液、水包油型液体乳液、油包水型液体乳液、脂质体或推注剂。在一实施方案中,将药物组合物配制为片剂。在另一实施方案中,将药物组合物配制为胶囊。

[0538] 片剂可通过压制或模制任选与一种或多种辅助成分一起制得。压制片剂可通过在

适宜机器中压制呈自由流动形式(例如粉末或颗粒)的一种或多种活性剂来制得,活性剂任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂一起混合。模制片剂可通过在适宜机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制得。可任选涂覆或刻痕片剂且可加以配制以提供其中活性成分的缓慢或控制释放。本领域已知配制药活性成分(例如本文的治疗剂及本领域已知的其他化合物)的所述缓慢或控制释放组合物的方法且披露于所授予的美国专利(其中的一些包括但不限于美国专利4,369,174、4,842,866)及其中引用的参考文献。可使用涂覆剂来将化合物递送至肠中(例如参见美国专利6,638,534、5,217,720、6,569,457及其中引用的参考文献)。本领域技术人员将认识到,除片剂外,可配制其他剂型以提供活性成分的缓慢或控制释放。所述剂型包括但不限于胶囊、颗粒剂及凝胶药丸。

[0539] 适于局部给药的药物组合物包括但不限于糖锭,其包括存于调味基质(例如蔗糖、阿拉伯胶及黄蓍胶)中的成分;及软锭剂,其包括存于调味基质或惰性基质(例如明胶及甘油)中的活性成分。

[0540] 适于肠胃外给药的各种药物组合物的实施方案包括但不限于水性无菌注射溶液或非水性无菌注射溶液,其各自含有(例如)抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂及使得制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;及水性无菌悬浮液与非水性无菌悬浮液,其各自含有(例如)悬浮剂及增稠剂。所述制剂可以单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿(ampule)或小瓶)呈现,且其可储存于冷冻干燥(冻干)条件下且仅需在即将使用前添加无菌液体载体(例如水)。

[0541] 可以酸性、中性或碱性溶液形式给药肠胃外给药的药物组合物。在一个实施方案中,将药物组合物配制成pH为约4至约5(举例而言,pH为约4、约4.5、约4.8或约5,包括其间的值)的酸性溶液。尽管约4的pH通常视为最适于配制供给硝酰基的组合物以实现化合物的合适稳定性,但已发现,在所述酸性条件下进行配制可在肠胃外给药后潜在地引起或加重静脉刺激。可通过将药物组合物配制成较小酸性或甚至中性溶液来减弱刺激量。因此,在具体实施方案中,药物组合物经配制用于在约5至约6.2(例如约5、约5.5、约5.8、约6或约6.2的pH,包括其间的值)的pH肠胃外使用。

[0542] 3.5使用方法

[0543] 在一方面,本发明提供增加体内硝酰基水平的方法,其包括向有需要的患者给药有效量的如本文所公开的化合物或药物组合物。在各种实施方案中,患者患有、疑似患有对硝酰基疗法应答的病症,或处于患有或发生该病症的风险下。

[0544] 在具体实施方案中,本发明提供治疗、预防病症或延迟病症的发作和/或发生的方法,其包括向患者(包括鉴别为需要所述治疗、预防或延迟的患者)给药有效量的如本文所公开的化合物或药物组合物。鉴别有需要的患者可由医师、临床员工、应急响应人员或其他健康护理专业人员进行判断且可为主观性(例如意见)或客观性(例如可通过测试或诊断方法测量)。

[0545] 由本文所公开的方法涵盖的具体病症包括但不限于心血管疾病、缺血/再灌注损伤及肺高血压。

[0546] 3.5.1心血管疾病

[0547] 在一个实施方案中,本发明提供治疗心血管疾病的方法,包括对此需要的患者给药有效量的如本申请所公开的化合物或药物组合物。

[0548] 可有用地使用本文所公开的化合物及组合物进行治疗的心血管疾病及症状的实例包括对硝酰基疗法应答的心血管疾病、冠状动脉阻塞、冠状动脉疾病(“CAD”)、心绞痛、心脏病发作、心肌梗塞、高血压、缺血性心肌病及梗塞、肺充血、肺水肿、心脏纤维变性、瓣膜性心脏病、心包疾病、循环充血状态、周边水肿、腹水、查加斯病(Chagas' disease)、心室肥大、心脏瓣膜病、心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性充血性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭及心脏肥大。

[0549] 3.5.1.1心力衰竭

[0550] 可使用本发明的化合物及组合物来治疗患有心力衰竭的患者。心力衰竭可为任一类型或形式,包含本文所公开的心力衰竭中的任一者。心力衰竭的非限制性实例包括早期心力衰竭、类型I、II、III及IV心力衰竭、急性心力衰竭、充血性心力衰竭(“CHF”)及急性CHF。在一实施方案中,可使用本发明的化合物及组合物来治疗急性失代偿性心力衰竭。

[0551] 在使用本发明的化合物及组合物来治疗患有心力衰竭的患者的实施方案中,也可给药另一治疗心力衰竭的活性剂。在一个所述实施方案中,可结合正性肌力剂(例如 β -激动剂)给药本发明的化合物或组合物。 β -激动剂的实例包括但不限于多巴胺、多巴酚丁胺、异丙肾上腺素、所述化合物的类似物及所述化合物的衍生物。在另一实施方案中,可结合 β -肾上腺素能受体拮抗剂(在本文中也称为 β -拮抗剂或 β -阻断剂)给药本发明的化合物或组合物。 β -拮抗剂的实例包括但不限于普萘洛尔(propranolol)、美托洛尔(metoprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、布新洛尔(bucindolol)及卡维地洛(carvedilol)。

[0552] 本发明化合物可以药物制剂形式给药至需要调节体内硝酰基水平的患者。举例而言,可经静脉内将包括本发明化合物的药物制剂给药至患者。

[0553] 3.5.1.2缺血/再灌注损伤

[0554] 在另一实施方案中,本申请公开的主题提供治疗、预防缺血/再灌注损伤或延迟其发作和/或发生的方法,其包括向有需要的受试者给药有效量的如本文所公开的化合物或药物组合物。

[0555] 在具体的实施方案中,所述方法用于预防缺血/再灌注损伤。在具体的实施方案中,在缺血发作之前给药本发明的化合物或药物组合物。在具体实施方案中,在可发生心肌缺血的过程(例如血管成形术或手术,例如冠状动脉旁路移植手术)之前给药本发明的药物组合物。在具体实施方案中,在缺血之后但在再灌注之前给药本发明的药物组合物。在具体实施方案中,在缺血及再灌注之后给药本发明的药物组合物。

[0556] 在另一实施方案中,可向处于缺血事件的风险下的患者给药本发明的药物组合物。在具体实施方案中,向处于未来缺血事件的风险下但并无当前缺血证据的患者给药本发明的药物组合物。可通过本领域已知的任一方法来确定患者是否处于缺血事件的风险下,例如通过检查患者或患者病史。在具体实施方案中,患者具有先前缺血事件。因此,患者可处于第一或后续缺血事件的风险下。处于缺血事件的风险下的患者的实例包括具有以下状况的患者:已知高胆固醇血症、与缺血有关的EKG变化(例如在适当临床背景中的具峰或倒置T波或ST段抬高或下降)、并非与活动性缺血有关的异常EKG、升高的CKMB、缺血临床证据(例如压榨性胸骨下胸痛或臂痛、呼吸短促和/或发汗)、心肌梗塞(“MI”)先前病史、升高的血清胆固醇、久坐生活方式、部分冠状动脉阻塞的血管造影证据、心肌损害的超声心动图证据或未来缺血事件风险的任一其他证据。缺血事件的实例包括但不限于MI及神经血管缺

血(例如脑血管意外(“CVA”))。

[0557] 在另一实施方案中,治疗受试者为待移植器官。在具体实施方案中,可在移植接受者中再灌注器官之前给药本发明的药物组合物。在具体实施方案中,可在(例如)经由在器官取出过程中使用的灌注插管由供体取出器官之前给药本发明的药物组合物。若器官供体为活供体(例如肾脏供体),则可将本发明的化合物或药物组合物给药至器官供体。在具体实施方案中,通过将器官储存于包含本发明的化合物或药物组合物的溶液中来给药该化合物或药物组合物。举例而言,本发明的化合物或药物组合物可包含于器官保存溶液(例如 University of Wisconsin(“UW”)溶液,其为包含羟基乙基淀粉的基本上不含乙二醇、氯乙烯醇及丙酮的溶液)中(参见美国专利4,798,824)。在具体实施方案中,给药本发明的药物组合物,从而在移植器官的接受者中再灌注后减小器官组织的缺血/再灌注损伤。在具体实施方案中,该方法减小风险组织中的组织坏死(梗塞大小)。

