



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107922371 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 201680048966.X

(22) 申请日 2016.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107922371 A

(43) 申请公布日 2018.04.17

(30) 优先权数据
62/185,310 2015.06.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.02.23

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/039453 2016.06.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/210392 EN 2016.12.29

(73) 专利权人 约翰斯霍普金斯大学
地址 美国马里兰州

(72) 发明人 J·P·托斯卡诺 S·诺里安

(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.
C07D 311/42 (2006.01)
C07D 231/50 (2006.01)
C07D 239/62 (2006.01)
A61K 31/515 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015183839 A1, 2015.12.03
ACS.STN检索报告.《STN Registry数据库》
.2015,

审查员 常彩珠

权利要求书3页 说明书53页 附图3页

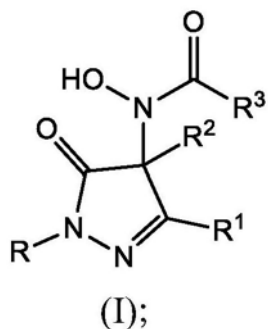
(54) 发明名称

作为有效的HNO供体的具有碳基离去基团的
N-取代的异羟肟酸及其用途

(57) 摘要

本申请公开了具有作为有效HNO供体的碳基
离去基团的N-取代的异羟肟酸。本申请还公开了
包含所述化合物的药物组合物和试剂盒以及使
用所述化合物或药物组合物的方法。

1. 式 (I) 的化合物或其药用盐:



其中:

R和R¹选自氢、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₄烷基、全卤代C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₆杂烷基、C₅-C₇杂环烷基、5-或6-元杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和C₃-C₆环烷基;

R²选自氢、C₁-C₆烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、5-或6-元杂芳基和C₆-C₁₀芳基;

R³选自氢、C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基和-NR⁶R⁷;

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢、C₁-C₆烷基、苯基和苄基;

其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代有选自以下的取代基: 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)OC₁-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、卤代C₁-C₄烷基硫基、全卤代C₁-C₄烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₃-C₆环烷基磺酰基、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-NR⁶R⁷、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C₅-C₇杂环烷基、-S(=O)(=NR⁸)C₁-C₆烷基、-NR⁴R⁵和N,N-二C₁-C₆烷基氨基磺酰基;

其中“卤代C₁-C₄烷基”是指其中至少一个氢原子被卤素取代的C₁-C₄烷基,但是其中所述卤代C₁-C₄烷基含有少于与所述卤代C₁-C₄烷基具有相同碳原子数的全卤代C₁-C₄烷基的卤素。

2. 权利要求1的化合物或其药用盐,其中R选自氢、C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基和5-或6-元杂芳基,其中所述烷基、杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

3. 权利要求1的化合物或其药用盐,其中R选自氢、C₁-C₆烷基、5-或6-元杂芳基或苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

4. 权利要求1的化合物或其药用盐,其中R选自氢、甲基和苯基。

5. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐,其中R¹选自C₁-C₆烷基、全卤代C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和C₃-C₆环烷基,其中所述烷基、芳基和杂芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

6. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐,其中R¹选自C₁-C₆烷基、全卤代C₁-C₄烷基、苯基、5-或6-元杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和C₃-C₆环烷基,其中所述烷基、苯基和杂芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

7. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐,其中R¹为甲基或苯基,其中所述苯基是

未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

8. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐, 其中 R^2 选自 C_1-C_6 烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $-C(=NR^4)R^5$ 、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、5-或6-元杂芳基和 C_6-C_{10} 芳基, 其中所述芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

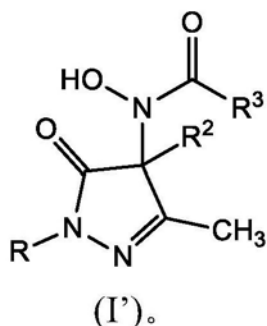
9. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐, 其中 R^2 选自 C_1-C_6 烷基、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、5-或6-元杂芳基和苯基, 其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

10. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐, 其中 R^2 为甲基、 $-C(=NOR^4)R^5$ 和苯基;
且

R^4 和 R^5 独立选自 C_1-C_6 烷基。

11. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药用盐, 其中 R^3 选自氢、 C_1-C_6 烷基、苯基和 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 独立选自氢和 C_1-C_6 烷基。

12. 权利要求1的化合物或其药用盐, 其中式(I)化合物为:



13. 权利要求1的化合物或其药用盐, 其中式(I)化合物选自:

N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒;

1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒;

1-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脒;

1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脒;

N-羟基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙酰胺;

N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

N-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基乙酰胺;

N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺;

N-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基苯甲酰胺;

N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺;

1-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脒;

1-羟基-3,3-二甲基-1-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脲;
N-(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基
乙酰胺;和

1-(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟
基-3,3-二甲基脲。

14. 药物组合物,其包含权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐和药用赋形剂。

15. 权利要求14的药物组合物,其中所述药物组合物适于口服给药。

16. 权利要求14或15的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于以固体形式给药。

17. 权利要求14或15的药物组合物,其中所述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意混合物。

18. 权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗 and/或预防对硝酰基
疗法响应的疾病或病症的药物中的用途。

19. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症选自心血管疾病或癌症疾病。

20. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症为缺血/再灌注损伤或肺高压。

21. 权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐在制备用于调节体内硝酰基水平的
药物中的用途。

22. 权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗心血管疾病的药物
中的用途。

23. 权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中
的用途。

24. 权利要求1至13中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗急性失代偿性心力
衰竭的药物中的用途。

25. 权利要求22的用途,其中所述化合物经口服给药。

26. 用于治疗 and/或预防对硝酰基疗法响应的疾病或病症的试剂盒,其包含权利要求1
至13中任一项的化合物或其药用盐;和所述试剂盒的使用说明书。

27. 权利要求26的试剂盒,其中所述疾病或病症选自心血管疾病或癌症疾病。

28. 权利要求26的试剂盒,其中所述疾病或病症为缺血/再灌注损伤或肺高压。

29. 权利要求27的试剂盒,其中所述心血管疾病为心力衰竭。

作为有效的HNO供体的具有碳基离去基团的N-取代的异羟肟酸及其用途

[0001] 联邦资助的研究或开发

[0002] 本发明是在美国国家科学基金会授予CHE-1213438的政府资助下完成的。政府在本发明中可能具有某些权利。

背景技术

[0003] 硝酰基 (Nitroxyl, HNO) 是一种潜在的心力衰竭治疗剂 (Paolocci N., Saavedra W.F., Miranda K.M., Martignani C., Isoda T., Espey M.G., Hare J.M., Fukuto J.M., Feelisch M., Wink D.A., Kass D.A. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98, 10463-10468; 和 Feelisch, M. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100, 4978-4980), 其以其高反应性而闻名。它自发地二聚化生成连二次硝酸 (hyponitrous acid), 随后脱水形成一氧化二氮 (N_2O) (Shafirovich, V.; Lyman, S.V. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002, 99, 7340-7345; Fukuto, J.M.; Bartberger, M.D.; Dutton, A.S.; 和 Paolocci, N.; Wink, D.A.; Houk, K.N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801)。由于 HNO 固有的化学反应性, 其不能直接使用, 并且因此需要供体进行原位生成。除 Angeli 盐 (AS)、Piloty 酸 (PA)、酰基氧基亚硝基 (AcON) 化合物、(羟基氨基) 吡唑酮 (HAPY) 和 (羟基氨基) 巴比妥酸 (HABA) 衍生物之外, 仅已报道有限的生理上相容的 HNO 供体 (Nakagawa, H.J. Inorg. Biochem. 2013, 118, 187-190; Nakagawa, H. Nitric oxide 2011, 25, 195-200; Guthrie, D.A.; Ho, A.; Takahashi, C.G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J.P.J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348; 和 Guthrie, D.A.; Nourian, S.; Takahashi, C.G.; Toscano, J.P.J. Org. Chem. 2015, 80, 1349-1356)。

[0004] HNO 生成的主要策略之一是基于亚硝基羰基中间体的水解。在 1992 年, Nagasawa 等人报道了 N-羟基氨基氰的 N, O-二酰化衍生物作为 HNO 供体, 但仅在酶或碱性条件下 (Nagasawa, H.T.; Lee, M.C.; Kwon, C.H.; Shiota, F.N.; DeMaster, E.G.; Alcohol 1992, 9, 349-353)。与 HNO 一起, 有毒的氰化物是水解副产物之一。其它无毒的离去基团对于生理上相容的 HNO 应用是期望的。具有芳烃磺酰基离去基团的 O-酰化的异羟肟酸作为 HNO 供体也有报道 (Lee, M.J.C.; Nagasawa, H.T.; Elberling, J.A.; DeMaster, E.G. J. Med. Chem. 1992, 35, 3648-3652; 和 Fukuto, J.M.; Hszieh, R.; Gulati, P.; Chiang, K.T.; Nagasawa, H.T. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 187, 1367-1373)。这些化合物在碱性条件下通过亚硝基羰基中间体的水解生成 HNO。由于这些报道的供体在中性 pH 下产生少于 5% 的 HNO, 所以需要更多的反应性供体来产生有效的 HNO。近来, 已经报道了具有芳烃磺酰基离去基团的改性的 N, O-二酰化羟胺衍生物 (Sutton, A.D.; Williamson, M.; Weismiller, H.; Toscano, J.P. Org. Lett. 2012, 14, 472-475)。机理研究表明, 这些供体的分解化学比初步预期的更为复杂。这些化合物在生理条件下产生亚硝基羰基物种, 并且经进一步水解释放 HNO 而没有酶促活化; 但是酰胺水解和酰基迁移是另外两种与 HNO 生成竞争的途径。因此, 仍需要在非酶促的生理相关条件下以优异的产率产生 HNO 而不产生有毒的副产物的化合物。

[0005] 本申请的第 1 部分中的任何参考文献的引用不应被解释为承认这样的参考文献是

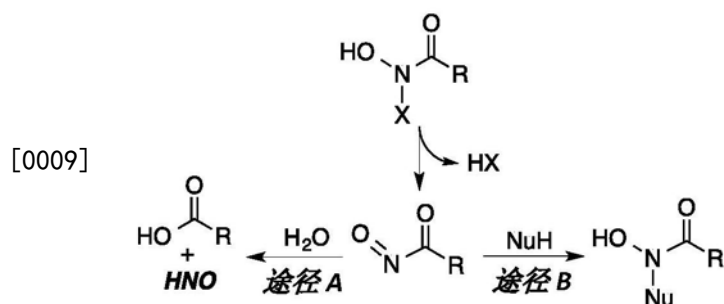
本申请的现有技术。

发明内容

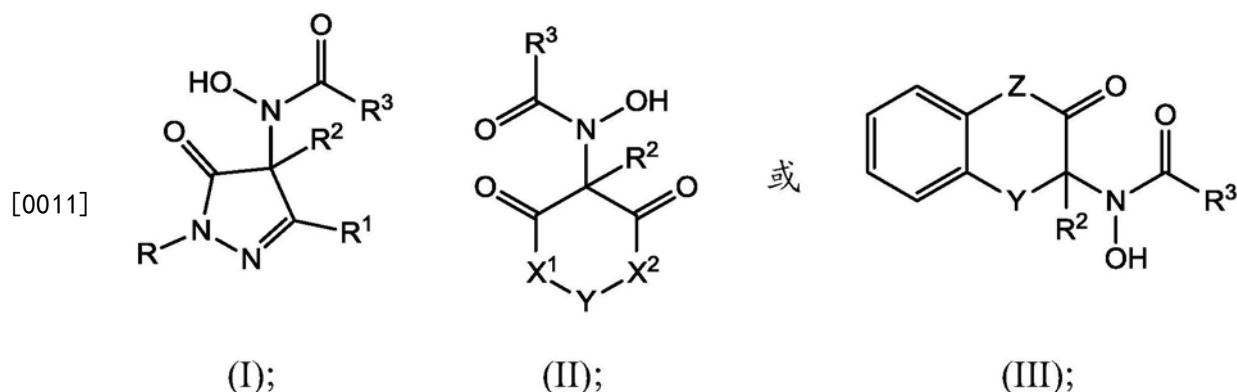
[0006] 本申请涉及具有碳基离去基团的N-取代的异羟肟酸、包含所述化合物的药物组合物、包含所述化合物的试剂盒以及使用所述化合物或药物组合物的方法。

[0007] 本申请的化合物是有效的亚硝基供体,其在O-去质子化和失去HX (HX=碳基离去基团,例如吡唑酮)时在生理条件下或在碱性有机溶剂中生成亚硝基羰基中间体。参见方案1。在水溶液中,随后的亚硝基羰基的水解(途径A)以极好的产率生成羧酸和HNO。在有机溶液中,亚硝基羰基中间体可通过N-选择性亚硝基羰基醛醇缩合反应(途径B)与亲核试剂在亚硝基的氮处反应生成N-取代的异羟肟酸加合物(Sandoval,D.;Frazier,C.P.;Bugarin,A.;Read de Alaniz,J.J.Am.Chem.Soc.2012,134,18948-18951;Selig,P.Angew.Chemie Int.Ed.2013,52,7080-7082;Palmer,L.;Frazier,C.;Read de Alaniz,J.Synthesis.2013,46,269-280;Yu,C.;Song,A.;Zhang,F.Wang,W.ChemCatChem.2014,6,1863-1865;Sandoval,D.;Samoshin,A.V;Read de Alaniz,J.Org.Lett.2015,17,4514-4517;Ramakrishna,I.;Grandhi,G.S.;Sahoo,H.;Baidya,M.Chem.Commun.2015,51,13976-13979;和Xu,C.;Zhang,L.;Luo,S.Angew.Chem.Int.Ed.2014,53,4149-4153)。

[0008] 方案1.具有良好离去基团X的N-取代的异羟肟酸的反应性



[0010] 在一个具体的实施方案中,本申请提供式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



[0012] 或其药用盐,其中:

[0013] R和R¹选自氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、全卤代(C₁-C₄)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)杂烷基、(C₅-C₇)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C₃-C₆)环烷基;

[0014] R²选自氢、(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基和(C₆-C₁₀)芳基;

- [0015] R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$;
- [0016] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基和苄基;
- [0017] X^1 和 X^2 各自独立选自O、 NR^9 、S、 CR^{10} 和 $CR^{10}R^{11}$;
- [0018] Y选自C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹)和 $CR^{10}R^{11}$;
- [0019] Z选自O和S;
- [0020] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢和 (C_1-C_6) 烷基,
- [0021] 其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代有选自以下的取代基:卤素、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 (C_5-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2$ -苯基、 $-S(O)_2-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 $-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、N- (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基和N,N-二 (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基。
- [0022] 本申请的化合物和/或组合物可用于治疗对硝酰基疗法响应的多种病症。例如,本申请的化合物和/或组合物可用于治疗或预防心血管疾病、酒精中毒、血管功能障碍和癌症的发生。在某些实施方案中,本申请的供给硝酰基的组合物可用于治疗心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高压或对硝酰基疗法响应的其它病症。在具体的实施方案中,本申请的供给硝酰基的组合物可用于治疗心力衰竭。在一个具体的实施方案中,本申请的化合物和/或组合物可用于治疗失代偿性心力衰竭(例如,急性失代偿性心力衰竭)。在某些实施方案中,本申请的化合物和/或组合物可用于治疗收缩期心力衰竭。在具体的实施方案中,本申请的化合物和/或组合物可用于治疗舒张期心力衰竭。

附图说明

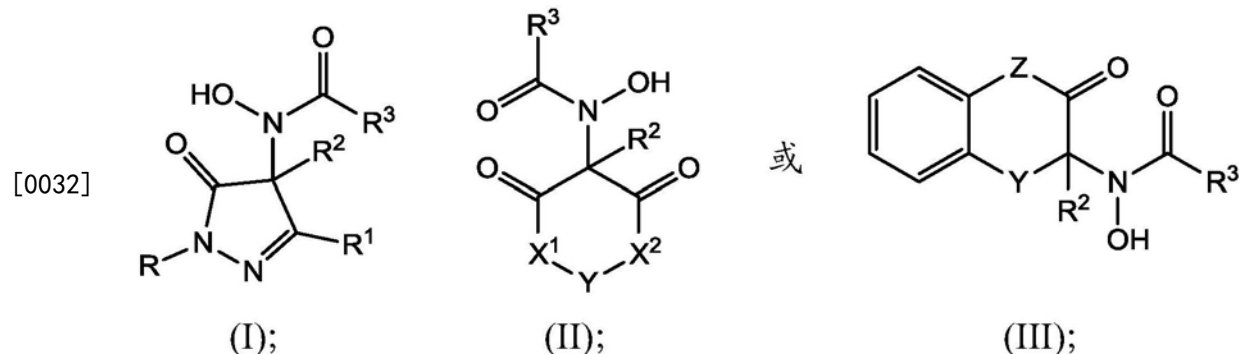
- [0023] 已经以通用术语如此描述了本申请的主题,现在将参考附图描述本申请的主题,附图不一定按比例绘制,并且其中:
- [0024] 图1示出已知的HNO前体:Angeli盐(AS)、Piloty酸(PA)、酰基氧基亚硝基(AcON)化合物、(羟基氨基)吡唑酮(HAPY)和(羟基氨基)巴比妥酸(HABA)衍生物。
- [0025] 图2示出化合物1的X-射线晶体学结构;白色、黑色和灰色球体分别代表碳(C)原子、氧(O)原子和氮(N)原子。
- [0026] 图3示出化合物2的X-射线晶体学结构;白色、黑色和灰色球体分别代表碳(C)原子、氧(O)原子和氮(N)原子。
- [0027] 图4示出化合物4的X-射线晶体学结构;白色、黑色和灰色球体分别代表碳(C)原子、氧(O)原子和氮(N)原子。
- [0028] 图5示出化合物11的X-射线晶体学结构;白色、黑色和灰色球体分别代表碳(C)原子、氧(O)原子和氮(N)原子。
- [0029] 图6示出在3,4-甲基-N-苯基-吡唑酮(PY-C)存在于0.25M磷酸盐缓冲液与0.2mM二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)(pH 7.4)、80% H_2O 、10% D_2O 、10%二甲基亚砷(DMSO)中在37°C

对化合物5分解的¹H NMR分析;在实验开始和完全分解后收集图谱。

具体实施方式

[0030] 本申请包括以下:

[0031] (1.) 式(I)、式(II)或式(III)的化合物:



[0033] 或其药用盐,其中:

[0034] R和R¹选自氢、(C₁-C₆) 烷基、卤代(C₁-C₄) 烷基、全卤代(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₅-C₇) 杂环烷基、(5-或6-元) 杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C₃-C₆) 环烷基;

[0035] R²选自氢、(C₁-C₆) 烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元) 杂芳基和(C₆-C₁₀) 芳基;

[0036] R³选自氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、-NR⁶R⁷和-OR⁸;

[0037] R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢、(C₁-C₆) 烷基、苯基和苄基;

[0038] X¹和X²各自独立选自O、NR⁹、S、CR¹⁰和CR¹⁰R¹¹;

[0039] Y选自C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹)和CR¹⁰R¹¹;

[0040] Z选自O和S;

[0041] R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立选自氢和(C₁-C₆) 烷基,

[0042] 其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代有选自以下的取代基: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、卤代(C₁-C₄) 烷基硫基、全卤代(C₁-C₄) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、(C₃-C₆) 环烷基磺酰基、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。

[0043] (2.) 前述(1.)的化合物,其中所述化合物具有式(I)。

[0044] (3.) 前述(1.)的化合物,其中所述化合物具有式(II)。

[0045] (4.) 前述(1.)的化合物,其中所述化合物具有式(III)。

[0046] (5.) 前述(2.)的化合物,其中R选自氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基和(5-或6-元) 杂芳基,其中所述烷基、杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0047] (6.) 前述(2.)的化合物,其中R选自氢、(C₁-C₆)烷基、(5-或6-元)杂芳基或苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0048] (7.) 前述(2.)的化合物,其中R选自氢、甲基和苯基。

[0049] (8.) 前述(2.)和(5.)至(7.)中任一项的化合物,其中R¹选自(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳基、(5-或6-元)杂芳基、苯基磺基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C₃-C₆)环烷基,其中所述烷基、全卤代烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、苯基磺基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和环烷基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0050] (9.) 前述(2.)和(5.)至(7.)中任一项的化合物,其中R¹选自(C₁-C₆)烷基、全卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苯基、(5-或6-元)杂芳基、苯基磺基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C₃-C₆)环烷基,其中所述烷基、全卤代烷基、烷氧基、苯基、杂芳基、苯基磺基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和环烷基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0051] (10.) 前述(2.)和(5.)至(7.)中任一项的化合物,其中R¹为甲基或苯基,其中所述苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0052] (11.) 前述(3.)的化合物,其中X¹和X²独立地为O或NR⁹。

[0053] (12.) 前述(3.)的化合物,其中X¹和X²为O。

[0054] (13.) 前述(3.)的化合物,其中X¹和X²为NR⁹。

[0055] (14.) 前述(4.)的化合物,其中Z为O或S。

[0056] (15.) 前述(4.)的化合物,其中Z为O。

[0057] (16.) 前述(4.)的化合物,其中Z为S。

[0058] (17.) 前述(3.)、(4.)和(11.)至(16.)中任一项的化合物,其中Y为C(=O)或CR¹⁰R¹¹。

[0059] (18.) 前述(3.)、(4.)和(11.)至(16.)中任一项的化合物,其中Y为C(=O)。

[0060] (19.) 前述(3.)、(4.)和(11.)至(16.)中任一项的化合物,其中Y为CR¹⁰R¹¹。

[0061] (20.) 前述(1.)至(19.)中任一项的化合物,其中R²选自(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基和(C₆-C₁₀)芳基,其中所述芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0062] (21.) 前述(1.)至(19.)中任一项的化合物,其中R²选自(C₁-C₆)烷基、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基和苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基。

[0063] (22.) 前述(1.)至(19.)中任一项的化合物,其中R²为甲基、-C(=NOR⁴)R⁵和苯基;和R⁴和R⁵独立选自(C₁-C₆)烷基。

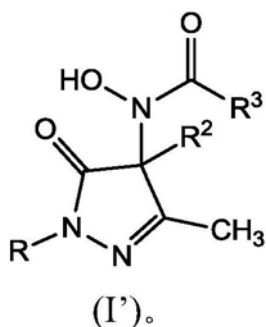
[0064] (23.) 前述(1.)至(22.)中任一项的化合物,其中R³选自氢、(C₁-C₆)烷基、苯基、-NR⁶R⁷和(C₁-C₆)烷氧基,其中R⁶和R⁷独立选自氢和(C₁-C₆)烷基。

[0065] (24.) 前述(1.)至(22.)中任一项的化合物,其中R⁸为氢或(C₁-C₆)烷基。

[0066] (25.) 前述(1.)至(22.)中任一项的化合物,其中R⁸为氢。

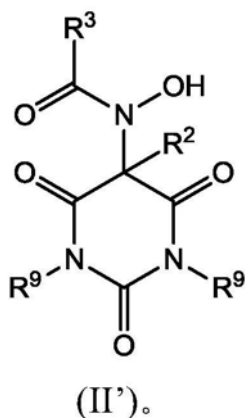
[0067] (26.) 前述(2.)的化合物,其中式(I)化合物为:

[0068]



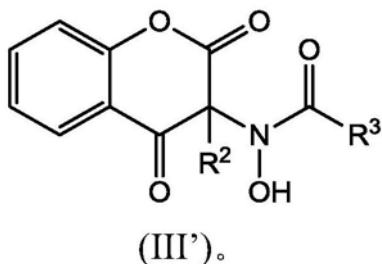
[0069] (27.) 前述 (3.) 的化合物, 其中式 (II) 化合物为:

[0070]



[0071] (28.) 前述 (4.) 的化合物, 其中式 (III) 化合物为:

[0072]



[0073] (29.) 前述 (1.) 的化合物, 其中式 (I) 化合物选自:

[0074] N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

[0075] N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;

[0076] 羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯;

[0077] 羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯;

[0078] 1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒;

[0079] 1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒;

[0080] 1-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脒;

- [0081] 羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯;
- [0082] 1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脲;
- [0083] 羟基(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯;
- [0084] N-羟基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙酰胺;
- [0085] N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;
- [0086] N-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基乙酰胺;
- [0087] N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺;
- [0088] N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺;
- [0089] N-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基苯甲酰胺;
- [0090] N-羟基-N-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺;
- [0091] N-羟基-N-(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0092] 1-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脲;
- [0093] 1-羟基-3,3-二甲基-1-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脲;
- [0094] N-(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-N-羟基乙酰胺;
- [0095] (1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)(羟基)氨基甲酸甲酯;和
- [0096] 1-(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脲。
- [0097] (30.)前述(1.)的化合物,其中式(II)化合物选自:
- [0098] N-羟基-N-(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0099] N-羟基-N-(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0100] N-羟基-N-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0101] N-羟基-N-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0102] N-羟基-N-(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺;
- [0103] N-羟基-N-(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺;
- [0104] N-羟基-N-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺;
- [0105] N-羟基-N-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺;
- [0106] 羟基(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯;
- [0107] 羟基(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯;
- [0108] 羟基(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯;
- [0109] 羟基(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯;

- [0110] 1-羟基-3,3-二甲基-1-(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)脲;
- [0111] 1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)脲;
- [0112] 1-羟基-1-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-3,3-二甲基脲;和
- [0113] 1-羟基-1-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-3,3-二甲基脲。
- [0114] (31.) 前述(1.)的化合物,其中式(I)化合物选自:
- [0115] N-羟基-N-(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)乙酰胺;
- [0116] N-羟基-N-(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)苯甲酰胺;
- [0117] 羟基(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)氨基甲酸甲酯;
- [0118] 1-羟基-3,3-二甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)脲;
- [0119] N-羟基-N-(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)乙酰胺;
- [0120] N-羟基-N-(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)苯甲酰胺;
- [0121] 羟基(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)氨基甲酸甲酯;和1-羟基-1-(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)-3,3-二甲基脲。
- [0122] (32.) 一种药物组合物,其包含前述(1.)至(31.)中任一项的化合物和药用赋形剂。
- [0123] (33.) 前述(32.)的药物组合物,其中所述药物组合物适于口服给药。
- [0124] (34.) 前述(32.)或(33.)的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于以固体形式给药。
- [0125] (35.) 前述(32.)至(34.)中任一项的药物组合物,其中所述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意混合物。
- [0126] (36.) 一种治疗和/或预防对硝酰基疗法响应的疾病或病症的方法,所述方法包括以有效治疗或预防所述疾病或病症的量向需要治疗的受试者给药前述(1.)至(31.)中任一项的化合物或前述(32.)至(35.)中任一项的药物组合物。
- [0127] (37.) 前述(36.)的方法,其中所述疾病或病症选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、癌性疾病和肺高压。
- [0128] (38.) 一种调节体内硝酰基水平的方法,所述方法包括向有需要的受试者给药前述(1.)至(31.)中任一项的化合物或前述(32.)至(35.)中任一项的药物组合物。
- [0129] (39.) 一种治疗心血管疾病的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药有效量的前述(1.)至(31.)中任一项的化合物或前述(32.)至(35.)中任一项的药物组合物。
- [0130] (40.) 前述(39.)的方法,其中所述心血管疾病为心力衰竭。
- [0131] (41.) 前述(40.)的方法,其中所述心血管疾病为急性失代偿性心力衰竭。
- [0132] (42.) 前述(36.)至(41.)中任一项的方法,其中所述化合物或所述药物组合物经口服给药。
- [0133] (43.) 前述(1.)至(31.)中任一项的化合物或前述(32.)至(35.)中任一项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。
- [0134] (44.) 前述(1.)至(31.)中任一项的化合物或前述(32.)至(35.)中任一项的药物组合物在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

[0135] (45.) 前述 (1.) 至 (31.) 中任一项的化合物或前述 (32.) 至 (35.) 中任一项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。

[0136] (46.) 前述 (43.) 至 (45.) 中任一项的用途, 其中所述化合物或所述药物组合物经口服给药。

[0137] (47.) 前述 (1.) 至 (31.) 中任一项的化合物或前述 (32.) 至 (35.) 中任一项的药物组合物, 其用于治疗心血管疾病。

[0138] (48.) 前述 (1.) 至 (31.) 中任一项的化合物或前述 (32.) 至 (35.) 中任一项的药物组合物, 其用于治疗心力衰竭。

[0139] (49.) 前述 (1.) 至 (31.) 中任一项的化合物或前述 (32.) 至 (35.) 中任一项的药物组合物, 其用于治疗急性失代偿性心力衰竭。

[0140] (50.) 一种用于治疗和/或预防对硝酰基疗法响应的疾病或病症的试剂盒, 其包含前述 (1.) 至 (31.) 中任一项的化合物或前述 (32.) 至 (35.) 中任一项的药物组合物; 和所述试剂盒的使用说明书。

[0141] (51.) 前述 (50.) 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、癌性疾病和肺高压。

[0142] (52.) 前述 (51.) 的试剂盒, 其中所述心血管疾病为心力衰竭。

[0143] 定义

[0144] 除非另外明确指出, 否则本申请使用的以下术语具有以下指出的含义。

[0145] “药用盐”是指本申请公开的任何治疗剂的盐, 所述盐可包括本领域已知的各种有机和无机抗衡离子中的任一种, 并且所述盐是药学上可接受的。当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是钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。当治疗剂含有碱性官能团时, 举例而言, 药用盐可包括作为抗衡离子的有机或无机酸, 诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。示例性的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、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。因此, 盐可由具有酸性官能团 (诸如羧酸官能团) 和药学上可接受的无机碱或有机碱的本申请公开的任一式的化合物制备。合适的碱包括但不限于碱金属诸如钠、钾和锂的氢氧化物; 碱土金属诸如钙和镁的氢氧化物; 其它金属诸如铝和锌的氢氧化物; 氨和有机胺, 诸如未经取代的或羟基取代的单、二或三烷基胺; 二环己胺; 三丁胺; 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), 诸如单-、二-或三-(2-羟基乙基) 胺、2-羟基-叔丁胺或三-(羟基甲基) 甲胺, N,N-二低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺, 诸如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基) 胺或三-(2-羟基乙基) 胺; N-甲基-D-葡糖胺; 和氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等。盐也可由具有碱性官能团 (诸如氨基官能团) 和药学上可接受的无机酸或有机酸的本申请公开的任一式的化合物制备。合适的酸包括硫酸氢盐、柠檬酸、乙酸、盐酸 (HCl)、溴化氢 (HBr)、碘化氢 (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、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。