[0558] 缺血/再灌注损伤可损害除心肌组织外的那些组织且所公开的主题涵盖治疗或预防该损害的方法。在各个实施方案中,缺血/再灌注损伤为非心肌性。在具体实施方案中,该方法降低脑、肝、肠、肾脏、肠或除心肌外的任一身体部分的组织中来自缺血/再灌注的损伤。在另一实施方案中,患者处于所述损伤的风险下。选择处于非心肌性缺血的风险下的人员可包括测定用于评价心肌缺血风险的指示剂。然而,其他因素可指示其他组织中的缺血/再灌注风险。举例而言,手术患者通常经历手术相关性缺血。因此,意欲进行手术的患者可视为处于缺血事件的风险下。下列中风风险因素(或这些风险因素的亚组)可证实患者的脑组织缺血风险:高血压、吸烟、颈动脉狭窄、体力活动缺乏、糖尿病、高脂血症、短暂性缺血发作、心房颤动、CAD、CHF、陈旧性MI、具有附壁血栓的左心室功能障碍及二尖瓣狭窄。Ingall, Postgrad.Med.107 (6):34-50 (2000)。另外,老人中未治疗感染性腹泻的并发症可包括心肌、肾脏、脑血管及肠缺血。Slotwiner-Nie et al.,Gastroenterol.Clin.N.Amer.30 (3):625-635 (2001)。可选择地,可基于关于肠、肾脏和/或肝缺血疾病的风险因素来选择患者。举例而言,在处于低血压性发作(例如手术血液损失)的风险下的老年患者中开始治疗。因此,呈现所述适应症的患者可视为处于缺血事件的风险下。在另一实施方案中,患者患有本文所列病症中的任一者或多者,例如糖尿病及高血压。其他可导致缺血的病症(例如脑动静脉畸形)可证实患者的缺血事件风险。

[0559] 3.5.2肺动脉高压

[0560] 在另一实施方案中,可使用本发明的化合物或药物组合物来预防肺高血压或延迟其发作和/或发生。在一个所述实施方案中,可使用本发明的化合物或药物组合物来预防肺动脉高血压(“PAH”)或延迟其发作和/或发生。

[0561] 在另一实施方案中,本申请公开的主题提供减小平均肺动脉压(“MPAP”)的方法,其包括向有需要的患者给药有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。在另一实施方案中,MPAP减小至多约50%。在另一实施方案中,MPAP减小至多约25%。在另一实施方案中,MPAP减小至多约20%。在另一实施方案中,MPAP减小至多约15%。在另一实施方案中,MPAP减小至多约10%。在另一实施方案中,MPAP减小至多约5%。在另一实施方案中,将MPAP自约12mmHg减小至约16mmHg。在另一实施方案中,将MPAP减小至约15mmHg。

[0562] 3.6给药模式、方案及剂量水平

[0563] 可经由肠胃外(例如皮下、肌内、静脉内或皮内)给药来给药本发明的化合物及药

物组合物。在某些实施方案中,通过静脉内输注来给药化合物或药物组合物。在其他实施方案中,可通过口服给药来给药本发明的化合物及药物组合物。

[0564] 在给药包含本发明的化合物的药物组合物时,基于活性药物成分的量(即药物组合物中存在的本发明化合物的量)来表示剂量。

[0565] 在各个实施方案(包含各种口服给药实施方案)中,根据基于重量的每日给药方案以单一日剂量(“QD”)或多个分开剂量来给药本发明的化合物或药物组合物,例如以每天两次(“BID”)、每天3次(“TID”)或每天四次(“QID”)的形式给药。

[0566] 在某些实施方案中,以以下剂量给药本发明的化合物或药物组合物:至少约0.5mg/kg/d、至少约0.75mg/kg/d、至少约1.0mg/kg/d、至少约1.5mg/kg/d、至少约2mg/kg/d、至少约2.5mg/kg/d、至少约3mg/kg/d、至少约4mg/kg/d、至少约5mg/kg/d、至少约7.5mg/kg/d、至少约10mg/kg/d、至少约12.5mg/kg/d、至少约15mg/kg/d、至少约17.5mg/kg/d、至少约20mg/kg/d、至少约25mg/kg/d、至少约30mg/kg/d、至少约35mg/kg/d、至少约40mg/kg/d、至少约45mg/kg/d、至少约50mg/kg/d、至少约60mg/kg/d、至少约70mg/kg/d、至少约80mg/kg/d、至少约90mg/kg/d或至少约100mg/kg/d。

[0567] 在某些实施方案中,以以下剂量给药本发明的化合物或药物组合物:不高于约100mg/kg/d、不高于约100mg/kg/d、不高于约90mg/kg/d、不高于约80mg/kg/d、不高于约80mg/kg/d、不高于约75mg/kg/d、不高于约70mg/kg/d、不高于约60mg/kg/d、不高于约50mg/kg/d、不高于约45mg/kg/d、不高于约40mg/kg/d、不高于约35mg/kg/d、不高于约30mg/kg/d。

[0568] 在各个实施方案中,剂量为约0.001mg/kg/d至约10,000mg/kg/d。在某些实施方案中,剂量为约0.01mg/kg/d至约1,000mg/kg/d。在某些实施方案中,剂量为约0.01mg/kg/d至约100mg/kg/d。在某些实施方案中,剂量为约0.01mg/kg/d至约10mg/kg/d。在某些实施方案中,剂量为约0.1mg/kg/d至约1mg/kg/d。在某些实施方案中,剂量小于约1g/kg/d。

[0569] 在某些实施方案中,以如下剂量范围给药本发明的化合物或药物组合物:其中该范围的下端为约0.1mg/kg/天至约90mg/kg/天的任一量且该范围的上端为约1mg/kg/天至约100mg/kg/天的任一量(例如在一系列实施方案中为约0.5mg/kg/天至约2mg/kg/天且在另一系列实施方案中为约5mg/kg/天至约20mg/kg/天)。

[0570] 在具体实施方案中,以约3mg/kg至约30mg/kg的剂量范围给药本发明的化合物或药物组合物,且以每天一次、每天两次或每天三次的形式给药。

[0571] 在某些实施方案中,根据平坦(即非基于重量)给药方案以每天一次或多个分开剂量(例如以每天两次、每天三次或每天四次的形式给药)来给药本发明的化合物或药物组合物。

[0572] 在各个实施方案中,以以下剂量给药本发明的化合物或药物组合物:至少约0.01克/天(g/d)、至少约0.05g/d、至少约0.1g/d、至少约0.5g/d、至少约1g/d、至少约1.5g/d、至少约2.0g/d、至少约2.5g/d、至少约3.0g/d或至少约3.5g/d。

[0573] 在各个实施方案中,以以下剂量给药本发明的化合物或药物组合物:不高于约5g/d、不高于约4.5g/d、不高于约4g/d、不高于约3.5g/d、不高于约3g/d、不高于约2.5g/d或不高于约2g/d。

[0574] 在某些实施方案中,以约0.01克/天至约4.0克/天的剂量给药本发明的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,可以如下剂量范围给药本发明的化合物或药物组合物:其

中该范围的下端为约0.1mg/天至约400mg/天的任一量,且该范围的上端为约1mg/天至约4000mg/天的任一量。在某些实施方案中,以约5mg/天至约100mg/天的剂量给药化合物或药物组合物。在各种实施方案中,以约150mg/天至约500mg/天的剂量给药化合物或药物组合物。

[0575] 可根据患者需要来调节肠胃外或口服给药的给药间隔。对于较长给药间隔而言,可使用延迟释放或储库制剂。

[0576] 对于静脉内给药而言,剂量可用地根据单位时间以每单位时间的固定量或每单位时间的基于重量的量的形式来表示。

[0577] 在各个实施方案中,以以下量经静脉内给药本发明的化合物或药物组合物:至少约0.1 μ g/kg/min、至少约0.2 μ g/kg/min、至少约0.3 μ g/kg/min、至少约0.4 μ g/kg/min、至少约0.5 μ g/kg/min、至少约1 μ g/kg/min、至少约2.5 μ g/kg/min、至少约5 μ g/kg/min、至少约7.5 μ g/kg/min、至少约10 μ g/kg/min、至少约11 μ g/kg/min、至少约12 μ g/kg/min、至少约13 μ g/kg/min、至少约14 μ g/kg/min、至少约15 μ g/kg/min、至少约16 μ g/kg/min、至少约17 μ g/kg/min、至少约18 μ g/kg/min、至少约19 μ g/kg/min、至少约20 μ g/kg/min、至少约21 μ g/kg/min、至少约22 μ g/kg/min、至少约23 μ g/kg/min、至少约24 μ g/kg/min、至少约25 μ g/kg/min、至少约26 μ g/kg/min、至少约27 μ g/kg/min、至少约28 μ g/kg/min、至少约29 μ g/kg/min、至少约30 μ g/kg/min、至少约31 μ g/kg/min、至少约32 μ g/kg/min、至少约33 μ g/kg/min、至少约34 μ g/kg/min、至少约35 μ g/kg/min、至少约36 μ g/kg/min、至少约37 μ g/kg/min、至少约38 μ g/kg/min、至少约39 μ g/kg/min或至少约40 μ g/kg/min。

[0578] 在各个实施方案中,以以下量经静脉内给药本发明的化合物或药物组合物:不高于约100 μ g/kg/min、不高于约90 μ g/kg/min、不高于约80 μ g/kg/min、不高于约70 μ g/kg/min、不高于约60 μ g/kg/min、不高于约50 μ g/kg/min、不高于约49 μ g/kg/min、不高于约48 μ g/kg/min、不高于约47 μ g/kg/min、不高于约46 μ g/kg/min、不高于约45 μ g/kg/min、不高于约44 μ g/kg/min、不高于约43 μ g/kg/min、不高于约42 μ g/kg/min、不高于约41 μ g/kg/min、不高于约40 μ g/kg/min、不高于约39 μ g/kg/min、不高于约38 μ g/kg/min、不高于约37 μ g/kg/min、不高于约36 μ g/kg/min、不高于约35 μ g/kg/min、不高于约34 μ g/kg/min、不高于约33 μ g/kg/min、不高于约32 μ g/kg/min、不高于约31 μ g/kg/min或不高于约30 μ g/kg/min。