[0146] “药用赋形剂”是指用作将治疗剂递送至患者的载体、稀释剂、辅料、粘合剂和/或

媒介物,或者将其添加至药物组合物中以改善其处理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。药用赋形剂在制药领域是已知的,并且公开在例如 Gennaro编辑,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.,(例如分别为1986年、1994年和2000年的第1版、第2版和第3版)。如本领域技术人员所知,药用赋形剂可提供多种功能并且可描述为润湿剂、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、调味剂和甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖,(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉,(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠,(4)粉状黄蓍胶,(5)麦芽,(6)明胶,(7)滑石,(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡,(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油,(10)二醇,诸如丙二醇,(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇,(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯,(13)琼脂,(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝,(15)海藻酸,(16)无热原水,(17)等渗盐水,(18)林格溶液,(19)乙醇,(20)pH缓冲溶液,(21)聚酯,聚碳酸酯和/或聚酐和(22)药物制剂中使用的其它无毒相容性物质。

[0147] “单位剂型”是指适合作为人或动物的单位剂量的物理离散单位。每个单位剂型可含有计算以产生期望效果的预定量的治疗剂。

[0148] 除非另外明确指出,否则“患者”是指动物,诸如哺乳动物,包括但不限于人类。因此,本申请公开的方法可用于人类治疗和兽医应用。在具体实施方案中,所述患者为哺乳动物。在某些实施方案中,所述患者为人类。

[0149] “有效量”是指治疗剂或其药用盐的量,其结合其功效和潜在毒性的参数,以及基于实践专家的知识,以给定的治疗形式应当有效。如本领域所理解的,有效量可以一个或多个剂量给药。

[0150] “治疗”、“处置”等是获得有益或期望的结果,包括临床结果的方法。为了本申请的目的,有益的或期望的结果包括但不限于抑制和/或遏制病症的发作和/或发展或降低这种病症的严重性,诸如减少与所述病症相关的数量和/或严重性,提高罹患所述病症的人的生活质量,减少治疗所述病症所需的其它药物的剂量,增强患者对所述病症采取的另一种药物的作用,和/或延长具有所述病症的患者的生存。

[0151] “预防”、“防治”等指的是减少不具有病症但是具有发展病症风险的患者发生病症的可能性。“处于风险中”的患者可能具有或可能不具有可检测的病症,并且在本申请所公开的治疗方法之前可能显示或可能不显示可检测的病症。“处于风险中”表示患者具有一种或多种所谓的风险因素,这些因素是与病症的发展相关并且是本领域已知的可测量的参数。具有一种或多种这些风险因素的患者比没有这种风险因素的患者具有更高的发展可能性。

[0152] “正性肌力药物(Positive inotrope)”是指引起心肌收缩功能增加的药物。示例性正性肌力药物为 β -肾上腺素能受体激动剂,磷酸二酯酶活性的抑制剂和钙敏化剂。 β -肾上腺素能受体激动剂包括尤其是多巴胺、多巴酚丁胺、特布他林和异丙肾上腺素。这些化合物的类似物和衍生物也包括在正性肌力药物中。例如,美国专利4,663,351公开了可口服给

药的多巴酚丁胺前药。

[0153] “对硝酰基疗法响应”的病症包括在生理条件下给药供给有效量硝酰基的化合物治疗和/或预防病症的任何病症,如这些术语在本申请中所定义。在给药硝酰基供体时其症状被抑制或减轻的病症是对硝酰基疗法响应的病症。

[0154] “肺高压”或“PH”是指肺动脉压升高的病症。目前PH的血流动力学定义为静止时平均肺动脉压(“MPAP”)大于或等于25mmHg。Badesch等人, J. Amer. Coll. Cardiol. 54 (Suppl.): S55-S66 (2009)。

[0155] “N/A”表示未评估。

[0156] “(C₁-C₆) 烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的饱和直链和支链烃结构。当命名具有特定碳原子数的烷基残基时,意图涵盖具有该碳原子数的所有几何异构体;因此,例如,“丙基”包括正丙基和异丙基,并且“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。

[0157] “(C₂-C₆) 烯基”是指具有2、3、4、5或6个碳原子且在任意位置具有双键的直链或支链不饱和烃基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

[0158] “(C₂-C₆) 炔基”是指具有2、3、4、5或6个碳原子且在任意位置具有三键的直链或支链不饱和烃基,例如乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基、戊炔基、己炔基等。

[0159] “全卤代(C₁-C₄) 烷基”是指其中每个氢原子被卤素取代的(C₁-C₄) 烷基,每个卤素独立选择。全卤代(C₁-C₄) 烷基的实例包括-CF₃、-CCl₃、-CF₂CF₃、-CCl₂CF₃、-CClFCClF₂、-CF(CF₃)₂、-CBr(CF₃) (CFCF₂) 等。

[0160] “卤代(C₁-C₄) 烷基”是指其中至少一个氢原子被卤素取代的(C₁-C₄) 烷基,但是其中所述卤代(C₁-C₄) 烷基含有少于与所述卤代(C₁-C₄) 烷基具有相同碳原子数的全卤代(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、-CHFCl、-CH₂CF₃、-CHClCHF₂、-CHFCHClF、-CH(CF₃)₂、-CH(CF₃)(CH₃)、-CBr(CHF₂)(CHCl₂) 等。

[0161] “(C₁-C₆) 杂烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子的直链或支链烃基,并且其中氮、磷和硫原子可任选被氧化并且氮杂原子可任选被季铵化。一个或多个杂原子O、N、P和S和Si可位于杂烷基的任何内部位置处,或者位于烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括但不限于,-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、O-CH₃、-O-CH₂-CH₃和-CN。多达两个或三个杂原子可以是连续的,例如,-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。

[0162] “(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。

[0163] “(C₃-C₆) 环烷基”是指含有3、4、5或6个环碳原子的饱和环烃。(C₃-C₆) 环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0164] “(C₅-C₇) 杂环烷基”是指含有1、2、3或4个各自独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5、6或7员饱和或部分不饱和的单环杂环,其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化并且氮杂原

子可任选被季铵化。杂环烷基可通过碳或杂原子与母体结构连接。 (C_5-C_7) 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、硫杂环戊基、二硫杂环戊基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃酮、 γ -丁内酯、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环戊基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、二氢噻吩基、吗啉基、硫吗啉基、噁嗪基、四氢噁嗪基、1,2,3-三嗪基等。

[0165] “(5-或6-元) 杂芳基”是指具有5或6个成员的单环芳族杂环,即包含至少一个环杂原子例如1、2、3或4个环杂原子的单环芳族环,所述环杂原子各自独立地选自氮、氧和硫。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氧化以形成N-氧化物或S-氧化物。(5-或6-元) 杂芳基可通过碳原子或杂原子连接到母体结构上。(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-噻三唑基、吡唑基、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。

[0166] “ (C_6-C_{10}) 芳基”是指可为单环、二环或三环的一价芳族烃基,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中该体系中的每个环含有3、4、5、6或7个环成员。 (C_6-C_{10}) 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚满基、茚基和四氢萘基。在一些实施方案中,所述芳基为苯基。

[0167] “卤代”或“卤素”是指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)。

[0168] “氧代”是指与碳原子双键键合的氧原子。

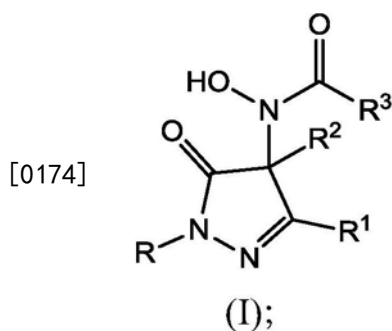
[0169] 本申请的化合物可含有一个、两个或更多个不对称中心,并且因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。除非另有说明,否则本申请包括具有所有这些可能形式的化合物,以及其外消旋形式和拆分形式或其任何混合物。当本申请的化合物包含烯属双键、 $C=N$ 双键或任何其它几何不对称中心时,除非另有说明,否则其意在包括所有的“几何异构体”,例如Z和E几何异构体两者。除非另有说明,否则本申请还意在包括所有的“互变异构体”,例如胺-亚胺、烯胺-烯亚胺、烯胺-亚胺、脲-异脲、酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺。

[0170] 除非另有说明,否则本申请所述的结构还意在包括仅在一个或多个同位素富集原子存在时不同的化合物。例如,具有用氘或氚替代氢,或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代碳的本申请结构的化合物在本申请的范围内。

[0171] 本申请的化合物还可在构成这样的化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素例如氚(3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记。本申请化合物的所有同位素变体,不管是否是放射性的,都包括在本申请的范围内。

[0172] 本申请的化合物

[0173] 本申请的一个方面提供式(I)化合物:



[0175] 或其药用盐,其中:

[0176] R和R¹选自氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、全卤代(C₁-C₄)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)杂烷基、(C₅-C₇)杂环烷基、(5-或6-元)杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C₃-C₆)环烷基;

[0177] R²选自氢、(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基和(C₆-C₁₀)芳基;

[0178] R³选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、-NR⁶R⁷和-OR⁸;

[0179] R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苯基和苄基;

[0180] 其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代有选自以下的取代基: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)NH-S(O)₂(C₁-C₆)、-C(=O)-(C₅-C₇)杂环烷基、(C₅-C₇)杂环烷基、(C₁-C₆)烷基硫基、卤代(C₁-C₄)烷基硫基、全卤代(C₁-C₄)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₃-C₆)环烷基磺酰基、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。

[0181] 在一个实施方案中,R为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基或(5-或6-元)杂芳基,其中所述烷基、杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R为氢、(C₁-C₆)烷基、(5-或6-元)杂芳基或苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。

[0182] 在另一个实施方案中,R为H。在另一个实施方案中,R为未经取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R为取代有1、2或3个取代基的(C₁-C₆)烷基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R为甲基羧酸。在一个实施方案中,R为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中,R为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为甲基或乙基。在另一个实施方案中,R为甲基或异丙基。在另一个实施方案中,R为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为乙基或异丙基。在另一个实施方案中,R为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R为甲基。在另一个实施方案中,R为乙基。在另一个实施方案中,R为异丙基。在另一个实施方案中,R为叔丁基。在另一个实施方案中,R为

未经取代的5-或6-元)杂芳基。在另一个实施方案中,R为取代有1、2或3个取代基的(5-或6-元)杂芳基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R为未经取代的5-元)杂芳基。在另一个实施方案中,R为取代有1、2或3个取代基的(5-元)杂芳基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R为未经取代的6-元)杂芳基。在另一个实施方案中,R为取代有1、2或3个取代基的(6-元)杂芳基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。

[0183] 在另一个实施方案中,R为未经取代的苯基。在另一个实施方案中,R为取代有1、2或3个取代基的苯基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R为苯基其中所述苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基独立选自卤素和甲基磺酰基。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基是未经取代的或取代有1或2个取代基,每个取代基独立选自卤素和甲基磺酰基。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基未经取代或者单取代有或二取代有卤素。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基未经取代或者单取代有或二取代有氟。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基未经取代或者单取代有或二取代有氯。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基未经取代或者单取代有或二取代有溴。在另一个实施方案中,R为单取代有卤素的苯基。在另一个实施方案中,R为氟苯基。在另一个实施方案中,R为4-氟苯基。在另一个实施方案中,R为2-氟苯基。在另一个实施方案中,R为氯苯基。在另一个实施方案中,R为4-氯苯基。在另一个实施方案中,R为2-氯苯基。在另一个实施方案中,R为溴苯基。在另一个实施方案中,R为4-溴苯基。在另一个实施方案中,R为2-溴苯基。在另一个实施方案中,R为苯基,其中所述苯基未经取代或者单取代有或二取代有甲基磺酰基。在另一个实施方案中,R为单取代有甲基磺酰基的苯基。在另一个实施方案中,R为4-甲基磺酰基苯基。

[0184] 在一个实施方案中, R^1 为(C_1-C_6)烷基、全卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(5-或6-元)杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C_3-C_6)环烷基,其中所述烷基、全卤代烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和环烷基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^1 为(C_1-C_6)烷基、全卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基、(5-或6-元)杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C_3-C_6)环烷基,其中所述烷基、全卤代烷基、烷氧基、苯基、杂芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和环烷基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^1 为(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和(C_3-C_6)环烷基,其中所述烷基烷氧基、芳基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基和环烷基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。

[0185] 在另一个实施方案中, R^1 为(C_1-C_6)烷基。在一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为异丙

基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基。在另一个实施方案中, R^1 为乙基。在另一个实施方案中, R^1 为异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为叔丁基。

[0186] 在一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、三氟甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^1 为三氟甲基。

[0187] 在另一个实施方案中, R^1 为 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^1 为甲氧基、乙氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^1 为甲氧基或乙氧基。在另一个实施方案中, R^1 为甲氧基。在另一个实施方案中, R^1 为乙氧基。

[0188] 在另一个实施方案中, R^1 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^1 为苯基为取代有1、2或3个取代基的, 所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^1 为取代有1、2或3个取代基的苯基, 所述取代基选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基、全卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-NR^4R^5$ 、 (C_5-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2$ -苯基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)NH-S(O)_2(C_1-C_6)$ 、 $-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$ 烷基或 $-S(O)_2-(C_5-C_7)$ 杂环烷基。

[0189] 在另一个实施方案中, R^1 为取代有1、2或3个取代基的苯基, 所述取代基选自氯、氟、溴、三氟甲基、甲基、叔丁基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟甲基磺酰基、甲基硫基、N,N-二甲基磺酰胺基团、三氟甲基硫基、甲氧基甲酰基、(甲基)氧代- λ^6 -硫烷亚基-2,2,2-三氟乙酰胺基团、亚氨基(甲基)氧代- λ^6 -硫基、羧基、丙烷-2-磺酰基、吗啉-4-磺酰基、吗啉-4-羰基、吗啉基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、N,N-二甲基甲酰胺基团、4,4-二氟哌啶-1-羰基、4-甲基哌啶-1-基、吡啶基、苯磺酰基、甲酰胺、(甲酰氨基)丙酸、N-甲磺酰基甲酰胺基团、亚氨基(氧代)丙-2-基- λ^6 -硫基、N,N-二甲基-1-磺酰胺基团和N-甲氧基-N-甲基-1-磺酰胺基团。

[0190] 在另一个实施方案中, R^1 为苯基, 其是未经取代的或取代有2-氯、3-氯、4-氯、2,3-二氯、2,4-二氯、3,5-二氯、2-氯-4-氟、2-氟、3-氟、3-氯-4-甲磺酰基、4-溴、3-溴-4-甲氧基、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、3,5-双(三氟甲基)、2-甲基、3,5-二甲基、4-叔丁基、2-甲氧基、4-甲氧基、2-乙氧基-4-氟、3,4-二甲氧基、4-甲氧基-3-甲基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、2-甲基亚磺酰基、4-甲基亚磺酰基、3-甲基磺酰基、4-甲基磺酰基、4-乙磺酰基、4-甲磺酰基-3-甲氧基、4-甲磺酰基-3,5-二甲基、3-氟-4-甲氧基、4-(三氟甲基)磺酰基、4-甲基硫基、3-氟-4-(甲基亚磺酰基)、3-氟-4-甲基磺酰基、3-甲基-4-甲基亚磺酰基、3-甲基-4-甲基磺酰基、3,5-二氟-4-甲基磺酰基、4-N,N-二甲基磺酰胺、4-(三氟甲基)硫基、4-甲氧基甲酰基、4-(甲基)氧代- λ^6 -硫烷亚基-2,2,2-三氟乙酰胺、4-[亚氨基(甲基)]