[0579] 在一些实施方案中,以以下范围的量经静脉内给药本发明的化合物或药物组合物:约0.1 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min、约1 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min、约2.5 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min、约5 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min、约10 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min、约1.0 μ g/kg/min至约80 μ g/kg/min、约10.0 μ g/kg/min至约70 μ g/kg/min、约20 μ g/kg/min至约60 μ g/kg/min、约15 μ g/kg/min至约50 μ g/kg/min、约0.01 μ g/kg/min至约1.0 μ g/kg/min、约0.01 μ g/kg/min至约10 μ g/kg/min、约0.1 μ g/kg/min至约1.0 μ g/kg/min、约0.1 μ g/kg/min至约10 μ g/kg/min、约1.0 μ g/kg/min至约5 μ g/kg/min、约70 μ g/kg/min至约100 μ g/kg/min或约80 μ g/kg/min至约90 μ g/kg/min。

[0580] 在具体实施方案中,以以下范围的量经静脉内给药本发明的化合物或药物组合物:约10 μ g/kg/min至约50 μ g/kg/min、约20 μ g/kg/min至约40 μ g/kg/min、约25 μ g/kg/min至约35 μ g/kg/min或约30 μ g/kg/min至约40 μ g/kg/min。在具体实施方案中,以约20 μ g/kg/min至约30 μ g/kg/min的量经静脉内给药本发明的化合物或药物组合物。

[0581] 如本文所公开的化合物或药物组合物可在给药其他治疗剂之前、基本上同时或在之后给药。给药方案可包括使用其他治疗剂预处理和/或共同给药。在该情形下,化合物或药物组合物及其他治疗剂可同时、单独或依序给药。

[0582] 给药方案的实例包括但不限于:以依序方式给药每一化合物、药物组合物或治疗剂;及以基本上同时方式(例如以单一单位剂型)或以多个用于每一化合物、药物组合物或治疗剂的单独单位剂型共给药每一化合物、药物组合物或治疗剂。

[0583] 本领域技术人员应了解,“有效量”或“剂量”(“剂量水平”)取决于各种因素,例如所选择的特定给药模式、给药方案、化合物及药物组合物以及所治疗的特定病症及患者。举例而言,适当剂量水平可取决于以下因素而变化:所采用的具体化合物或药物组合物的活性、排泄速率及毒性可能;所治疗患者的年龄、体重、总体健康状况、性别及饮食;给药频率;共给药的其他治疗剂;及病症的类型及严重程度。

[0584] 3.7包含所述化合物或药物组合物的试剂盒

[0585] 本发明提供包括本文所公开的化合物或药物组合物的试剂盒。在具体实施方案中,试剂盒包括本文所公开的化合物或药物组合物(各自呈无水形式)及药用液体稀释剂。

[0586] 在具体实施方案中,呈无水形式的化合物或呈无水形式的药物组合物含有约2.0重量%或更少水、约1.5重量%或更少水、约1.0重量%或更少水、约0.5重量%或更少水、约0.3重量%或更少水、约0.2重量%或更少水、约0.1重量%或更少水、约0.05重量%或更少水、约0.03重量%或更少水或约0.01重量%或更少水。

[0587] 本领域已知药用液体稀释剂且包括但不限于无菌水、盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油、甘油溶液等。适宜液体稀释剂的其他实例披露于Nairn, “Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts,” pp.721-752 in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)。

[0588] 在一个实施方案中,试剂盒进一步包括使用化合物或药物组合物的说明书。说明书可呈任一适当形式,例如书面或电子形式。在另一实施方案中,说明书可为书面说明书。在另一实施方案中,说明书含于电子储存介质(例如磁盘或光盘)中。在另一实施方案中,说明书包含关于化合物或药物组合物及将化合物或药物组合物给药患者的方式的信息。在另一实施方案中,说明书为关于本文所公开的使用方法(例如治疗、预防选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高血压及其他对硝酰基疗法应答的病症的病症和/或延迟其发作和/或发生)。

[0589] 在另一实施方案中,试剂盒进一步包括适宜包装。在试剂盒包括一种以上的化合物或药物组合物的情形下,可将化合物或药物组合物小心地封装于单独容器中,或组合于一个容器(在交叉反应性及保质期允许时)中。

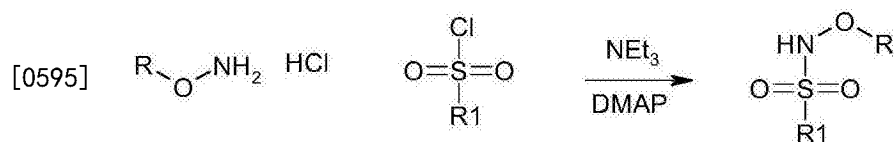
[0590] 若关于所描绘的化学结构与化学名称的一致性有疑问,则应以化学名称为准。

[0591] 4. 实施例

[0592] 呈现下列实施例以用于示例性目的且不应用于限制所公开的主题的范围。

[0593] 4.1 合成N-羟基磺酰胺衍生物化合物

[0594] 一般方法1



[0596] 向O-取代的羟基胺(1当量)在DCM(20vol.)中的溶液中加入三甲基胺(2当量)并将反应混合物在室温搅拌15分钟。向反应混合物中加入二甲基氨基吡啶(0.1当量)和磺酰氯(1当量)并继续搅拌另外的30分钟(或直到经LC-MS或TLC观察到完全反应)。将反应混合物通过加入水淬灭并将有机相经硫酸钠干燥,滤过并减压浓缩得到粗产物,将其经标准方法包括硅胶柱色谱或反相HPLC纯化。

[0597] 表2提供根据一般方法1合成的化合物。

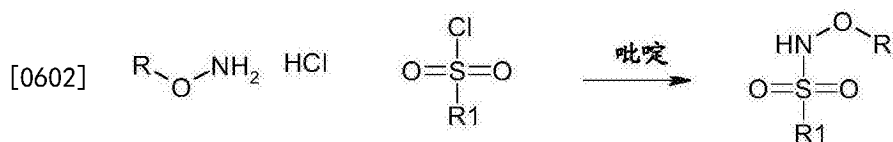
[0598] 表2.

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的质量离子	质量
2	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.95 (1 H, s), 8.27 - 8.42 (2 H, m), 7.76 - 7.95 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.42 (3 H, s)	100	1.67	[M+Na] ⁺	288
7	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.93 (1 H, s), 8.36 - 8.39 (1 H, m), 8.32 - 8.36 (1 H, m), 7.85 - 7.91 (2 H, m), 7.61 (2 H, m, J=8.0 Hz), 7.44 (2 H, m, J=8.0 Hz), 5.06 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	100	2.19	[M-H] ⁻	408
8	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84 (1 H, s), 8.28 - 8.42 (2 H, m), 7.81 - 7.91 (2 H, m), 7.31 (2 H, dd, J=8.5, 5.4 Hz), 7.03 (2 H, t, J=8.7 Hz), 4.97 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	97	2.05	[M+H] ⁺	360
9	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.32 - 7.42 (5 H, m), 7.07 (1 H, s), 4.93 (2 H, s), 3.38 - 3.51 (4 H, m), 2.43 - 2.51 (4 H, m), 2.32 (3 H, s)	100	1.17	[M+H] ⁺	286
13	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84 (1H, s), 8.38 (1H, dd, 5.8, 3.4Hz), 8.31 (1H, dd, 5.8, 3.3Hz), 7.84 (2H, dd, 5.8, 3.4Hz), 7.19 - 7.25 (2H, m), 7.15 (2H, d, 7.9Hz), 4.97 (2H, s), 3.41 (3H, s), 2.34 (3H, s)	100	2.14	[M+H] ⁺	356
17	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.79 (1 H, s), 8.35 - 8.41 (1 H, m), 8.27 - 8.33 (1 H, m), 7.80 - 7.87 (2 H, m), 7.30 (2 H, d, J=7.4Hz), 6.92 (1 H, t, J=7.5 Hz), 6.86 (1 H,	95	2.04	[M+H] ⁺	372

[0600]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
	d, J=8.4 Hz), 5.09 (2 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.41 (3 H, s)				
18	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.35 - 8.42 (1 H, m), 8.28 - 8.35 (1 H, m), 7.80 - 7.89 (2 H, m), 7.22 - 7.26 (1 H, m), 6.82 - 6.93 (3 H, m), 4.99 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.42 (3 H, s)	97	2.03	[M+H] ⁺	372
19	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.83 (1 H, s), 8.38 (1 H, dd, J=5.8, 3.4 Hz), 8.28 - 8.35 (1 H, m), 7.81 - 7.89 (2 H, m), 7.24 - 7.31 (2 H, m), 6.87 (2 H, d, J=8.7 Hz), 4.96 (2 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.42 (3 H, s)	98	2.02	[M+Na] ⁺	394
31	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.50 (1 H, s), 8.18 - 8.30 (2 H, m), 7.81 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.29 (1 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.13 (3 H, s)	100	1.29	[M-H] ⁻	264
42	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.61 (1 H, s), 8.27 - 8.41 (2 H, m), 7.80 - 7.93 (2 H, m), 4.30 (1 H, spt, J=6.2 Hz), 3.44 (3 H, s), 1.17 (6 H, d, J=6.1 Hz)	100	1.96	[M+Na] ⁺	316
43	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.80 (1 H, s), 8.29 - 8.39 (2 H, m), 7.80 - 7.94 (2 H, m), 4.07 (2 H, q, J=7.0 Hz), 3.43 (3 H, s), 1.18 (3 H, t, J=7.0 Hz)	100	1.82	[M+Na] ⁺	302
44	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.40 (1 H, s), 8.32 - 8.36 (1 H, m), 8.28 - 8.32 (1 H, m), 7.82 - 7.88 (2 H, m), 3.44 (3 H, s), 1.23 (9 H, s)	99	2.04	[M+Na] ⁺	330
50	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 - 8.16 (4 H, m), 7.33 - 7.41 (5 H, m), 7.03 (1 H, br. s.), 5.03 (2 H, s), 3.10 (3 H, s)	100	1.85	[M-H] ⁻	340

[0601] 一般方法2



[0603] 向O-取代的羟基胺(1当量)在DCM(20vol.)中的溶液中加入吡啶(2当量)并将反应混合物在室温搅拌15分钟。向反应混合物中加入磺酰氯(1当量)并继续搅拌另外的30分钟(或直到经LC-MS或TLC观察到完全反应)。将反应混合物通过加入水淬灭并将有机相经硫酸钠干燥,滤过并减压浓缩得到粗产物,将其经标准方法包括硅胶柱色谱或反相HPLC纯化。

[0604] 表3提供根据一般方法2合成的化合物。

[0605] 表3.

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的质量离子	质量
52	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 7.63 (1 H, d, J=3.9 Hz), 7.35 - 7.42 (5 H, m), 7.24 (1 H, d, J=3.9 Hz), 7.01 (1 H, s), 5.06 (2 H, s), 3.73 (8 H, s)	96	1.81	[M+H] ⁺	383
53	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 7.64 (1 H, d, J=3.9 Hz), 7.23 - 7.26 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.75 (8 H, s)	95	1.41	[M+H] ⁺	307
57	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 7.64 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.38 - 7.32 (5H, m), 7.07 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.02 (2H, s)	100	2.00	[M-H] ⁻	302
58	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 7.66 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.54 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=5.3 Hz), 3.84 (3H, s)	100	1.61	[M-H] ⁻	226
68	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 8.61 (1H, s), 8.35 - 8.28 (2H, m), 7.90 - 7.81 (2H, m), 4.68 - 4.62 (1H, m), 3.42 (3H, s), 1.79 - 1.63 (4H, m), 1.61 - 1.45 (4H, m)	100	2.13	[M+Na] ⁺	342

[0607]

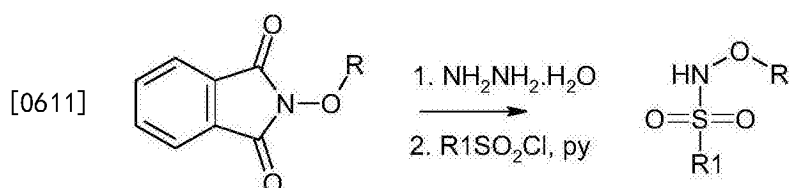
编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
69	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.61 – 7.55 (2H, m), 7.53 – 7.48 (1H, m), 7.40 – 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, s), 4.69 – 4.63 (1H, m), 1.84 – 1.67 (4H, m), 1.64 – 1.47 (4H, m)	100	2.12	[M-H] ⁻	280
70	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 8.48 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.21 (2H, dd, J=15.2, 7.9 Hz), 7.80 (1H, t, J=7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 4.70 – 4.62 (1H, m), 3.12 (3H, s), 1.85 – 1.68 (4H, m), 1.66 – 1.47 (4H, m)	100	1.85	[M-H] ⁻	318
71	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 8.25 (1H, dd, J=7.8, 1.7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=7.8, 1.1 Hz), 7.53 (1H, td, J=7.7, 1.2 Hz), 7.48 (1H, td, J=7.7, 1.8 Hz), 7.37 – 7.30 (5H, m), 4.99 (2H, s)	100	2.06	[M-H] ⁻	340/342
74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 10.71 (1H, s), 8.18 (1H, d, 7.9Hz), 8.11 – 8.16 (2H, m), 7.91 (1H, t, 8.0Hz), 7.30 – 7.42 (5H, m), 4.92 (2H, s)	95	2.31	[M-H] ⁻	330
75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 10.99 (1H, s), 8.66 – 8.92 (1H, m), 8.11 – 8.19 (1H, m), 8.03 – 8.11 (1H, m), 7.73 (1H, ddd, 7.5, 4.7, 1.0Hz), 7.21 – 7.46 (5H, m), 4.87 (2H, s)	100	1.94	[M+H] ⁺	265
76	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 8.17 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.18 (1H, s), 5.91 (1H, d, J=7.0 Hz), 4.25 (1H, dq, J=13.3, 6.6 Hz), 3.85 (3H, s), 1.27 (6H, d, J=6.6 Hz)	100	1.55	[M+H] ⁺	279
77	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) d 8.14 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.40 – 7.32 (5H, m), 7.11 (1H, s), 5.88 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.00 (2H, s), 4.28 – 4.14 (1H, m), 1.25 (6H, d, J=6.6 Hz)	99	1.93	[M+H] ⁺	355

[0608]

编号	^1H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
79	^1H NMR (DMSO, 500 MHz) d 10.77 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J=4.0, 2.1 Hz), 4.04 (1H, dq, J=13.3, 6.6 Hz), 3.70 (3H, s), 1.16 (6H, d, J=6.6 Hz)	99	1.61	$[\text{M}+\text{H}]^+$	279
80	^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) d 7.62 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.40 – 7.33 (6H, m), 7.14 (1H, s), 5.82 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.03 (2H, s), 4.29 – 4.17 (1H, m), 1.26 (6H, d, J=6.6 Hz)	100	2.1	$[\text{M}+\text{H}]^+$	355
85	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) d ppm 10.83 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.29 (1H, d, 7.9Hz), 8.21 (1H, d, 8.0Hz), 7.89 - 8.00 (1H, m), 7.32 - 7.54 (4H, m), 5.05 (2H, s), 3.34 (3H, s)	100	2.79	$[\text{M}-\text{H}]^-$	374
86	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) d ppm 10.77 (1H, s), 8.57 (2H, br. s.), 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, d, 7.9Hz), 8.21 (1H, d, 7.9Hz), 7.91 - 8.00 (1H, m), 7.78 (1H, d, 7.7Hz), 7.42 (1H, dd, 7.4, 4.9Hz), 4.98 (2H, s), 3.32 (3H, s)	100	1.51	$[\text{M}+\text{H}]^+$	343
87	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) d ppm 11.36 (1H, s), 7.81 - 7.90 (2H, m), 7.77 (1H, d, 8.4Hz), 7.53 - 7.64 (1H, m), 7.38 - 7.50 (1H, m), 6.26 (1H, s), 4.94 (2H, s), 2.38 (3H, s)	100	2.71	$[\text{M}+\text{H}]^+$	309
88	^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) d ppm 7.52 - 7.62 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.00 (1H, dd, 8.7, 2.2Hz), 3.89 (3H, s), 3.85 (3H, s)	100	2.57	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	280
89	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) d ppm 11.08 (1H, s), 7.56 - 7.81 (2H, m), 7.22 - 7.47 (6H, m), 7.03 (1H, dd, 8.7, 1.8Hz), 4.91 (2H, s), 3.84 (3H, s)	100	3.08	$[\text{M}+\text{H}]^+$	334
90	^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) d ppm 7.63 (1H, d, 8.5Hz), 7.57 (2H, s), 7.29 - 7.42 (6H, m), 5.02 (2H, s)	100	3.32	$[\text{M}-\text{H}]^-$	336

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的质量离子	质量
[0609] 91	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.65 (1H, d, 8.5Hz), 7.53 - 7.61 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.37 (1H, dd, 8.5, 1.7Hz), 3.86 (3H, s)	93	1.94		
94	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.23 (1H, s), 8.50 - 8.59 (2H, m), 7.71 - 7.90 (4H, m), 7.51 - 7.63 (1H, m), 7.36 - 7.50 (2H, m), 4.98 (2H, s)	97	2.00		

[0610] 一般方法3: 酞酰亚胺保护的羟基胺



[0612] 向N-烷氧基酞酰亚胺(1当量)在THF(10vol.)中的溶液中加入胂水合物(1.1当量)并将所得的溶液搅拌直到观察到析出(约30分钟)。向所得的混悬液中加入磺酰氯(1当量)和吡啶(1当量)并将反应混合物搅拌直到经LC-MS观察到完全消耗磺酰氯。将反应混合物通过加入水(5vol.)淬灭并萃取至DCM(10-30vol.)中。将不溶性酞嗪经滤过除去并将所得的滤液用水(5vol.)和盐水(5vol.)洗涤,之后经硫酸钠干燥,滤过并蒸发至干。将粗产物经标准方法包括硅胶柱色谱或反相HPLC纯化。

[0613] 酞酰亚胺保护的羟基胺根据在J.Org.Chem., 1997, 26, 9177-9181中详述的方法合成。表4提供了一般方法3中使用的酞酰亚胺保护的羟基胺且表5提供了根据一般方法3合成的本发明化合物。

[0614] 表4.