氧代- λ^6 -硫基]、4-[亚氨基(氧代)丙-2-基- λ^6 -硫基]、4-羧基、4-(丙烷-2-磺酰基)、4-(吗啉-4-磺酰基)、4-(吗啉-4-羰基)、4-甲烷磺酰基-3-(吗啉-4-基)、4-甲烷磺酰基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]、4-N,N-二甲基甲酰胺、4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)、3-(二甲基氨基)-4-甲烷磺酰基、4-甲烷磺酰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)、4-苯磺酰基、4-甲酰胺、4-(甲酰胺基)丙酸、4-甲烷磺酰基-3-(三氟甲基)、4-N-甲烷磺酰基甲酰胺、3,4-二甲烷磺酰基、4-N,N-二甲基-1-磺酰胺或4-N-甲氧基-N-甲基-1-磺酰胺。

[0191] 在另一个实施方案中, R^1 为(5-或6-元)杂芳基。所述杂芳基在一个实施方案中是未经取代的,在另一个实施方案中是单取代的,在另一个实施方案中是二取代的,或在另一个实施方案中是三取代的,其中所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在一个实施方案中, R^1 为噻吩基。在另一个实施方案中, R^1 为取代有-S(O)₂NHOH的噻吩基。在另一个实施方案中, R^1 为吡啶基。在另一个实施方案中, R^1 为吡啶基-N-氧化物。在另一个实施方案中, R^1 为呋喃基。在另一个实施方案中, R^1 为取代有-S(O)₂NHOH的呋喃基。

[0192] 在一个实施方案中, R^1 为苯基硫基、苯基磺酰基或苯基亚磺酰基。在另一个实施方案中, R^1 为苯基硫基。在另一个实施方案中, R^1 为苯基磺酰基。在另一个实施方案中, R^1 为苯基亚磺酰基。

[0193] 在另一个实施方案中, R^1 为(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中, R^1 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在另一个实施方案中, R^1 为环丙基或环丁基。在另一个实施方案中, R^1 为环丙基或环戊基。在另一个实施方案中, R^1 为环丙基或环己基。在另一个实施方案中, R^1 为环丁基或环戊基。在另一个实施方案中, R^1 为环丁基或环己基。在另一个实施方案中, R^1 为环戊基或环己基。在另一个实施方案中, R^1 为环丙基。在另一个实施方案中, R^1 为环丁基。在另一个实施方案中, R^1 为环戊基。在另一个实施方案中, R^1 为环己基。

[0194] 在另一个实施方案中, R^1 选自甲基、乙基、丙基、丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、苯基硫基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基或取代有1、2或3个选自以下取代基的苯基:氯、氟、溴、三氟甲基、甲基、叔丁基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟甲基磺酰基、甲基硫基、N,N-二甲基磺酰胺、三氟甲基硫基、甲氧基甲酰基、(甲基)氧代- λ^6 -硫烷亚基-2,2,2-三氟乙酰胺、亚氨基(甲基)氧代- λ^6 -硫基、羧基、丙烷-2-磺酰基、吗啉-4-磺酰基、吗啉-4-羰基、吗啉基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、N,N-二甲基甲酰胺、4,4-二氟哌啶-1-羰基、4-甲基哌嗪-1-基、吡啶基、苯磺酰基、甲酰胺、(甲酰胺基)丙酸、N-甲烷磺酰基甲酰胺、亚氨基(氧代)丙-2-基- λ^6 -硫基、N,N-二甲基-1-磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1-磺酰胺。

[0195] 在一个实施方案中, R^2 选自(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基或(C₆-C₁₀)芳基,其中所述烷基、杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^2 选自(C₁-C₆)烷基、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基或苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。

[0196] 在另一个实施方案中, R^2 为(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案

中, R^2 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^2 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^2 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为异丙基。在另一个实施方案中, R^2 为叔丁基。

[0197] 在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ 。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中每个为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中每个为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为丙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中每个为丙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为丁基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中每个为丁基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为甲基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为乙基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为甲基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为丙基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为甲基和 R^5 为丁基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为丁基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为乙基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为丙基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为丙基和 R^5 为丁基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为丁基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为苯基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为苯基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为苯基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (I) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (I) 化合物相关的上文公开的取代基且 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (I) 化合物相关的上文公开的取代基且 R^5 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为苄基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为苄基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$, 其中 R^4 为苄基和 R^5 为乙基。

[0198] 在另一个实施方案中, R^2 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^2 为取代有 1、2 或 3 个取代基的苯基, 所述取代基选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 和 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 。

[0199] 在另一个实施方案中, R^2 选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=NOR^4)R^5$ 或苯基, 其中所述烷基和苯基是未经取代的或取代有 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基选自与式 (I) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、乙基、丙酸乙酯、 $-(C=NOCH_3)CH_3$ 、 $-(C=NO$ 苄基) CH_3 、 $-(C=NO-4-溴苄基)CH_3$ 、 $-(C=NO$ 苄基) CH_3 、 $-(C=NO-(2-甲基丙基))CH_3$ 、 $-(C=NO$ 乙基) CH_3 、 $-(C=NO$ 叔丁基) CH_3 、苯基、3-甲基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-(甲基亚磺酰基)苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、N,N-二甲基苯基-1-磺酰胺、N,N-

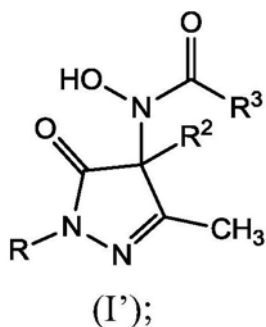
二甲基苯基-1-甲酰胺或5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、 $-(C=NOCH_3)CH_3$ 或苯基。

[0200] 在一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$ 。在另一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 中每个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代或经取代的苯基,其中所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^3 为取代有取代基的苯基,所述取代基选自与式(I)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、叔丁基、二甲基氨基、甲氧基、丁氧基或苯基。

[0201] 在一个实施方案中,在式(I)化合物中, R 和 R^1 选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂烷基和经取代的或未经取代的杂芳基; R^2 选自氢和经取代的或未经取代的 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $-C(=NR^4)R^5$ 和 $-C(=NOR^4)R^5$; R^3 选自氢、经取代的或未经取代的 (C_1-C_6) 烷基、经取代的或未经取代的 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$;且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立选自氢和经取代的或未经取代的 (C_1-C_6) 烷基。

[0202] 本申请的另一方提供式(I')化合物:

[0203]



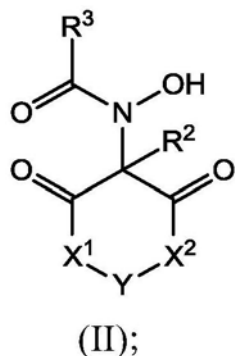
[0204] 或其药用盐,其中:

[0205] $R, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 如与式 (I) 化合物相关的上文所定义。

[0206] 在一个实施方案中, R 选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂烷基和经取代的或未经取代的杂芳基; R^2 选自氢和经取代的或未经取代的烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $C(=NR^4)R^5$ 和 $-C(=NOR^4)R^5$; R^3 选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$; 且 R^4, R^5, R^6, R^7 和 R^8 各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基。

[0207] 本申请的另一方面提供式 (II) 化合物:

[0208]



[0209] 或其药用盐,其中:

[0210] R^2 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $C(=NR^4)R^5$ 、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、(5-或6-元)杂芳基和 (C_6-C_{10}) 芳基;

[0211] R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$;

[0212] R^4, R^5, R^6, R^7 和 R^8 各自独立选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、苯基和苄基;

[0213] X^1 和 X^2 各自独立选自 O, NR^9, S, CR^{10} 和 $CR^{10}R^{11}$;

[0214] Y 选自 $C(=O), C(=S), C(=NR^9)$ 和 $CR^{10}R^{11}$;

[0215] R^9, R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢和 (C_1-C_6) 烷基,

[0216] 其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代有选自以下的取代基: 卤素、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)NH-S(O)_2(C_1-C_6)$ 、 $-C(=O)-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 (C_5-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2$ -苯基、 $-S(O)_2-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 $-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基磺酰

基和N,N-二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基。

[0217] 在一个实施方案中,R²选自(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基或(C₆-C₁₀)芳基,其中所述杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(II)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R²选自(C₁-C₆)烷基、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基或苯基,其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基,所述取代基选自与式(II)化合物相关的上文公开的取代基。

[0218] 在另一个实施方案中,R²为(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中,R²为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中,R²为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为甲基或乙基。在另一个实施方案中,R²为甲基或异丙基。在另一个实施方案中,R²为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为乙基或异丙基。在另一个实施方案中,R²为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R²为甲基。在另一个实施方案中,R²为乙基。在另一个实施方案中,R²为异丙基。在另一个实施方案中,R²为叔丁基。

[0219] 在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中每个为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中每个为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为丙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中每个为丙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为丁基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中每个为丁基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为甲基和R⁵为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为乙基和R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为甲基和R⁵为丙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为丙基和R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为甲基和R⁵为丁基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为丁基和R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为乙基和R⁵为丙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为丙基和R⁵为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为丙基和R⁵为丁基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为丁基和R⁵为丙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为苯基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为苯基和R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为苯基和R⁵为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为取代有取代基的苯基,所述取代基选自与式(II)化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为取代有取代基的苯基,所述取代基选自与式(II)化合物相关的上文公开的取代基且R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为取代有取代基的苯基,所述取代基选自与式(II)化合物相关的上文公开的取代基且R⁵为乙基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴和R⁵中至少一个为苄基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为苄基和R⁵为甲基。在另一个实施方案中,R²为-C(=NOR⁴)R⁵,其中R⁴为苄基和R⁵为乙基。

[0220] 在另一个实施方案中, R^2 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^2 为取代有1、2或3个取代基的苯基, 所述取代基选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 和 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 。

[0221] 在另一个实施方案中, R^2 选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=NOR^4)R^5$ 或苯基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、乙基、丙酸乙酯、 $-(C=NOCH_3)CH_3$ 、 $-(C=NO$ 苄基) CH_3 、 $-(C=NO$ 4-溴苄基) CH_3 、 $-(C=NO$ 苄基) CH_3 、 $-(C=NO$ (2-甲基丙基)) CH_3 、 $-(C=NO$ 乙基) CH_3 、 $-(C=NO$ 叔丁基) CH_3 、苯基、3-甲基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-(甲基亚磺酰基)苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、N,N-二甲基苯基-1-磺酰胺、N,N-二甲基苯基-1-甲酰胺或5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、 $-(C=NOCH_3)CH_3$ 或苯基。

[0222] 在一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$ 。在另一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-NR^6R^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代的或经取代的苯基其中所述取代基选自与式 (II) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^3 为取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (II) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、叔丁基、二甲基氨基、甲氧基、丁氧基或苯基。

[0223] 在一个实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0。在一个实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为NR⁹。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为NR⁹。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为NH。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为NH。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为N(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为N(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为N-CH₃。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为N-CH₃。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为CR¹⁰R¹¹。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为甲基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为甲基。

[0224] 在一个实施方案中, Y为C(=O)。在另一实施方案中, Y为C(=S)。在另一实施方案中, Y为C(=NR⁹)。在另一实施方案中, Y为C(=NR⁹), 其中R⁹为H。在另一实施方案中, Y为C(=NR⁹), 其中R⁹为(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y为C(=NR⁹), 其中R⁹为甲基。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为H。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为H。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为(C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中至少一个为甲基。在另一实施方案中, Y为CR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹中每个为甲基。

[0225] 在一个实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为甲基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为甲基。

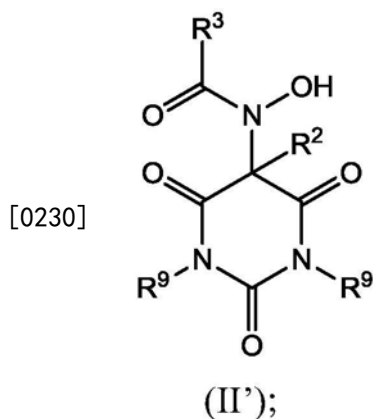
[0226] 在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为H。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个为甲基。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为0且Y为 $CR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 中每个为甲基。

[0227] 在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为 NR^9 且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为 NR^9 且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为 NH 且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为 NH 且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为 $N(C_1-C_6)$ 烷基且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者均为 $N(C_1-C_6)$ 烷基且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 中至少一个为 $N-CH_3$ 且 Y 为 $C(=O)$ 。在另一实施方案中, X^1 和 X^2 两者

均为N-CH₃且Y为C(=O)。在另一实施方案中,X¹和X²中至少一个为CR¹⁰R¹¹且Y为C(=O)。在另一实施方案中,X¹和X²两者均为CR¹⁰R¹¹且Y为C(=O)。

[0228] 在一个实施方案中,在式(II)化合物中,R²选自氢和经取代的或未经取代的烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵和-C(=NOR⁴)R⁵;R³选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、-NR⁶R⁷和-OR⁸;R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基;X¹和X²各自独立选自O、NR⁹、S、CR¹⁰和CR¹⁰R¹¹;Y选自C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹)和CR¹⁰R¹¹;且R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基。

[0229] 本申请的另一方面提供式(II')化合物:

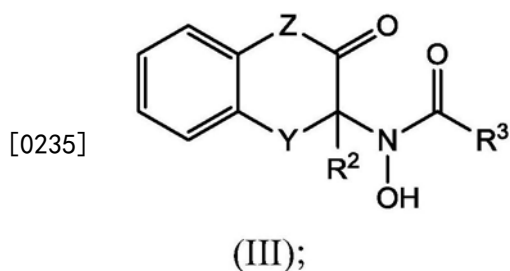


[0231] 或其药用盐,其中:

[0232] R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹如与式(II)化合物相关的上文所定义。

[0233] 在一个实施方案中,R²选自氢和经取代的或未经取代的烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵和-C(=NOR⁴)R⁵;R³选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、-NR⁶R⁷和-OR⁸;R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基;且R⁹选自氢和经取代的或未经取代的烷基。

[0234] 本申请的另一方面提供式(III)化合物:



[0236] 或其药用盐,其中:

[0237] R²选自氢、(C₁-C₆)烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5-或6-元)杂芳基和(C₆-C₁₀)芳基;

[0238] R³选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、-NR⁶R⁷和-OR⁸;

[0239] R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苯基和苄基;

[0240] Y选自C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹)和CR¹⁰R¹¹;

[0241] Z选自O和S;和

[0242] R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立选自氢和(C₁-C₆)烷基;

[0243] 其中所述烷基、芳基、苯基、苄基、杂烷基、杂环烷基和杂芳基是未经取代的或取代

有选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、全卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 (C_5-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、全卤代 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2$ -苯基、 $-S(O)_2-(C_5-C_7)$ 杂环烷基、 $-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基磺酰基和 N,N -二 (C_1-C_6) 烷基氨基磺酰基。

[0244] 在一个实施方案中， R^2 选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $C(=NR^4)R^5$ 、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、(5-或6-元)杂芳基或 (C_6-C_{10}) 芳基、其中所述杂芳基和芳基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基，所述取代基选自与化合物相关的上文公开的取代基式(III)。在另一个实施方案中， R^2 选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、(5-或6-元)杂芳基或苯基，其中所述烷基、杂芳基和苯基是未经取代的或取代有1、2或3个取代基，所述取代基选自与式(III)化合物相关的上文公开的取代基。

[0245] 在另一个实施方案中， R^2 为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基或乙基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中， R^2 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中， R^2 为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为异丙基。在另一个实施方案中， R^2 为叔丁基。

[0246] 在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ 。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中至少一个为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中每个为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中至少一个为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中每个为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中至少一个为丙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中每个为丙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中至少一个为丁基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中每个为丁基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为甲基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为乙基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为甲基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为丙基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为甲基和 R^5 为丁基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为丁基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为乙基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为丙基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为丙基和 R^5 为丁基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为丁基和 R^5 为丙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 中至少一个为苯基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为苯基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=NOR^4)R^5$ ，其中 R^4 为苯基和 R^5 为乙基。在另一个实施方案中， R^2 为 $-C(=$

$\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 为取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基且 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 为取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基且 R^5 为乙基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 和 R^5 中至少一个为苄基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 为苄基和 R^5 为甲基。在另一个实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 其中 R^4 为苄基和 R^5 为乙基。

[0247] 在另一个实施方案中, R^2 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^2 为取代有1、2或3个取代基的苯基, 所述取代基选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^4 \text{R}^5$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 。

[0248] 在另一个实施方案中, R^2 选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{NOR}^4) \text{R}^5$, 或苯基, 其中所述烷基和苯基是未经取代的或取代有取代基, 所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、乙基、丙酸乙酯、 $-(\text{C}=\text{NOCH}_3) \text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ 苄基) CH_3 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ 4-溴苄基) CH_3 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ 苄基) CH_3 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ (2-甲基丙基)) CH_3 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ 乙基) CH_3 、 $-(\text{C}=\text{NO}$ 叔丁基) CH_3 、苯基、3-甲基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(甲基磺酰基) 苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-(甲基亚磺酰基) 苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、N,N-二甲基苯基-1-磺酰胺、N,N-二甲基苯基-1-甲酰胺或5-苄基-1,2,4-噁二唑-3-基。在另一个实施方案中, R^2 选自甲基、 $-(\text{C}=\text{NOCH}_3) \text{CH}_3$ 或苯基。

[0249] 在一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 和 $-\text{OR}^8$ 。在另一个实施方案中, R^3 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基、异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基或叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为异丙基。在另一个实施方案中, R^3 为叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为氢。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为甲基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为乙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为丙基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中至少一个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 中每个为丁基。在另一个实施方案中, R^3 为 (C_1-C_6) 烷氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲

氧基或乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基或丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为甲氧基。在另一个实施方案中, R^3 为乙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丙氧基。在另一个实施方案中, R^3 为丁氧基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代的或经取代的苯基, 其中所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为未经取代的苯基。在另一个实施方案中, R^3 为取代有取代基的苯基, 所述取代基选自与式 (III) 化合物相关的上文公开的取代基。在另一个实施方案中, R^3 为甲基、叔丁基、二甲基氨基、甲氧基、丁氧基或苯基。

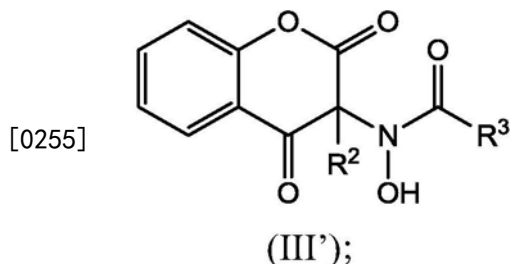
[0250] 在一个实施方案中, Y 为 C(=O)。在另一实施方案中, Y 为 C(=S)。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹)。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 H。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为甲基。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中至少一个为 H。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中每个为 H。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中至少一个为 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中每个为 (C₁-C₆) 烷基。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中至少一个为甲基。在另一实施方案中, Y 为 CR¹⁰R¹¹, 其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 中每个为甲基。

[0251] 在一个实施方案中, Z 为 O。在另一实施方案中, Z 为 S。

[0252] 在一个实施方案中, Y 为 C(=O) 且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=O) 且 Z 为 S。在另一实施方案中, Y 为 C(=S) 且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=S) 且 Z 为 S。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹) 且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹) 且 Z 为 S。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 H 且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 H 且 Z 为 S。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 (C₁-C₆) 烷基且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为 (C₁-C₆) 烷基且 Z 为 S。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为甲基且 Z 为 O。在另一实施方案中, Y 为 C(=NR⁹), 其中 R⁹ 为甲基且 Z 为 S。

[0253] 在一个实施方案中, 在式 (III) 化合物中, R² 选自氢和经取代的或未经取代的烷基、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、C(=NR⁴)R⁵ 和 -C(=NOR⁴)R⁵; R³ 选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、-NR⁶R⁷ 和 -OR⁸; R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基; Y 选自 C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹) 和 CR¹⁰R¹¹; Z 选自 O 和 S; 且 R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基。

[0254] 本申请的另一方面提供式 (III') 化合物:



[0256] 或其药用盐, 其中:

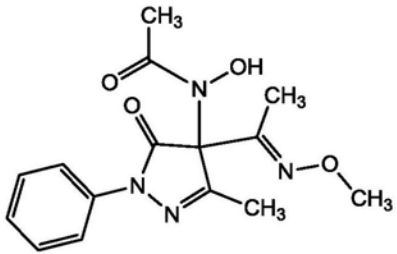
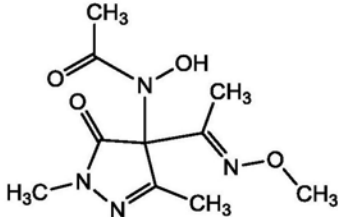
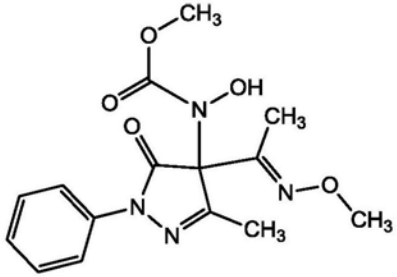
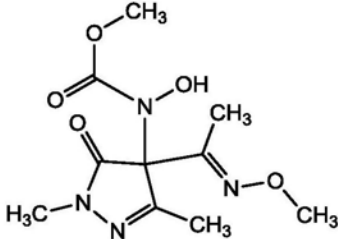
[0257] R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁹ 如与式 (III) 化合物相关的上文所定义。

[0258] 在一个实施方案中, R^2 选自氢和经取代的或未经取代的烷基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $C(=NR^4)R^5$ 和 $-C(=NOR^4)R^5$; R^3 选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的芳基、 $-NR^6R^7$ 和 $-OR^8$; 且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立选自氢和经取代的或未经取代的烷基。

[0259] 表1提供代表性的本申请化合物。

[0260] 表1.

[0261]

编号	名称	结构
1	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)乙酰胺	
2	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)乙酰胺	
3	羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯	
4	羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯	

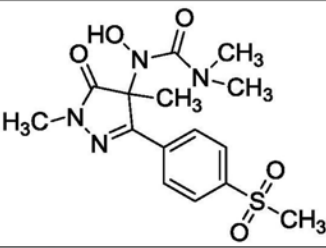
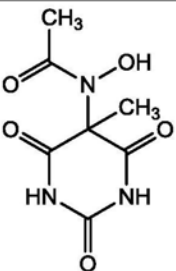
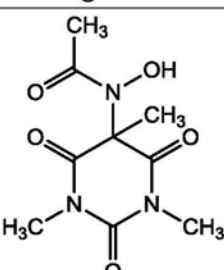
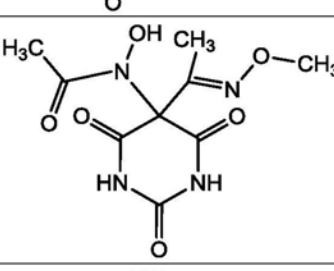
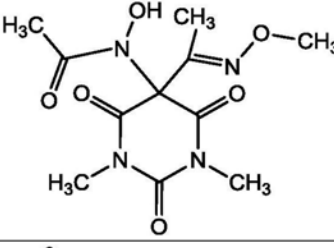
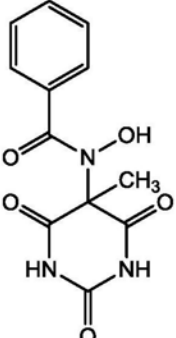
编号	名称	结构
5	1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脲	
6	1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脲	
7	1-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脲	
8	羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯	
9	1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脲	
10	羟基(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯	

[0262]

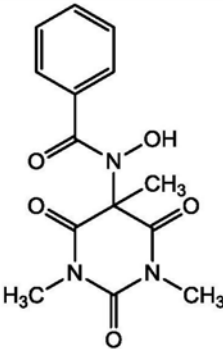
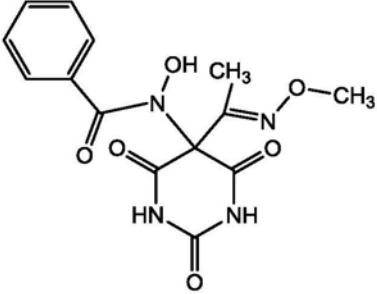
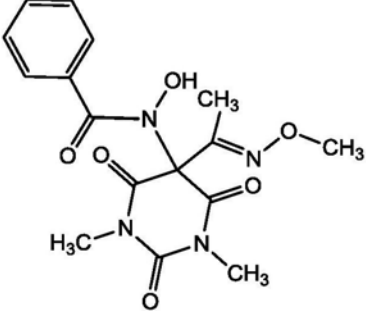
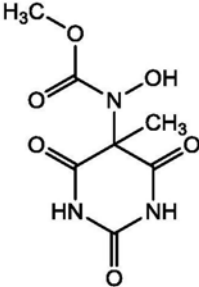
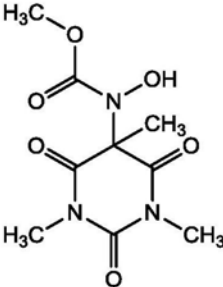
编号	名称	结构
11	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-乙酰胺	
12	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)乙酰胺	
13	<i>N</i> -(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -羟基乙酰胺	
[0263] 14	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)乙酰胺	
15	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺	
16	<i>N</i> -(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -羟基苯甲酰胺	

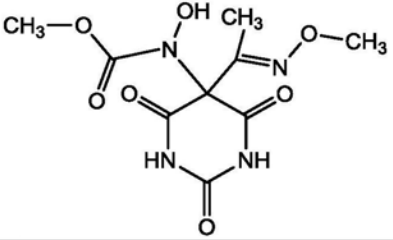
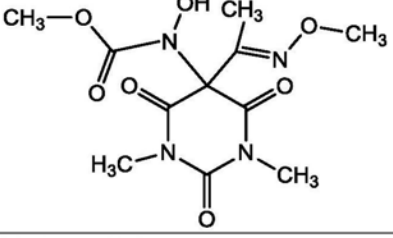
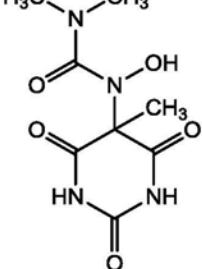
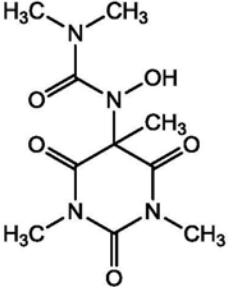
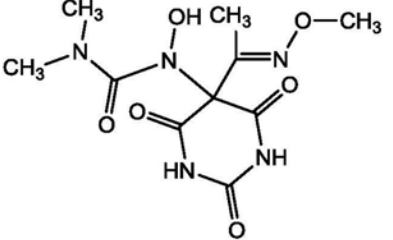
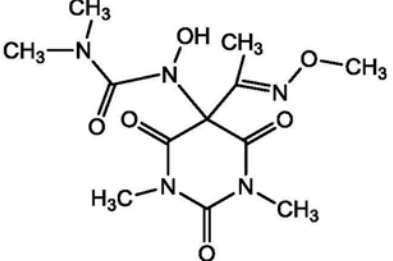
[0264]

编号	名称	结构
17	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)苯甲酰胺	
18	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺	
19	1-(1,3-二甲基-5-氧代-4-苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脲	
20	1-羟基-3,3-二甲基-1-(3-甲基-5-氧代-1,4-二苯基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)脲	
21	<i>N</i> -(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N</i> -羟基乙酰胺	
22	(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)(羟基)氨基甲酸甲酯	

编号	名称	结构
23	1-(1,4-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脲	
24	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-乙酰胺	
25	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺	
26	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-乙酰胺	
27	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)乙酰胺	
28	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺	

[0265]

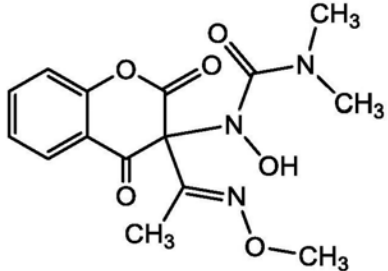
编号	名称	结构
29	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
30	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
31	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)苯甲酰胺	
32	羟基(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯	
33	羟基(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-氨基甲酸甲酯	

编号	名称	结构
34	羟基(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯	
35	羟基(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯	
36	1-羟基-3,3-二甲基-1-(5-甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)脲	
37	1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,5-三甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)脲	
38	1-羟基-1-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-3,3-二甲基脲	
39	1-羟基-1-(5-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)-3,3-二甲基脲	

[0267]

编号	名称	结构
40	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)乙酰胺	
41	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)苯甲酰胺	
42	羟基(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)氨基甲酸甲酯	
43	1-羟基-3,3-二甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代色满-3-基)脍	
44	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)乙酰胺	
45	<i>N</i> -羟基- <i>N</i> -(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)苯甲酰胺	
46	羟基(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)氨基甲酸甲酯	

[0268]

编号	名称	结构
[0269] 47	1-羟基-1-(3-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-2,4-二氧代色满-3-基)-3,3-二甲基脲	

[0270] 测量硝酰基供给能力

[0271] 化合物容易通过常规实验测试硝酰基供给。尽管直接测量是否供给硝酰基通常是不切实际的,但是可以接受几种分析方法适于确定化合物是否供给硝酰基。例如,感兴趣的化合物可在密封容器中置于溶液中,例如在磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)中或在pH为约7.4的磷酸盐缓冲溶液中。经过足够的解离时间(诸如数分钟至数小时)之后,顶空气体被抽出并分析以确定其组成,诸如通过气相色谱和/或质谱分析。如果形成气体 N_2O (其通过 HNO_2 二聚作用发生),则测试对于硝酰基供给是阳性的,并且该化合物被认为是硝酰基供体。

[0272] 如果需要,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/可见光谱的变化或通过电子顺磁共振(“EPR”)来检测。 $Mb^{2+}-NO$ 络合物具有以约2的g值为中心的EPR信号。另一方面,一氧化氮与 Mb^{3+} 反应以形成具有可忽略的EPR信号(如果有)的 $Mb^{3+}-NO$ 络合物。因此,如果一种化合物与 Mb^{3+} 反应形成可通过常用方法诸如紫外/可见光或EPR检测的络合物,则该测试对硝酰基供给是阳性的。