[0615]

实施例编号	命名	¹ H NMR
3, 4	乙酸 4-[[[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)氧基]甲基]苯基酯	¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.80 - 7.93 (4 H, m), 7.48 - 7.62 (2 H, m), 7.07 - 7.23 (2 H, m), 5.17 (2 H, s), 2.27 (3 H, s)

[0616]

实施例 编号	命名	¹ H NMR
5	2-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.89 (4H, d, 2.4Hz), 5.08 (2H, s), 2.05 (3H, s)
6	乙酸 2-[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)氧基]乙基酯	¹ H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.81 - 7.88 (2 H, m), 7.72 - 7.81 (2 H, m), 4.43 (4 H, s), 1.19 (9 H, s)
20	2-{[4-(吗啉-4-磺酰基)苯基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.83 - 7.89 (4 H, m), 7.75 - 7.83 (4 H, m), 5.30 (2 H, s), 3.60 - 3.65 (4 H, m), 2.81 - 2.87 (4 H, m)
35	2-[(4-甲磺酰基苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).
41	2-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.42 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.31 (s, 2H).
48, 95	4-[[[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)氧基]甲基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺	合成自 4-(氯甲基)-N,N-二(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.43 (4 H, s), 4.61 (2 H, s), 3.15 - 3.88 (14 H, m)) ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.80 - 7.87 (2 H, m), 7.71 - 7.79 (2 H, m), 7.59 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.39 - 7.48 (2 H, m), 5.24 (2 H, s), 3.18 - 3.86 (14 H, m)
51	2-[(2-苯基丙-2-基)氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.83 (2 H, dd, J=5.4, 3.1 Hz), 7.65 - 7.79 (4 H, m), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.31 - 7.37 (1 H, m), 1.80 (6 H, s)
54	2-[(3,5-二溴-2-羟基苯基)甲氧基]-2,3-二	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.81 (1H, s), 7.86 (4H, s), 7.75 (1H, d, 2.4Hz), 7.62

[0617]

实施例 编号	命名	¹ H NMR
	氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	(1H, d, 2.5Hz), 5.22 (2H, s)
61	2-[[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.53 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.83 (4 H, s), 7.76 (1 H, d, J=1.6 Hz), 7.63 (2 H, d, J=8.5 Hz), 6.56 (1 H, t, J=2.0 Hz), 5.19 (2 H, s)
82	N-(4-[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)氧基]甲基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10.01 (1H, s), 7.83 (4H, m), 7.57 (2H, dd, 2.6, 9.5Hz), 7.39 (2H, dd, 2.1, 9.0Hz), 5.07 (2H, s), 2.02 (3H, s).
67	2-[[5-(三氟甲基)呋喃-2-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ ppm 7.87 – 7.80 (2H, m), 7.79 – 7.72 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=3.3, 0.9 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.3 Hz), 5.18 (2H, s)

[0618] 表5.

[0619]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.97 (1H, s), 8.15 - 8.34 (2H, m), 7.93 - 8.08 (2H, m), 7.38 (2H, d, 8.5Hz), 6.99 - 7.20 (2H, m), 4.94 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.26 (3H, s)	100	1.97	[M+Na] ⁺	422
4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.76 (1H, br. s.), 9.56 (1H, s), 8.16 - 8.32 (2H, m), 7.93 - 8.06 (2H, m), 7.13 (2H, d, 8.5Hz), 6.71 (2H, d, 8.5Hz), 4.80 (2H, s), 3.48 (3H, s)	96	1.96	[M+Na] ⁺	379
5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 10.07 (1H, s), 8.21 - 8.33 (1H, m), 8.11 - 8.20 (1H, m), 7.96 - 8.09 (2H, m), 4.73 (2H, s), 3.46 (3H, s), 2.15 (3H, s)	100	1.74	[M-H] ⁻	362

[0620]

编号	^1H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
6	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.93 (1 H, s), 8.27 - 8.44 (2 H, m), 7.74 - 7.97 (2 H, m), 4.14 - 4.33 (4 H, m), 3.43 (3 H, s), 1.18 (9 H, s)	100	2.03	$[\text{M}+\text{H}]^+$	380
10	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (1 H, s), 8.37 - 8.43 (1 H, m), 8.29 - 8.35 (1 H, m), 7.82 - 7.90 (2 H, m), 7.37 (2 H, dt, $J=7.4$, 1.8 Hz), 7.21 - 7.30 (2 H, m), 5.16 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	99	2.1	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	398
11	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.90 (1H, s), 8.36 - 8.41 (1H, m), 8.30 - 8.36 (1H, m), 7.88 (2H, dd, 5.7, 3.5Hz), 7.25 - 7.33 (3H, m), 7.20 (1H, d, 7.1Hz), 4.98 (2H, s), 3.42 (3H, s)	100	2.13	$[\text{M}+\text{H}]^+$	376
12	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.87 (1H, s), 8.27 - 8.41 (2H, m), 7.81 - 7.92 (2H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.24 - 7.28 (2H, m), 4.97 (2H, s), 3.42 (3H, s)	100	2.13	$[\text{M}+\text{H}]^+$	376
14	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.86 (1 H, s), 8.19 - 8.50 (2 H, m), 7.70 - 7.93 (2 H, m), 7.22 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.09 - 7.16 (3 H, m), 4.98 (2 H, s), 3.42 (3 H, s), 2.34 (3 H, s)	100	2.11	$[\text{M}+\text{H}]^+$	356
15	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.00 (1 H, s), 8.55 - 8.61 (1 H, m), 8.37 - 8.43 (1 H, m), 8.30 - 8.37 (1 H, m), 7.83 - 7.91 (2 H, m), 7.69 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 7.33 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	98	1.44	$[\text{M}+\text{H}]^+$	343
16	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.92 (1 H, s), 8.56 - 8.60 (2 H, m), 8.35 - 8.39 (1 H, m), 8.30 - 8.35 (1 H, m), 7.82 - 7.91 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.27 - 7.30 (1 H, m), 5.04 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	98	1.22	$[\text{M}+\text{H}]^+$	343

[0621]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.07 (1H, br. s.), 8.25 (2H, ddd, 17.7, 5.6, 3.5Hz), 8.03 (2H, dd, 5.6, 3.4Hz), 7.73 (2H, d, 8.1Hz), 7.62 (2H, d, 8.1Hz), 5.07 (2H, s), 3.56 - 3.69 (4H, m), 3.48 (3H, s), 2.76 - 2.90 (4H, m).	100	1.89	[M+H] ⁺	491
21	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.97 (1 H, s), 8.36 - 8.41 (1 H, m), 8.30 - 8.36 (1 H, m), 7.83 - 7.91 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.50 - 7.57 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	95	2.13	[M+H] ⁺	410
22	¹ H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.28 - 8.42 (2 H, m), 7.81 - 7.93 (2 H, m), 7.31 - 7.41 (2 H, m), 7.19 (2 H, d, J=7.9Hz), 5.01 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	100	2.2	[M+H] ⁺	426
24	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.81 (1 H, s), 8.31 (1 H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 8.03 (1 H, dd, J=7.9, 1.1 Hz), 7.80 - 7.86 (1 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 7.20 - 7.31 (3 H, m), 7.15 (2 H, d, J=6.9 Hz), 4.27 (2 H, t, J=6.9 Hz), 3.42 (3 H, s), 2.88 (2 H, t, J=6.9 Hz)	92	2.06	[M+H] ⁺	356
25	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.61 (1 H, s), 8.31 - 8.38 (2 H, m), 7.80 - 7.91 (2 H, m), 7.28 - 7.37 (5 H, m), 5.19 (1 H, d, J=6.6Hz), 3.40 (3 H, s), 1.46 (3 H, d, J=6.6 Hz)	100	2.08	[M+Na] ⁺	378
26	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.50 (1 H, t, J=1.6 Hz), 8.14 - 8.27 (2 H, m), 7.78 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.31 - 7.39 (2 H, m), 7.13 (1H, s), 7.02 - 7.10 (2 H, m), 4.99 (2 H, s), 3.07 (3 H, s)	99	1.83	[M-H] ⁻	358
27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.87 (1 H, s) 8.23 - 8.39 (2 H, m) 8.14 (1 H, d, J=7.9 Hz) 7.88 - 7.99 (1 H, m) 4.72 (2 H, s)	100	1.54	[M+H] ⁺	364

[0622]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
	2.15 (3 H, s)				
28	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.50 (1 H, t, J=1.6 Hz), 8.20 (2 H, dt, J=7.8, 2.0 Hz), 7.77 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.32 - 7.47 (5 H, m), 7.19 (1 H, s), 5.03 (2 H, s), 3.03 (3 H, s)	100	1.79	[M+Na] ⁺	364
29	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.72 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1 H, d, J=0.8 Hz), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.51 (1 H, td, J=7.8, 1.3 Hz), 7.31 - 7.40 (4 H, m), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 4.99 (2 H, s), 19F NMR (235 MHz, 氯仿-d) δ ppm -112.54	96	2.02	[M-H] ⁻	320
30	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.75 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.63 (1 H, d, J=0.6 Hz), 7.57 - 7.61 (1 H, m), 7.51 - 7.57 (1 H, m), 7.49 (1 H, s), 7.37 - 7.42 (1 H, m), 4.75 (2 H, s), 2.22 (3 H, s)	96	1.92	[M+Na] ⁺	348
32	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).	100	2.17	[M+Na] ⁺	448
33	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).	100	2.13	[M+Na] ⁺	432
34	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).	97	2.05	[M+Na] ⁺	408

[0623]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
35	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.40 – 8.31 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).	97	1.84	[M+Na] ⁺	442
36	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 2H), 7.91 – 7.75 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	100	2.05	[M+Na] ⁺	378
38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.73 (1H, s), 8.33 (1H, t, 1.5Hz), 8.28 (1H, d, 7.8Hz), 8.18 (1H, d, 7.8Hz), 7.93 (1H, t, 7.8Hz), 7.35 - 7.43 (4H, m), 4.90 (2H, s), 3.30 (3H, s)	100	2.84	[M+Na] ⁺	397
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.65 (1H, s), 8.32 (1H, t, 1.5Hz), 8.26 (1H, d, 7.8Hz), 8.17 (1H, d, 7.8Hz), 7.91 (1H, t, 7.8Hz), 7.26 (2H, d, 8.6Hz), 6.90 (2H, d, 8.6Hz), 4.83 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.29 (3H, s)	94	2.67	[M-H] ⁻	370
40	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (1 H, s), 8.36 - 8.41 (1 H, m), 8.31 - 8.36 (1 H, m), 7.81 - 7.93 (2 H, m), 7.28 - 7.34 (1 H, m), 7.10 (1 H, d, J=7.6 Hz), 6.99 - 7.05 (2 H, m), 5.00 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	97	2.1	[M+Na] ⁺	382
41	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (1 H, s), 8.36 - 8.42 (1 H, m), 8.29 - 8.35 (1 H, m), 7.83 - 7.90 (2 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.34 - 7.40 (1 H, m), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 5.11 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	100	2.24	[M+Na] ⁺	448
45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.19 (1H, s), 7.83 (1H, d, 7.8Hz), 7.80 (1H, m), 7.75 (1H, d, 8.4Hz), 7.57 (1H, ddd, 7.7, 7.2, 1.0Hz), 7.43 - 7.34 (5H, m), 4.90 (2H, s).	100	3.22	[M-H] ⁻	336

[0624]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.13 (1H, s), 7.82 - 7.88 (1H, m), 7.79 (1H, d, 0.8Hz), 7.75 (1H, dd, 8.5, 0.8Hz), 7.56 (1H, ddd, 8.5, 7.3, 1.3Hz), 7.37 - 7.46 (1H, m), 7.23 - 7.32 (2H, m), 6.87 - 6.95 (2H, m), 4.84 (2H, s)	100	3.03	[M-H] ⁻	332
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.27 (1H, s), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), 7.80 (1H, d, 0.8Hz), 7.75 (1H, d, 8.4Hz), 7.56 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.2Hz), 7.41 - 7.47 (3H, m), 7.33 - 7.36 (2H, m), 5.02 (2H, s)	99	3.19	[M+H] ⁺	338
48	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.35 - 8.39 (1 H, m), 8.31 - 8.35 (1 H, m), 7.84 - 7.89 (2 H, m), 7.38 - 7.41 (2 H, m), 7.33 - 7.35 (2 H, m), 5.02 (2 H, s), 3.61 - 3.83 (4 H, m), 3.21 - 3.55 (13 H, m)	99	1.87	[M+H] ⁺	501
49	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.86 (1 H, s), 8.37 - 8.42 (1 H, m), 8.29 - 8.34 (1 H, m), 7.81 - 7.89 (2 H, m), 7.29 - 7.38 (2 H, m), 7.12 (1 H, td, J=7.5, 0.9 Hz), 7.05 (1 H, t, J=9.1 Hz), 5.09 (2 H, s), 3.42 (3 H, s)	98	2.12	[M+Na] ⁺	382
51	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.44 (1 H, s), 8.33 - 8.40 (2 H, m), 7.83 - 7.91 (2 H, m), 7.31 - 7.35 (4 H, m), 7.23 - 7.27 (1 H, m), 3.41 (3 H, s), 1.62 (6 H, s)	100	2.24	[M+Na] ⁺	392
54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.96 (1 H, br. s.), 9.73 (1 H, br. s.), 8.23 - 8.31 (1 H, m), 8.16 - 8.23 (1 H, m), 7.94 - 8.09 (2 H, m), 7.71 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.4 Hz), 4.97 (2 H, s), 3.47 (3 H, s)	99	2.27	[M+Na] ⁺	538
59	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.44 - 8.60 (1H, m), 8.10 - 8.29 (2H, m), 7.75 (1H, t, 7.8Hz), 7.37 (2H, d, 1.8Hz), 7.07 (1H, s), 6.83	97	2.17	[M+Na] ⁺	394

[0625]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
	- 7.02 (2H, m), 5.11 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.00 (3H, s)				
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.30 (1H, s), 8.52 (1H, m), 7.75-7.85 (4H, m), 7.57 (1H, ddd, 1.3, 7.2, 7.8Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.30 - 7.34 (1H, m), 4.99 (2H, s)	97	1.38	[M+H] ⁺	305
61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.75 (1H, s), 8.51 (1H, d, 2.4Hz), 8.36 (1H, s), 8.29 (1H, d, 7.9Hz), 8.21 (1H, d, 7.9Hz), 7.95 (1H, t, 7.9Hz), 7.84 (2H, d, 8.5Hz), 7.75 (1H, d, 1.1Hz), 7.47 (2H, d, 8.5Hz), 6.55 (1H, t, 2.0 Hz), 4.96 (2H, s), 3.31 (3H, s)	98	1.83	[M+H] ⁺	408
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.85 (1H, s), 8.50 - 8.60 (1H, m), 8.37 (1H, t, 1.6Hz), 8.28 - 8.34 (1H, m), 8.18 - 8.27 (1H, m), 7.96 (1H, t, 7.9Hz), 7.82 (1H, td, 7.7, 1.8Hz), 7.40 (1H, d, 7.8Hz), 7.35 (1H, ddd, 7.7, 4.9, 1.0Hz), 5.01 (2H, s), 3.33 (3H, s)	100	1.73	[M-H] ⁻	341
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.72 (1H, s), 8.36 (1H, t, 1.6Hz), 8.26 - 8.32 (1H, m), 8.16 - 8.24 (1H, m), 7.94 (1H, t, 7.9Hz), 7.19 - 7.34 (4H, m), 4.88 (2H, s), 3.31 (3H, s), 2.88 (1H, spt, 6.9Hz), 1.19 (6H, d, 6.9Hz)	56	3.13	[M-H] ⁻	382
64	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.15 (1H, s), 7.85 (1H, d, 7.9Hz), 7.70 - 7.80 (2H, m), 7.50 - 7.63 (1H, m), 7.37 - 7.48 (1H, m), 7.22 - 7.36 (2H, m), 6.85 - 7.05 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.33 (3H, s)	100	3.17	[M-H] ⁻	332
65	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.67 - 7.76 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.54 - 7.59 (1H, m), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.36 (1H, ddd, 8.0, 7.1, 1.0Hz), 7.17 - 7.31	100	3.5	[M-H] ⁻	344

[0626]

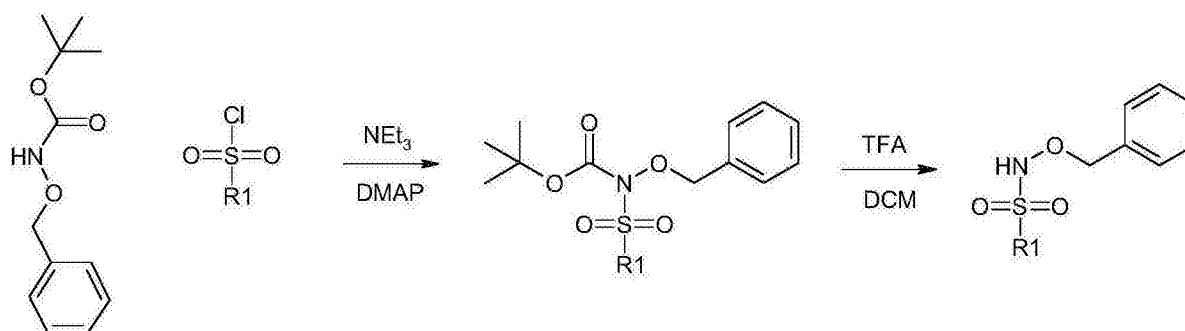
编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
	(4H, m), 4.99 (2H, s), 2.90 (1H, spt, 6.9Hz), 1.24 (6H, d, 7.0Hz)				
66	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.50 (1H, t, 1.6Hz), 8.21 (2H, dd, 8.0, 1.8Hz), 7.78 (1H, t, 7.9Hz), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.11 (1H, s), 6.94 (1H, d, 7.8Hz), 6.91 (1H, dd, 2.6, 0.9Hz), 6.86 - 6.89 (1H, m), 5.00 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.05 (3H, s)	100	2.7	[M+H] ⁺	372
67	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).	97	1.92	[M-H] ⁻	398
72	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.48-8.49 (1H, m), 8.17-8.21 (2H, m), 7.75 (1H, t, 7.8Hz), 7.37-7.40 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.09 (1H, s), 4.99 (2H, s), 3.01 (3H, s), 1.31 (9H, s)	100	3.2	[M-H] ⁻	396
73	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.70 (1H, d, 7.8Hz), 7.60 (1H, d, 0.8Hz), 7.55 (1H, dd, 8.4Hz, 0.8Hz), 7.47 - 7.51 (1H, m), 7.33 - 7.37 (2H, m), 7.23 - 7.27 (2H, m), 4.98 (2H, s), 3.79 (3H, s)	98	3.08	[M-H] ⁻	332
81	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.46 (1H, s), 8.20 (2H, dd, J=13.0, 7.8 Hz), 7.80 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.36 - 7.49 (1H, m), 4.82 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.24 (3H, s)	100	2.29	[M+H] ⁺	361
82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.67 (1H, s), 9.97 (1H, s), 8.33 (1H, m), 8.26 (1H, d, 7.9Hz), 8.18 (1H, d, 8.2Hz), 7.92 (1H, t, 7.8Hz), 7.53 (2H, d, 8.4Hz), 7.24 (2H, d, 8.4Hz), 4.83 (2H, s), 3.29 (3H, s), 2.02 (3H, s)	100	2.22	[M+H] ⁺	399