[0273] 硝酰基供给能力的水平可表示为化合物的理论化学计量最大值的百分比。在不同的实施方案中,供给“显著水平的硝酰基”的化合物是指供给其理论最大量的约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多或约95%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,化合物供给其理论最大量的约70%至约90%的硝酰基。在具体实施方案中,化合物供给其理论最大量的约85%至约95%的硝酰基。在具体实施方案中,化合物供给其理论最大量的约90%至约95%的硝酰基。供给小于其理论最大量的约40%或小于其理论最大量的约50%的硝酰基的化合物仍然是硝酰基供体,并且可用于所公开的方法中。供给小于其理论量的约50%的硝酰基的化合物可用于所公开的方法中,但与供给更高水平的硝酰基的化合物相比,可能需要更高的剂量水平。

[0274] 硝酰基供给的测试可在生理相关的pH进行。在具体实施方案中,本申请的化合物能够在生理pH(即,约7.4的pH)和生理温度(即,约37°C的温度)(统称为“生理条件”)供给硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量(即,100%)的约40%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量的约50%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量的约60%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量的约70%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量的约80%或更多的硝酰基。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给其理论最大量的约90%或更多的硝酰基。

[0275] 应当理解的是,本申请的化合物也可供给有限量的一氧化氮,只要所述硝酰基供给的量超过一氧化氮供给的量即可。在某些实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约25摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约20摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约15摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约10摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约5摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给约2摩尔%或更少的一氧化氮。在具体实施方案中,本申请的化合物在生理条件下可供给微不足道量(例如,约1摩尔%或更少)的一氧化氮。

[0276] 药物组合物和给药

[0277] 本发明还涵盖药物组合物,其包含至少一种式(I)、(II)、(III)、(I')、(II')、(III')的化合物或来自表1的化合物和至少一种药用赋形剂。药用赋形剂的实例包括上述那些,诸如载体、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、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂,以及它们的任意组合。药用赋形剂的选择和使用在例如Troy,Ed.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2005)。

[0278] 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意混合物。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意混合物。乳糖,即天然存在的半乳糖和葡萄糖的二糖,可以一系列种类(例如经粒化的、筛分的、碾磨的、喷雾干燥的和无水的)得到,是用于医疗和药物用途的公认赋形剂。Reilly,“Pharmaceutical Necessities,”pp.1015-1050 in Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,ed.,20th ed., Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000)。因为具有可用于不同需求的丰富等级及其支持各种功能要求的物理性质,微晶纤维素被公开为资源最丰富的赋形剂,例如作为填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂和/或稳定增强剂。Baboota et al.,“Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research,” J.Young Pharmacists 1:6-12 (2009)。交联羧甲基纤维素是一种内部交联的羧基甲基纤维素;交联羧甲基纤维素钠是内部交联的、至少部分0- (羧基甲基化)纤维素的钠盐。这种赋形剂的任一种形式由于交联而具有降低的水溶性,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)。

[0279] 可将药物组合物配制成固体或液体形式给药,包括适用于下列的那些:(1)口服给药,例如,作为湿润剂(例如,水溶液或非水溶液或混悬液)、片剂(例如,针对含服、舌下和全身吸收的那些)、囊片、推注剂、粉剂、颗粒剂、应用至舌的糊剂、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、口腔喷雾剂、锭剂、糖锭剂、丸剂、糖浆剂、悬浮剂、酏剂、液体、乳剂和微乳剂;或(2)通过例如皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射的肠胃外给药,例如无菌溶液或悬浮液。药物组合物可用于即时、持续或控制释放。

[0280] 在一个具体的实施方案中,将药物组合物配制用于静脉内给药。在另一实施方案中,将药物组合物配制用于通过连续输注静脉内给药。

[0281] 在另一实施方案中,将药物组合物配制用于口服给药。在另一实施方案中,将药物组合物配制用于以液体剂型口服给药。在另一实施方案中,将药物组合物配制用于以固体剂型口服给药。在其中药物组合物配制成口服液体或固体剂型的具体实施方案中,聚乙二醇诸如聚乙二醇300(“PEG300”)、聚乙二醇400(“PEG400”)及其混合物可用作赋形剂。

[0282] 药物组合物可以任何合适的单位剂型制备,诸如胶囊、小药囊、片剂、粉剂、颗粒剂、溶液剂、在水性液体中的悬浮液、在非水性液体中的悬浮液、水包油型液体乳剂、油包水型液体乳剂、脂质体或团注剂。在一个实施方案中,将药物组合物配制成片剂。在另一实施方案中,将药物组合物配制成胶囊。

[0283] 片剂可通过压制或模制来制备,任选地具有一种或多种辅助成分。压制的片剂可通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式的一种或多种治疗剂来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可任选地被包衣或刻痕并且可被配制以提供其中的活性成分的缓释或受释。配制药物活性成分(诸如本申请的治疗剂和本领域已知的其它化合物)的这种缓慢或控释组合物的方法在本领域中是已知的,并公开在美国专利中,其中一些包括但不限于,美国专利4,369,174、4,842,866及其中引用的参考文献。可使用包衣将化合物递送到肠中(参见例如美国专利6,638,534、5,217,720、6,569,457及其中引用的参考文献)。技术人员将认识到,除了片剂以外,可配制其它剂型以提供活性成分的缓慢或控释。这种剂型包括但不限于胶囊、颗粒和凝胶胶囊(gel-Cap)。

[0284] 适用于局部给药的药物组合物包括但不限于,包含调味基质中的成分诸如蔗糖、阿拉伯胶和黄蓍胶的糖锭剂;和包含调味基质或惰性基质中活性成分诸如明胶和甘油的软锭剂。

[0285] 适用于肠胃外给药的药物组合物的各种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、抑菌剂和使得制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;和水性无菌悬浮液和非水性无菌悬浮液,其各自含有例如助悬剂和增稠剂。所述制剂可以单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿或小瓶)存在,并且可以仅需要在使用之前添加无菌液体载体诸如水的冷冻干燥(冻干)条件进行储存。

[0286] 肠胃外给药的药物组合物可在酸性、中性或碱性溶液中给药。在一个实施方案中,将药物组合物在酸性溶液中配制,所述酸性溶液的pH为约4至约5,例如约4、约4.5、约4.8或约5,包括其间的值。虽然约4的pH一般被认为是对于配制硝酰基供给组合物以达到化合物足够稳定性的最佳方案,但已发现在这样的酸性条件下配制可能会导致或加剧肠胃外给药后的静脉刺激。通过将药物组合物配制成酸性较弱或甚至中性的溶液,可减弱刺激的量。因此,在具体实施方案中,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配制用于肠胃外使用的药物组合物。

[0287] 使用化合物或药物组合物的方法

[0288] 在一个方面,本申请提供了增加体内硝酰基水平的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药有效量的本申请公开的化合物或药物组合物。在各种实施方案中,所述患者被怀疑具有或处于具有或发展对硝酰基疗法响应的病症的风险。

[0289] 在具体实施方案中,本申请提供治疗、预防或延迟病症发作和/或发展的方法,包括向患者(包括被鉴定为需要这种治疗、预防或延迟的患者)给药有效量的本申请所公开的

化合物或药物组合物。鉴定有此需要的患者可由医生、临床工作人员、应急响应人员或其它健康护理专业人员进行判断,并且可以是主观的(例如,意见)或客观的(例如,可通过测试或诊断方法测量的)。

[0290] 本申请公开的方法包括的特定病症包括但不限于,心血管疾病、缺血/再灌注损伤和肺高压。

[0291] 心血管疾病

[0292] 在一个实施方案中,本申请提供治疗心血管疾病的方法,其包括向有此需要的患者给药有效量的本申请公开的化合物或药物组合物。

[0293] 可用本申请公开的化合物和组合物有效治疗的心血管疾病和症状的实例包括对硝酰基疗法响应的心血管疾病、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、缺血性心肌病和梗塞、肺充血、肺水肿、心脏纤维化、瓣膜性心脏病、心包疾病、循环充血状态、外周水肿、腹水、恰加斯病、心室肥大、心脏瓣膜病、心力衰竭、舒张期心力衰竭、收缩期心力衰竭、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和心脏肥大。

[0294] 心力衰竭

[0295] 本申请的化合物和组合物可用于治疗罹患心力衰竭的患者。心力衰竭可以是任何类型或形式,包括本申请公开的任何心力衰竭。心力衰竭的非限制性实例包括早期心力衰竭、I、II、III和IV类心力衰竭、急性心力衰竭、充血性心力衰竭(“CHF”)和急性CHF。在一个实施方案中,本去的化合物和组合物可用于治疗急性失代偿性心力衰竭。

[0296] 在其中本申请的化合物和药物组合物用于治疗罹患心力衰竭的患者的实施方案中,也可给药治疗心力衰竭的另一种活性剂。在一个这样的实施方案中,本申请的化合物或药物组合物可与正性肌力药诸如 β -激动剂联合给药。 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、这些化合物的类似物和这些化合物的衍生物。在另一实施方案中,本申请的化合物或药物组合物可与 β -肾上腺素能受体拮抗剂(在本申请中也称为 β -拮抗剂或 β -阻断剂)。 β -拮抗剂的实例包括但不限于,普萘洛尔、美托洛尔、比索洛尔、布吡洛尔和卡维地洛。

[0297] 本申请化合物的化合物可作为药物制剂给药至需要调节体内硝酰基水平的患者。例如,包含本申请的化合物的药物制剂可静脉内给药至患者。

[0298] 缺血/再灌注损伤

[0299] 在另一实施方案中,本申请的主题提供治疗、预防或延迟缺血/再灌注损伤发作和/或发展的方法,其包括向有此需要的患者给药有效量的本申请公开的化合物或药物组合物。

[0300] 在一个具体的实施方案中,所述方法用于预防缺血/再灌注损伤。在一个具体的实施方案中,本申请的化合物或药物组合物在缺血发作之前给药。在一个具体的实施方案中,本申请的药物组合物在其中可发生心肌缺血的操作之前给药,诸如血管成形术或手术,诸如冠状动脉旁路移植手术。在一个具体实施方案中,本申请的药物组合物在缺血之后但在再灌注之前给药。在一个具体实施方案中,本申请的药物组合物在缺血和再灌注之后给药。

[0301] 在另一实施方案中,可将本申请的药物组合物给药至处于缺血事件风险的患者。在一个具体的实施方案中,将本申请的药物组合物给药至处于未来缺血事件的风险但尚无

缺血证据的患者。可通过本领域已知的任何方法,诸如通过检查患者或患者的病史来确定患者是否处于缺血事件的风险中。在一个具体的实施方案中,患者已具有先前缺血事件。因此,患者可能处于首次或随后的缺血事件的风险中。处于缺血事件风险的患者的实例包括具有已知高胆固醇血症的患者、与缺血有关的EKG变化(例如在适当的临床背景中峰值或倒置的T波或ST段抬高或抑制)、与活动性缺血不相关的异常EKG、CKMB升高,缺血的临床证据(例如,压迫性胸骨下胸痛或手臂痛、呼吸短促和/或出汗)、心肌梗死的既往史(“MI”)、血清胆固醇升高、久坐的生活方式、部分冠状动脉阻塞的血管造影证据、心肌损伤的超声心动图证据,或未来缺血事件风险的任何其它证据。缺血事件的实例包括但不限于MI和神经血管缺血,诸如脑血管意外(“CVA”)。

[0302] 在另一实施方案中,治疗的对象是待移植的器官。在一个具体的实施方案中,本申请的药物组合物可在移植接受者的器官再灌注之前给药。在一个具体的实施方案中,本申请的药物组合物可在从供体移除器官之前给药,例如通过器官移除过程中使用的灌注插管。如果器官供体是活的供体,例如肾供体,则可将本申请的化合物或药物组合物给药至器官供体。在一个具体实施方案中,本申请的化合物或药物组合物通过将器官储存在包含所述化合物或药物组合物的溶液中来给药。例如,本申请的化合物或药物组合物可包含在器官保存溶液中,诸如威斯康星大学“UW”溶液,其是包含基本上不含乙二醇、氯乙醇和丙酮的羟乙基淀粉的溶液(参见美国专利4,798,824)。在一个具体的实施方案中,给药本申请的药物组合物使得在移植器官的受体中再灌注时对器官的组织的缺血/再灌注损伤减少。在一个具体的实施方案中,所述方法减少处于危险组织中的组织坏死(梗塞的大小)。

[0303] 缺血/再灌注损伤可损伤除心肌的那些之外的组织,并且本申请的主题包括治疗或预防这种损伤的方法。在不同的实施方案中,缺血/再灌注损伤是非心肌性的。在具体实施方案中,所述方法减少来自脑、肝、消化道、肾、肠或除心肌之外的任何身体部位的组织中的缺血/再灌注的损伤。在另一实施方案中,患者处于这种损伤的风险中。选择处于非心肌缺血风险中的人可包括确定用于评估心肌缺血风险的指标。然而,其它因素可表明其它组织中缺血/再灌注的风险。例如,手术患者经常经历手术相关的缺血。因此,计划进行手术的患者可被认为处于缺血事件的风险中。以下风险因素可证明患者的脑组织缺血的风险:高血压、吸烟、颈动脉狭窄、缺乏运动、糖尿病、高脂血症、短暂性缺血发作、心房纤颤、CAD、CHF、过去的心肌梗死(past MI)、左室功能不全伴附壁血栓和二尖瓣狭窄。Ingall, Postgrad.Med.107(6):34-50(2000)。此外,老年人未经治疗的感染性腹泻的并发症可包括心肌、肾脏、脑血管和肠道缺血。Slotwiner-Nie et al.,Gastroenterol.Clin.N.Amer.30(3):625-635(2001)。或者,可根据缺血性肠、肾和/或肝疾病的风险因素来选择患者。例如,对于处于低血压发作风险的老年患者(诸如手术失血),将开始治疗。因此,患有所述适应症的患者将被认为处于缺血事件的风险中。在另一实施方案中,所述患者已具有任何一种或多种本申请列出的疾病,诸如糖尿病和高血压。其它可导致缺血的疾病,诸如脑动静脉畸形,可证明患者发生缺血事件的风险。

[0304] 肺高压

[0305] 在另一实施方案中,本申请的化合物或药物组合物可用于预防或延迟肺高压的发生和/或发展。在一个这样的实施方案中,本申请的化合物或药物组合物可用于预防或延迟肺动脉高压(“PAH”)的发生和/或发展。

[0306] 在另一实施方案中,本申请的主题提供降低平均肺动脉压(“MPAP”)的方法,其包括向有此需要的患者给药有效量的本申请公开的化合物或药物组合物。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约50%。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约25%。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约20%。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约15%。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约10%。在另一实施方案中,所述MPAP降低至多约5%。在另一实施方案中,所述MPAP降低约12mmHg至约16mmHg。在另一实施方案中,所述MPAP降低约15mmHg。

[0307] 给药模式、给药方案和剂量水平

[0308] 本申请的化合物和药物组合物可通过肠胃外(例如皮下、肌内、静脉内或皮内)给药。在某些实施方案中,所述化合物或药物组合物通过静脉内输注给药。在其它实施方案中,本申请的化合物和药物组合物可通过口服给药给药。

[0309] 当给药包含本申请化合物的药物组合物时,剂量基于活性药物成分的量(即存在于药物组合物中的本申请化合物的量)表示。

[0310] 在包括各种口服给药实施方案的各种实施方案中,本申请的化合物或药物组合物根据基于体重的每日给药方案,作为单一日剂量(“QD”)给药或以多次分剂量给药,例如一天两次(“BID”)、一天三次(“TID”)或一天四次(“QID”)。