[0627]

编号	^1H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
83	^1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.72 (1H, d, 8.0Hz), 7.55-7.57 (2H, m), 7.51 (1H, dt, 1.2, 6.8, 7.7Hz), 7.37 (1H, dt, 1.2, 6.8, 7.7Hz), 7.32 (1H, s), 4.81 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.26 (3H, s)	100	2.75	$[\text{M}+\text{H}]^+$	323
84	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.93 (1H, s), 8.37 (1H, t, 1.6Hz), 8.31 (1H, dt, 7.9, 1.3Hz), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.06 (1H, dd, 9.2, 0.7Hz), 7.93 - 8.00 (2H, m), 5.09 (2H, s), 3.31 (3H, s)	100	1.81	$[\text{M}-\text{H}]^-$	382
95	^1H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.50 (1H, t, J=1.5 Hz), 8.25 - 8.16 (2H, m), 7.85 - 7.75 (3H, m), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.52 (4H, t, J=5.8 Hz), 3.39 (4H, t, J=5.8 Hz), 3.28 (6H, s), 3.09 (3H, s)	100	1.91	$[\text{M}+\text{H}]^+$	537

[0628] 一般方法4

[0629]



[0630] 向N-(苄基氧基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)在DCM(20vol.)中的溶液中加入三乙胺(1当量)并将反应混合物在室温搅拌10分钟。向该溶液中加入磺酰氯(1当量)和二甲基氨基吡啶(0.1当量)并继续搅拌直到经LCMS观察到起始物质完全消耗。将反应混合物通过加入水(5vol.)淬灭并将有机物萃取至DCM(10vol.)中,经硫酸钠干燥,滤过并真空浓缩。粗产物经硅胶色谱纯化(用庚烷:乙酸乙酯(10%-60%梯度)洗脱)。

[0631] 向BOC保护的磺酰胺(1当量)在DCM(10vol.)中的溶液中加入TFA(20-40%在DCM中的溶液)并继续搅拌直到经LCMS观察到起始物质完全消耗。将反应混合物真空浓缩并经硅胶色谱纯化(用庚烷:乙酸乙酯(10%-60%梯度)洗脱)。

[0632] 表6提供了根据一般方法4合成的本发明化合物。

[0633] 表6.

[0634]

编号	^1H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
1	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.87 (1H, s), 8.36 - 8.41 (1H, m), 8.28 - 8.35 (1H, m), 7.81 - 7.90 (2H, m), 7.29 - 7.38 (5H, m), 5.02 (2H, s)	95	2.05	$[\text{M}+\text{H}]^+$	342
23	^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.72 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.60 - 7.63 (1 H, m), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.50 (1 H, td, J=7.8, 1.1 Hz), 7.31 - 7.40 (7 H, m), 5.03 (2 H, s)	94	2.18	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	326

[0635] 表7中的化合物经以下方法自相应的吡啶类似物合成。

[0636] 将使用一般方法1、2或3合成的吡啶类似物在40%过氧乙酸中加热至65℃直到经LCMS观察到起始物质完全消耗。将过氧乙酸真空除去并将粗产物吸收于DCM中并用碳酸氢钠溶液中和。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,滤过并真空浓缩。将预期产物通过由庚烷:乙酸乙酯混合物研磨分离得到预期吡啶N-氧化物。

[0637] 表7.

[0638]

编号	^1H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
78	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.65 (1H, s), 8.49 (1H, d, 6.5Hz), 8.15 (1H, dd, 8.0, 1.7Hz), 7.75 (1H, td, 7.1, 2.0Hz), 7.56 - 7.64 (1H, m), 7.26 - 7.38 (5H, m), 4.89 (2H, s)	100	1.87	$[\text{M}+\text{H}]^+$	281
92	^1H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.75 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.8, 6.7 Hz), 7.40 - 7.31 (5H, m), 5.02 (2H, s)	100	1.52	$[\text{M}+\text{H}]^+$	281

[0639]

编号	¹ H NMR	%纯度	LC-MS (min)	观察到的 质量离子	质量
93	¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 10.93 (1H, s), 8.51 (1H, dt, J=5.8, 1.5 Hz), 8.46 (1H, s), 7.73 - 7.64 (2H, m), 3.71 (3H, s)	99	0.83	[M+H] ⁺	205

[0640] 合成实施例37

[0641] 向冷却至0℃的0-(氧杂环己-2-基)羟基胺(1.01g, 8.64mmol)在水(3mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.19g, 8.64mmol)在水(1mL)中的溶液,同时保持温度<10℃。向该溶液中加入2-甲磺酰基苯-1-磺酰氯(1.1g, 4.32mmol)在THF:甲醇(8mL:2mL)中的溶液并历时1小时将反应混合物温热至室温。将反应混合物用乙醚(20mL)和水(5mL)稀释并将有机相经硫酸钠干燥,滤过并真空浓缩。将所得的固体用乙醚研磨得到预期化合物,其为白色固体(1.15g, 75%收率)。LC-MS tR=1.84min, [M+Na]⁺=358, ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.86 (1H, s), 8.28-8.42 (2H, m), 7.80-7.96 (2H, m), 5.19 (1H, t, 3.4Hz), 3.76-3.87 (1H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 3.44 (3H, s), 1.66-1.78 (1H, m), 1.44-1.65 (5H, m)

[0642] 合成实施例55

[0643] 5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-氟苯甲酸根据一般方法2自4-氯-5-(氯磺酰基)-2-氟苯甲酸合成并经硅胶色谱纯化(用庚烷:乙酸乙酯(20-60%)洗脱)得到预期化合物,其为白色固体(1.2g, 32%收率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.86 (1H, d, J=7.3Hz), 8.79 (1H, d, J=4.7Hz), 7.96 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=7.6, 6.0Hz), 7.33 (5H, s), 4.98 (2H, s)

[0644] 向5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-氟苯甲酸(100mg, 0.29mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入糠基胺(131.14μL, 1.47mmol)。将反应混合物加热至95℃且保持2小时,之后将反应混合物倒入水(2mL)中并用冰乙酸酸化至pH 4且将产物经反相中性HPLC纯化(43mg, 33%收率)。LC-MS tR=2.04min, [M-H]⁻=435, ¹H NMR(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.33 (1H, s), 8.82 (1H, br. s.), 8.45 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.23-7.38 (5H, m), 7.07 (1H, s), 6.39 (2H, d, J=16.6Hz), 4.82 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.4Hz)。

[0645] 合成实施例56

[0646] N-(苄基氧基)-5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-氟苯甲酰胺根据一般方法2自4-氯-5-(氯磺酰基)-2-氟苯甲酸合成并经硅胶色谱纯化(用庚烷:乙酸乙酯(20-60%)洗脱)得到预期化合物,其为白色固体(1.7g, 21%收率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84-8.94 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.29-7.50 (11H, m), 5.08 (2H, br. s.), 4.99 (2H, s)

[0647] 向N-(苄基氧基)-5-[(苄基氧基)氨磺酰基]-4-氯-2-氟苯甲酰胺(365mg, 0.79mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入糠基胺(349.76μL, 3.93mmol)。将反应混合物加热至95℃且保持2小时,之后将反应混合物倒入水(2mL)中并用冰乙酸酸化至pH 4且将产物经反相中性HPLC纯化(80mg, 19%收率)。LC-MS tR=2.30min, [M+H]⁺=542, ¹H NMR(500MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (1H, br. s.), 8.45 (1H, br. s.), 8.05 (1H, br. s.), 7.62 (1H, s), 7.19-

7.50 (1H,m), 6.99 (1H,s), 6.42 (1H,dd, $J=3.2, 1.9\text{Hz}$), 6.35 (1H,d, $J=2.4\text{Hz}$), 4.93 (2H, br.s.), 4.80 (2H,s), 4.51 (2H,d, $J=5.2\text{Hz}$)。