[0311] 在某些实施方案中,本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: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。

[0312] 在某些实施方案中,本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药:不超过约100mg/kg/d、不超过约100mg/kg/d、不超过约90mg/kg/d、不超过约80mg/kg/d、不超过约80mg/kg/d、不超过约75mg/kg/d、不超过约70mg/kg/d、不超过约60mg/kg/d、不超过约50mg/kg/d、不超过约45mg/kg/d、不超过约40mg/kg/d、不超过约35mg/kg/d、不超过约30mg/kg/d。

[0313] 在各种实施方案中,所述剂量为约0.001mg/kg/d至约10,000mg/kg/d。在某些实施方案中,所述剂量为约0.01mg/kg/d至约1,000mg/kg/d。在某些实施方案中,所述剂量为约0.01mg/kg/d至约100mg/kg/d。在某些实施方案中,所述剂量为约0.01mg/kg/d至约10mg/kg/d。在某些实施方案中,所述剂量为约0.1mg/kg/d至约1mg/kg/d。在某些实施方案中,所述剂量少于约1g/kg/d。

[0314] 在某些实施方案中,本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药:其中所述范围的低端是约0.1mg/kg/天至约90mg/kg/天的任意量并且所述范围的高端是约1mg/kg/天至约100mg/kg/天的任意量(例如,在一个系列的实施方案中是约0.5mg/kg/天至约2mg/kg/天而在另一系列的实施方案中是约5mg/kg/天至约20mg/kg/天)。

[0315] 在具体实施方案中,本申请的化合物或药物组合物按约3至约30mg/kg的剂量范围给药,QD、BID或TID给药。

[0316] 在某些实施方案中,本申请的化合物或药物组合物根据平台(即,非基于重量的)

给药方案给药, QD或以多个分剂量例如BID、TID或QID给药。

[0317] 在各种实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 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。

[0318] 在各种实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 不超过约5g/d、不超过约4.5g/d、不超过约4g/d、不超过约3.5g/d、不超过约3g/d、不超过约2.5g/d或不超过约2g/d。

[0319] 在某些实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 约0.01克/天至约4.0克/天。在某些实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 其中所述范围的低端是约0.1mg/kg/天至约400mg/kg/天的任意量并且所述范围的高端是约1mg/kg/天至约4000mg/kg/天的任意量。在某些实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 约5mg/天至约100mg/天。在各种实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下剂量给药: 约150mg/天至约500mg/天。

[0320] 肠胃外或口服给药的间隔时间可根据患者的需要进行调整。对于较长的给药间隔, 可使用缓释或贮库制剂。

[0321] 对于静脉内给药, 所述剂量可使用每单位时间表示, 表示为每单位时间的固定量, 或者表示为每单位时间的基于重量的量。

[0322] 在各种实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下量静脉内给药: 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。

[0323] 在各种实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下量静脉内给药: 不超过约100 μ g/kg/min、不超过约90 μ g/kg/min、不超过约80 μ g/kg/min、不超过约70 μ g/kg/min、不超过约60 μ g/kg/min、不超过约50 μ g/kg/min、不超过约49 μ g/kg/min、不超过约48 μ g/kg/min、不超过约47 μ g/kg/min、不超过约46 μ g/kg/min、不超过约45 μ g/kg/min、不超过约44 μ g/kg/min、不超过约43 μ g/kg/min、不超过约42 μ g/kg/min、不超过约41 μ g/kg/min、不超过约40 μ g/kg/min、不超过约39 μ g/kg/min、不超过约38 μ g/kg/min、不超过约37 μ g/kg/min、不超过约36 μ g/kg/min、不超过约35 μ g/kg/min、不超过约34 μ g/kg/min、不超过约33 μ g/kg/min、不超过约32 μ g/kg/min、不超过约31 μ g/kg/min或不超过约30 μ g/kg/min。

[0324] 在一些实施方案中, 本申请的化合物或药物组合物按以下量静脉内给药: 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。

[0325] 在具体实施方案中,本申请的化合物或药物组合物按以下量静脉内给药: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,本申请的化合物或药物组合物按以下量静脉内给药:约20 μ g/kg/min至约30 μ g/kg/min。

[0326] 本申请公开的化合物或药物组合物可在给药另外的治疗剂之前、基本上同时或之后给药。给药方案可包括用另外的治疗剂的预处理和/或共同给药。在这种情况下,所述化合物或药物组合物和另外的治疗剂可同时、分开或依序给药。

[0327] 给药方案的实例包括但不限于:以依序的方式给药每种化合物、药物组合物或治疗剂;和以基本上同时的方式共同给药每种化合物、药物组合物或治疗剂(例如,作为单一单位剂型)或以多种分开的单位剂型用于每种化合物、药物组合物或治疗剂。

[0328] 本领域技术人员将会理解,“有效量”或“剂量”(“剂量水平”)将取决于各种因素,诸如所选的具体给药模式、给药方案、所选的化合物和药物组合物,以及被治疗的具体病症和患者。例如,适当的剂量水平可取决于以下因素而变化:所使用的具体化合物或药物组合物的活性、排泄速率和潜在毒性;所治疗患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药频率;共同给药的其它治疗剂;和病症的类型和严重程度。

[0329] 包含所述或药物组合物的试剂盒

[0330] 本申请提供包含本申请公开的化合物或药物组合物的试剂盒。在一个具体实施方案中,所述试剂盒包含各自为无水形式的本申请公开的化合物或药物组合物,和药学上可接受的液体稀释剂。

[0331] 在具体实施方案中,无水形式的化合物或无水形式的药物组合物含有约2.0重量%或更少的水、约1.5重量%或更少的水、约1.0重量%或更少的水、约0.5重量%或更少的水、约0.3重量%或更少的水、约0.2重量%或更少的水、约0.1重量%或更少的水、约0.05重量%或更少的水、约0.03重量%或更少的水,或约0.01重量%或更少的水。

[0332] 药学上可接受的液体稀释剂是本领域已知的,包括但不限于无菌水、盐水溶液、葡萄糖水溶液、甘油、甘油溶液等。合适的液体稀释剂的其它实例由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) 公开。

[0333] 在一个实施方案中,所述试剂盒进一步包含使用所述化合物或药物组合物的说明书。说明书可采用任何适当的形式,诸如书面或电子形式。在另一实施方案中,说明书可以是书面说明书。在另一实施方案中,说明书被包含在电子存储介质(例如,磁性软盘或光盘)中。在另一实施方案中,说明书包括关于化合物或药物组合物的信息以及将化合物或药物组合物给药至患者的方式。在另一实施方案中,说明书涉及本申请公开的使用方法(例如,治疗、预防和/或延迟选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高压和其它对硝酰基疗法响应

的病症的发作和/或发展)。

[0334] 在另一实施方案中,所述试剂盒还包含合适的包装。当试剂盒包含多于一种化合物或药物组合物时,化合物或药物组合物可被耐心地包装在单独的容器中,或者当交叉反应性和保存期限允许时将其组合在一个容器中。

[0335] 如果对所描述的化学结构和化学名称的一致性有疑问,则以化学名称为准。

[0336] 实施例

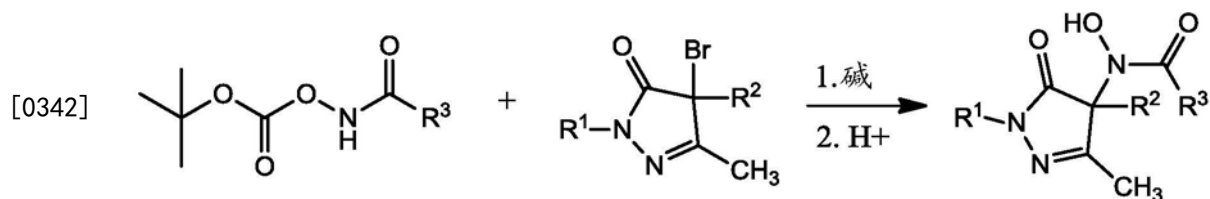
[0337] 提供以下实施例用于说明目的,并且不应用于限制本申请的主题的范围。

[0338] 本申请化合物的合成

[0339] 本申请公开的化合物可根据以下公开的方法或通过本领域已知的方法制备。反应的起始材料可以是市售的,或者可通过已知的方法或其显而易见的改进来制备。例如,一些起始材料可从商业供给商诸如Sigma-Aldrich (St.Louis, MO) 获得。其它可通过在标准参考文献诸如March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers) 中公开的操作或其显而易见的改进来制备。

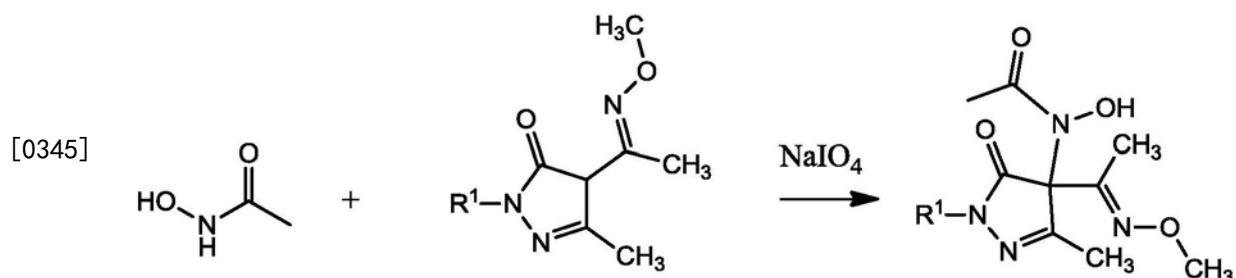
[0340] 实施例中公开的化合物合成的具体步骤中采用以下“通用方法”,该实施例出现在通用方法之后。

[0341] 通用方法1



[0343] 在室温将碱(1当量)添加至经Boc保护的异羟肟酸(1.0当量)于适当溶剂中的溶液中并搅拌1小时。将该溶液滴加至溴化吡唑酮(遵循已知文献方法(Guthrie, D.A.; Kim, N.Y.; Siegler, M.A.; Moore, C.D.; Toscano, J.P. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1962-1965) 制备)并搅拌3小时。通过TLC跟踪反应至完成。然后通过旋转蒸发除去有机溶剂,并通过柱色谱或通过由二氯甲烷和己烷中重结晶来纯化期望产物。

[0344] 通用方法2



[0346] 将异羟肟酸(1-5当量)添加至吡唑酮(1当量)于50%含水乙醇中的溶液中。使用0.2当量的碳酸钾将溶液的pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.5-5当量)添加至溶液中,并将反应混合物超声处理10分钟且在室温搅拌3小时,直至通过TLC确定反应完成。过滤除去白色固体,并减压浓缩滤液。由二氯甲烷和己烷中重结晶得到期望化合物。

[0347] 实施例1:化合物1-N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯

基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺:根据方法A,在室温,将三乙胺(0.06mL,0.39mmol)添加至N-(叔丁氧基羰基氧基)-乙酰胺(0.068g,0.39mmol)于乙腈(4mL)中溶液中,将反应混合物搅拌1小时。将该溶液滴加至4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-N-苯基-5-甲基-吡唑酮(0.126g,0.39mmol)中,并且反应在室温进行3小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,并将所得固体再溶于二氯甲烷并用水洗涤。收集有机相并经旋转蒸发浓缩。不经进一步纯化,将化合物溶于甲醇(3mL),冷却至0℃,添加乙酰氯(0.2mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。经旋转蒸发浓缩溶液,并重新溶于二氯甲烷,过滤,并将滤液真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(9mg,7%)。

[0348] 根据方法B,将乙酰异羟肟酸(0.161g,2.14mmol)添加至4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-N-苯基-3-甲基-吡唑酮(0.105g,0.43mmol)于50%含水乙醇(7mL)中的溶液中,并添加碳酸钾(0.012g,0.09mmol)以将pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.458g,2.14mmol)添加至反应混合物中,超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。将反应混合物用乙醇(10mL)稀释并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,将所得固体再溶于乙酸乙酯(50mL)并用饱和氯化铵溶液(30mL)洗涤三次。收集有机相,以MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.1g,73%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.86(m,2H),7.51(s,1H),7.42(m,2H),7.22(m,1H),3.95(s,3H),2.25(s,3H),2.19(s,3H),2.01(s,3H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ:167.8,159.0,157.0,151.4,137.8,128.8,125.8,119.5,76.3,62.5,21.0,15.4,11.4。HR-MS(FAB):实测值m/z=319.14094(MH⁺);计算值C₁₅H₁₈O₄N₄:319.14063。

[0349] 实施例2:化合物2-N-羟基-N-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)乙酰胺:遵循上述合成化合物1的方法并在方法A中使用4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-1,3-二甲基-吡唑酮和在方法B中使用4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-1,3-二甲基吡唑酮,分别以8%和75%产率获得标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.98(s,1H),3.92(s,3H),3.32(s,3H),2.25(s,3H),2.10(s,3H),1.94(s,3H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):169.9,161.4,157.0,151.4,75.0,62.5,31.9,21.3,15.5,11.6。HR-MS(FAB):实测值m/z=257.12526(MH⁺);C₁₀H₁₆O₄N₄:257.12498。

[0350] 实施例3:化合物3-羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯:根据方法A,在室温,将氢化钠60%(0.061g,1.52mmol)添加至N-(叔丁氧基羰基氧基)-甲基氨基甲酸酯(0.265g,1.38mmol)于二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中并将反应混合物搅拌1小时。将该溶液滴加至4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-N-苯基-5-甲基-吡唑酮(0.447g,1.38mmol)中并使反应在室温进行3小时。用乙醚(10mL)稀释反应混合物,并用氯化铵、水和盐水洗涤。收集有机相并经旋转蒸发浓缩。不经进一步纯化,将化合物溶于甲醇(10mL),冷却至0℃,添加乙酰氯(0.6mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。经旋转蒸发浓缩溶液,并重新溶于二氯甲烷,过滤,并将滤液真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.221g,48%)。

[0351] 根据方法B,向4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-N-苯基-3-甲基-吡唑酮(0.245g,1mmol)和C-甲氧基甲酰异羟肟酸(C-methoxycarbohydroxamic acid)(0.109g,1.2mmol)于50%含水乙醇(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.028g,0.2mmol)以将pH值调节至7-8。将高碘酸钠(0.257g,1.2mmol)添加至反应混合物中并超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。将反应混合物用乙醇(10mL)稀释并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,重新溶于乙酸乙酯(50mL),用

饱和氯化铵溶液 (30mL) 洗涤三次。收集有机相, 以 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.237g, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 158.3, 158.1, 152.2, 138.0, 128.9, 125.6, 119.6, 76.5, 62.6, 54.5, 16.0, 10.9。HR-MS (FAB): 实测值 $m/z = 335.1355$ (MH^+); 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4$: 335.1355。

[0352] 实施例4: 化合物4-羟基-4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸甲酯: 遵循上述合成化合物3的方法并在方法A中使用溴化吡唑酮4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-1,3-二甲基-吡唑酮和在方法B中使用4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-1,3-二甲基吡唑酮, 分别以50%和69%产率获得标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.05 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 169.4, 157.9, 157.5, 152.0, 75.4, 62.5, 54.3, 31.9, 15.7, 11.0。HR-MS (FAB): 实测值 $m/z = 273.11964$ (MH^+); 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4$: 273.11989。