[0648] 合成实施例96

[0649] 向吡嗪-2-羧酸[(叔丁氧基)羰基]氨基酯(1g, 4.18mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入三乙胺(582.63 μL , 4.18mmol)并将反应混合物在室温搅拌3小时,之后加入2-甲磺酰基苯-1-磺酰氯(1.06g, 4.18mmol)和二甲基氨基吡啶(0.05g, 0.42mmol)并继续搅拌1小时。将反应混合物通过加入水(10mL)淬灭并分离有机相。将水相再次用DCM(10mL)萃取并合并,经硫酸钠干燥,滤过并真空浓缩。将所得的固体用乙醚和戊烷洗涤并真空干燥得到标题化合物,其为灰白色固体(1.0g, 52%收率)。LC-MS $t_R=2.72\text{min}$, $[M+H]^+=458$, $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.95 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.14-8.11 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

[0650] 吡嗪-2-羧酸2-甲磺酰基苯磺酰氨基酯

[0651] 将吡嗪-2-羧酸N-[(叔丁氧基)羰基](2-甲磺酰基苯)磺酰氨基酯(0.4g, 0.87mmol)吸收于4N HCl/1,4-二噁烷(1.54g, 17.49mmol)并将所得的反应混合物在室温搅拌2天。固体由溶液析出并在氩气下经滤过收集,用乙醚洗涤并真空干燥(0.12g, 38%收率)。LC-MS $t_R=0.49\text{min}$, $[M+H]^+=358$, $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.09 (d, 1.4Hz, 1H), 8.93 (d, 2.4Hz, 1H), 8.80 (dd, 2.4, 1.5Hz, 1H), 8.28 (ddd, 16.0, 7.7, 1.5Hz, 2H), 8.11-7.98 (m, 2H), 3.47 (s, 3H)。

[0652] 4.2由本发明化合物的硝酰基产生,如经 N_2O 定量在顶部空间方案中所确定

[0653] 氧化亚氮(N_2O)经 HNO 的二聚化和脱水产生,且为用于硝酰基产生的最常见标记物(Fukuto et al., Chem. Res. Toxicol. 18:790-801 (2005))。然而,硝酰基也可部分地由氧淬灭以得到并不产生 N_2O 的产物(参见Mincione et al., J. Enzyme Inhibition 13:267-284 (1998);和Scozzafava et al., J. Med. Chem. 43:3677-3687 (2000))。使用氧化亚氮气体或Angeli盐(“AS”)作为标准,经气相色谱(“GC”)顶部空间分析来检验由本发明化合物释放的 N_2O 的相对量。

[0654] 用于确定由本发明化合物释放的 N_2O 的相对量的操作如下。在Agilent气相色谱上进行GC,该Agilent气相色谱配备有分流注射器(10:1分流)、微电子捕获检测器和HP-MOLSIV 30m x 0.32mm x 25 μm 分子筛毛细管柱。使用氦气作为载体(4mL/min)气体且使用氮气作为补充(20mL/min)气体。将注射器烘箱及检测器烘箱分别保持于200 $^\circ\text{C}$ 和325 $^\circ\text{C}$ 。使用保持于200 $^\circ\text{C}$ 的恒定温度的柱烘箱进行所有氧化亚氮分析。

[0655] 使用自动化顶部空间分析仪进行所有气体注射。小瓶加压为15psi。将分析仪的样品烘箱、取样阀门和转移管线分别保持于40 $^\circ\text{C}$ 、45 $^\circ\text{C}$ 及50 $^\circ\text{C}$ 。烘箱稳定、小瓶加压、回路填充、回路平衡和样品注射时间分别为1.00min、0.20min、0.20min、0.05min和1.00min。

[0656] 所有确定均使用标称20mL顶部空间小瓶批次且针对样品均匀性对体积进行预测量(实际小瓶体积变化 $\leq 2.0\%$ 相对标准偏差($n=6$))。通过以下方式由6个随机选择小瓶确定批次的平均小瓶体积:使用去离子水的已知密度计算加盖且密封空的(即空气填充)小瓶与加盖且密封去离子水填充小瓶之间的重量差,然后取平均值。通过以下方式来制备空白样品:密封且加盖2个小瓶,然后各自使用轻微氦气流吹扫20秒。通过以下方式来制备硝酰基标准物:密封且加盖4个小瓶,然后各自自由贮气瓶使用3000ppm硝酰基标准物的轻微流吹

扫1分钟。

[0657] 通过一式两份精确地称取 10 ± 0.5 mg式(I)、(II)或(III)的化合物或来自表1的化合物并添加至每一4mL小瓶中来制备“标准物”。使用自动移液管,将1mL氩气吹扫的无水DMF (Sigma-Aldrich)添加至每一4mL小瓶中以形成用于每一样品的储备溶液,且将小瓶加盖并振荡和/或超声以确保在目测观察时完全溶解。使用自动移液管,向20mL小瓶中装填5mL PBS(在使用之前使用氩气吹扫至少30min),使用氩气吹扫至少20秒,且使用橡胶隔片密封。使用50 μ L注射器,将50 μ L储备溶液注射至每一含有PBS的20mL小瓶中。

[0658] 如下所述来制备样品。一式两份,将 18 ± 1 mg每一样品准确称量至每一4mL小瓶中。使用自动移液管,将1mL氩气吹扫的无水DMF添加至每一4mL小瓶中以形成用于每一样品的样品储备溶液,且将小瓶加盖并振荡和/或超声以确保在目测观察时样品完全溶解。使用自动移液管,向20mL小瓶中装填5mL PBS(在使用之前使用氩气吹扫至少30min),使用氩气吹扫至少20秒,且使用橡胶隔片密封。将小瓶在37℃于干块加热器中平衡至少10min。然后,使用50 μ L注射器,将50 μ L样品储备溶液注射至每一含有PBS至20mL小瓶中。然后将小瓶在37℃于干块加热器中保持一定时间段,从而在干块加热器中消耗的时间加上在样品注射之前于自动化顶部空间分析仪烘箱中消耗的时间的总和等于期望温育时间。

[0659] 用于确定由本发明化合物释放的N₂O的相对量的另一操作如下。在配备有1041人工注射器、电子捕获检测器和25m $\times$ 5 μ m分子筛毛细管柱的Varian CP-3800仪器上进行GC。使用5.0级氮气作为载体(8mL/min)和补充(22mL/min)气体。将注射器烘箱和检测器烘箱分别保持于200℃及300℃。使用保持于150℃的恒定温度的柱烘箱进行所有氧化亚氮分析。使用具有样品锁的100 μ L气密性注射器进行所有气体注射。在15mL琥珀色顶部空间小瓶中制备样品且针对样品均匀性对体积进行预测量(实际小瓶体积介于15.19mL至15.20mL之间)。向小瓶中装填5mL含有二亚乙基三胺五乙酸酐(“DTPAN”)的PBS,使用氩气吹扫,且使用橡胶隔片密封。将小瓶在37℃于干块加热器中平衡至少10分钟。在10mM氢氧化钠中制备AS的10mM储备溶液,且在乙腈或甲醇中制备硝酰基供体的溶液且在制备之后立即使用。由这些储备溶液,使用具有样品锁的100 μ L气密性注射器将50 μ L引入个别热平衡顶部空间小瓶中以提供0.1mM的最终底物浓度。然后将底物温育90分钟或360分钟。然后由顶部空间(60 μ L)取样且使用具有样品锁的气密性注射器连续5次注射至GC装置中。对于每一供体而言,重复此操作2个或更多个小瓶。

[0660] 4.3本发明化合物在血浆中的体外血浆稳定性

[0661] 用于确定本发明化合物的体外血浆稳定性的操作如下。测定系统包括来自大鼠、犬或人类(至少3个供体,雄性,汇集)且pH为7.4的血浆及(ii)抗凝血剂(肝素钠或柠檬酸钠)。在血浆中于37℃且在振荡下在THERMOMIXER[®]上温育每一测试化合物(5 μ M)。在以下7个采样时间点中的每一者处获取三个样品(n=3):0、10、30、60、90、180及360分钟。将样品立即与3体积(即3倍血浆体积)的含有1%甲酸的乙腈及内部标准组合以终止反应。在不使用标准曲线下进行测试化合物的AB SCIEX API 3000LC-MS/MS分析。使用峰面积反应比由剩余百分比值的图形来确定测试化合物的血浆半衰期(T_{1/2})。

[0662] 4.4本发明化合物在犬中的药效学活性

[0663] 评价在单一口服剂量之后本发明化合物对自由移动的遥测正常比格犬(n=3)中的血压的效应。以手术方式向动物植入配备有压力转换器的遥测发射器。将发射器部件固

定于内部且将填充有流体的导管置入腹主动脉中以容许收集心血管数据。为评价心血管效应,以100mg/mL的浓度及30mg/kg的剂量向3只犬给予单一口服剂量的测试化合物(在明胶胶囊中具有100%PEG300)。在给药之前连续评价全身血压及心率2小时且在给药之后连续评价24小时。为比较所有测试化合物的药效学活性,确定相对于基线平均收缩血压(SBP)(给药前30-120min)而言在给药后前2小时期间的SBP降低。

[0664] 尽管已出于清晰理解的目的通过示例说明和实施例略微详细地公开本发明,但对于本领域技术人员显而易见的是,可作出各种变化且可替代等效内容,而不背离本发明的真实主旨和范围。因此,不应将说明书和实施例理解为限制本发明范围。

[0665] 本申请公开的所有参考文献、出版物、专利和专利申请均以其全部内容并入本申请。