[0353] 实施例5: 化合物5-1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒: 根据方法A, 在室温, 将三乙胺 (0.07mL, 0.5mmol) 添加至N-(叔丁氧基羰基氧基)-N', N'-二甲基脒 (0.102g, 0.5mmol) 于的乙腈 (6mL) 中溶液中, 并将反应混合物搅拌1小时。将该溶液滴加至4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-N-苯基-5-甲基-吡唑酮 (0.161g, 0.5mmol) 中, 并使反应在室温进行3小时。将反应混合物通过旋转蒸发浓缩, 再溶于二氯甲烷, 并用水洗涤。收集有机相并经旋转蒸发浓缩。不经进一步纯化, 将化合物溶解于甲醇 (7mL), 冷却至0℃, 添加乙酰氯 (0.3mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将溶液经旋转蒸发浓缩, 再溶于二氯甲烷, 过滤, 并将滤液真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (61mg, 35%)。

[0354] 根据方法B, 向4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-N-苯基-3-甲基-吡唑酮 (0.711g, 2.9mmol) 和N-羟基-N', N'-二甲基脒 (0.302g, 2.9mmol) 于50%含水乙醇 (15mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (0.08g, 0.58mmol) 以将pH调节至7-8。将高碘酸钠 (0.299g, 1.4mmol) 添加至反应混合物中, 超声处理10分钟, 并在室温搅拌3小时。用乙醇 (5mL) 稀释反应混合物并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液, 重新溶于乙酸乙酯 (40mL), 用饱和氯化铵溶液 (20mL) 洗涤三次。收集有机相, 以 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.483g, 48%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 171.9, 161.1, 157.0, 152.6, 138.0, 128.8, 125.3, 119.3, 76.2, 62.5, 37.9, 15.56, 11.4。HR-MS (FAB): 实测值 $m/z = 348.16732$ (MH^+); 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_5$: 348.16718。

[0355] 实施例6: 化合物6-1-羟基-1-(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-1,3-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-3,3-二甲基脒: 遵循上述合成化合物5的方法并在方法A中使用溴化4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-4-溴-1,3-二甲基-吡唑酮和在方法B中使用4-(乙酰基-0-甲氧基苄)-1,3-二甲基吡唑酮, 分别以38%和47%产率获得标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 161.5, 157.8, 152.8, 75.2, 62.8, 38.2, 31.8, 16.1, 10.7。HR-MS (FAB): 实测值 $m/z = 286.15192$ (MH^+); 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_5$: 286.15153。

[0356] 实施例7:化合物7-1-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-3,3-二甲基脒:遵循上述合成化合物5的方法并在方法A中使用4-溴-4-甲基-N-苯基-5-甲基-吡唑酮和在方法B中使用3,4-甲基-N-苯基-吡唑酮,分别以11%和48%产率获得标题化合物,为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.89 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ:175.7, 162.8, 161.6, 138.1, 128.8, 124.9, 119.0, 69.6, 38.1, 20.1, 12.7。HR-MS (FAB):实测值m/z = 291.14536 (MH⁺); 计算值C₁₄H₁₉O₃N₄:291.14572。

[0357] 实施例8:化合物8-羟基(4-(1-(甲氧基亚氨基)乙基)-3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯:根据方法B,向4-(乙酰基-O-甲氧基胍)-N-苯基-3-甲基-吡唑酮(0.135g, 0.55mmol)和羟基氨基甲酸叔丁酯(0.088g, 0.66mmol)于50%含水乙醇(3mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.018g, 0.13mmol)以将pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.141g, 0.66mmol)添加至反应混合物中,超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。用乙醇(6mL)稀释反应混合物并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,重新溶于乙酸乙酯(50mL),用饱和氯化铵溶液(30mL)洗涤三次。收集有机相,以MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.142g, 69%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ:7.92 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ:166.86, 158.6, 156.9, 152.5, 138.7, 129.0, 124.6, 118.3, 85.7, 76.0, 62.4, 28.2, 15.8, 10.9。HR-MS (FAB):实测值m/z = 377.18193 (MH⁺); 计算值C₁₈H₂₄O₅N₄:377.18250。

[0358] 实施例9:化合物9-1-羟基-3,3-二甲基-1-(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)脒:将1,3,4-三甲基吡唑酮(0.023g, 0.18mmol)和1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(0.027mL, 0.18mmol)于1mL二氯甲烷中的溶液搅拌30分钟。将混合物添加至化合物5(0.062g, 0.18mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中。向该溶液中滴加二氮杂二环十一碳-7-烯(0.027mL, 0.18mmol)并在室温搅拌4小时。用5mL二氯甲烷稀释反应混合物并用1N HCl溶液洗涤。收集有机相,以MgSO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发除去溶剂(99%转化)。

[0359] 根据方法B,向1,3,4-三甲基吡唑酮(0.063g, 0.5mmol)和N-羟基-N',N'-二甲基脒(0.052g, 0.5mmol)于50%含水乙醇(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.014g, 0.1mmol)以将pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.053g, 0.25mmol)添加至反应混合物中,超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。用乙醇(5mL)稀释反应混合物并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,重新溶于乙酸乙酯(40mL),用饱和氯化铵溶液(20mL)洗涤三次。收集有机相,以MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.055g, 48%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ:8.36 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ:177.0, 162.1, 161.4, 68.4, 38.0, 31.4, 19.5, 13.4。HR-MS (FAB):实测值m/z = 229.13012 (MH⁺); 计算值C₉H₁₆O₃N₄:229.13007。

[0360] 实施例10:化合物10-羟基(1,3,4-三甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯:将1,3,4-三甲基吡唑酮(0.035g, 0.28mmol)和1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(0.042mL, 0.28mmol)于2mL二氯甲烷中的溶液搅拌30分钟。将混合物添加至化合物8(0.105g, 0.28mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中。向该溶液中滴加二氮杂二环十一碳-7-烯(0.042mL, 0.28mmol)并在室温搅拌4小时。用10mL二氯甲烷稀释反应混合物并用1N HCl

溶液洗涤。收集有机相,以 MgSO_4 干燥,过滤并通过旋转蒸发除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,获得标题化合物,为白色固体(0.032g,45%)。

[0361] 根据方法B,向1,3,4-三甲基吡唑酮(0.052g,0.41mmol)和N-Boc-羟基胺(0.065g,0.49mmol)于50%含水乙醇(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.011g,0.08mmol)以将pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.105g,0.49mmol)添加至反应混合物中,超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。用乙醇(6mL)稀释反应混合物并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,重新溶于乙酸乙酯(30mL),用饱和氯化铵溶液(20mL)洗涤三次。收集有机相,以 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.068g,65%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.81(s,1H),3.32(s,3H),2.07(s,3H),1.60(s,3H),1.43(s,9H)。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ :175.4,161.5,155.1,77.4,69.0,32.0,28.3,19.6,13.1。HR-MS(FAB):实测值 $m/z=258.14549(\text{MH}^+)$;计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_3$:258.14538。

[0362] 实施例11:化合物11-N-羟基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙酰胺:向3,4-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-5(4H)-酮(0.105g,0.56mmol)和乙酰异羟肟酸(0.210g,2.80mmol)于50%含水乙醇(8mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.012g,0.09mmol)以将pH调节至7-8。将高碘酸钠(0.599g,2.80mmol)添加至反应混合物中,超声处理10分钟,然后在室温搅拌3小时。用乙醇(12mL)稀释反应混合物并过滤固体。经旋转蒸发浓缩滤液,重新溶于乙酸乙酯(50mL),用饱和氯化铵溶液(30mL)洗涤三次。收集有机相,以 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。由二氯甲烷和己烷中重结晶,得到标题化合物,为白色固体(0.107g,73%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :9.08(s,1H),7.86(m,2H),7.44(m,2H),7.23(m,1H),2.18(s,3H),2.10(s,3H),1.68(s,3H)。

[0363] 晶体学分析: $F_w=261.28$,无色不规则形状的晶体, $0.23\times0.09\times0.08\text{mm}^3$,斜方晶系, $\text{Pna}2_1$ (no.33), $a=10.0574(8)$, $b=11.5181(9)$, $c=11.6390(10)\text{Å}$, $V=1348.29(19)\text{Å}^3$, $Z=4$, $D_x=1.287\text{g cm}^{-3}$, $\mu=0.774\text{mm}^{-1}$,绝对校正范围(abs.correction):0.893-0.961。测量了8035次反射直至分辨率为 $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}=0.62\text{Å}^{-1}$ 。2530次反射是独特的($R_{\text{int}}=0.0310$),其中观察到2346次 $[I>2\sigma(I)]$ 。使用1个限制数(restraint)精修177个参数。 $R1/wR2[I>2\sigma(I)]:0.0561/0.1561$ 。 $R1/wR2[\text{所有反射}]:0.0597/0.1603$ 。 $S=1.090$ 。观测到的剩余电子密度为-0.22至 0.33e Å^{-3} 。

[0364] 实施例12:经 ^1H NMR方案确定的本申请化合物的稳定性

[0365] 通过定量供体和相应副产物作为时间的函数,使用 ^1H NMR光谱学方案测量供体分解的半衰期(Guthrie,D.A.;Ho,A.;Takahashi,C.G.;Collins,A.;Morris,M.;Toscano,J.P.J.Org.Chem.2015,80,1338-1348;和Guthrie,D.A.;Nourian,S.;Takahashi,C.G.;Toscano,J.P.J.Org.Chem.2015,80,1349-1356)。基于本申请化合物及其相应副产物的独特化学位移,本申请化合物的分解及其副产物的释放易于监测。利用该测定法,在生理相关条件下确定本申请的特定化合物的半衰期(表2)。

[0366] 表2

化合物	R ¹	R ²	R ³	t _{1/2} ^a
1	Ph	C(=NOMe)Me	Me	5 天 ^b
2	Me	C(=NOMe)Me	Me	稳定的 ^b
3	Ph	C(=NOMe)Me	OMe	2 天 ^b
[0367] 4	Me	C(=NOMe)Me	OMe	4 天 ^b
5	Ph	C(=NOMe)Me	NMe ₂	25 分钟
6	Me	C(=NOMe)Me	NMe ₂	46 分钟
7	Ph	Me	NMe ₂	稳定的 ^b
11	Ph	Me	Me	稳定的 ^c

[0368] ^a由¹H NMR分析确定5mM供体在10%DMSO-d₆、10%D₂O和80%H₂O、磷酸盐缓冲液(0.25M)与DTPA(0.2mM)(pH7.4)在37℃在氩气下的分解。^b2天后分解少于5%。^c在37℃和氩气下,在含有的磷酸盐缓冲液(0.25M)与二亚乙基三胺五乙酸(DTPA,0.2mM)(pH7.4)中孵育2天后没有观察到分解。

[0369] 实施例13:经顶空(Headspace)方案的N₂O定量确定来自本申请化合物的硝酰基产生

[0370] 一氧化二氮(N₂O)经HNO的二聚化和脱水而产生,并且是硝酰基产生的最常见标志物(Fukuto et al., Chem. Res. Toxicol. 18:790-801 (2005))。然而,硝酰基也可被氧部分淬灭以提供不产生N₂O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))。使用一氧化二氮气体或Angeli盐(“AS”)作为标准物,经气相色谱法(“GC”)顶空分析检查从本申请化合物释放的N₂O的相对量。

[0371] 确定从本申请化合物释放的N₂O的相对量的操作如下。GC在配备有分流注射器(10:1分流)、微电子捕获检测器和HP-MOLSIV 30m x 0.32mm x 25μm分子筛毛细管柱的Agilent气相色谱仪上进行。使用氦气作为载体(4mL/min)气体,并且使用氮气作为补充(20mL/min)气体。注射器箱和检测器箱分别保持在200℃和325℃。所有的一氧化二氮分析都使用保持在恒温200℃的柱温箱进行。

[0372] 所有气体注入均使用自动化顶空分析仪进行。小瓶加压为15psi。分析仪的样品柱箱、进样阀和传输线分别保持在40℃、45℃和50℃。箱稳定、小瓶加压、回路填充、回路平衡和样品注入时间分别为1.00分钟、0.20分钟、0.20分钟、0.05分钟和1.00分钟。

[0373] 所有测定均使用一批标称20mL顶空小瓶,其具有针对样品均一性预先测量的体积(实际小瓶体积变化≤2.0%相对标准偏差(n=6))。该批次的平均小瓶体积由六个随机选择的小瓶如下确定:使用去离子水的已知密度计算加盖和密封的空(即空气填充)小瓶与加盖和密封的去离子水填充小瓶之间的重量差,然后取平均。空白如下制备:密封和加盖2个小瓶,然后用温和氩气流吹扫20秒。硝酰基标准品如下制备:密封和加盖4个小瓶,然后用来自气瓶的温和气流各自吹扫3000ppm硝酰基标准品1分钟。

[0374] “标准品”如下制备:一式两份精确称量10±0.5mg本申请化合物并将其添加至到

每个4mL小瓶中。使用自动移液管,向每个4mL小瓶中添加1mL经氩气吹扫的无水DMF (Sigma-Aldrich) 以形成每种样品的储备溶液,并且将小瓶加盖并振摇和/或超声处理,以确保经目测完全溶解。使用自动移液器,向20mL小瓶中加入5mL PBS (在使用之前用氩气吹扫至少30分钟),用氩气吹扫至少20秒,并用橡胶隔膜密封。使用50 μ L注射器,将50 μ L储备溶液注入每个含有PBS的20mL小瓶中。

[0375] 样品制备如下。一式两份,精确称量 18 ± 1 mg每个样品至每个4mL小瓶中。使用自动移液管,向每个4mL小瓶中添加1mL经氩气吹扫的无水DMF以形成每个样品的样品储备溶液,并且将小瓶加盖并且振摇和/或超声处理,以确保经目测样品完全溶解。使用自动移液管,向20mL小瓶中加入5mL PBS (在使用之前用氩气吹扫至少30分钟),用氩气吹扫至少20秒,并用橡胶隔膜密封。小瓶在干燥模块加热器中于37 $^{\circ}$ C平衡至少10分钟。此后,使用50 μ L注射器,将50 μ L样品储备溶液注入含有PBS的每个20mL小瓶中。然后将小瓶在干燥模块加热器中于37 $^{\circ}$ C保持一段时间,使得在干燥模块加热器中花费的时间加上在样品注入之前在自动化顶空分析器箱中花费的时间等于期望的孵育时间。

[0376] 确定本申请化合物释放的 N_2O 的相对量的另一种操作如下。GC在配备有1041手动注射器、电子捕获检测器和25m $5\text{\AA}$ 分子筛毛细管柱的Varian CP-3800仪器上进行。使用5.0级氮气作为载体(8mL/min)和补充(22mL/min)气体。注射器箱和检测器箱分别保持在200 $^{\circ}$ C和300 $^{\circ}$ C。所有的一氧化二氮分析均用保持在150 $^{\circ}$ C的恒定温度的柱箱进行。所有气体注射均使用具有样品锁的100 μ L气密注射器进行。样品在15mL琥珀色顶空小瓶中制备,其具有针对样品均一性预先测量的体积(实际小瓶体积范围为15.19至15.20mL)。小瓶装入5mL含有二亚乙基三胺五乙酸酐(“DTPAN”)的PBS,用氩气吹扫,并用橡胶隔膜密封。小瓶在干燥模块加热器中于37 $^{\circ}$ C平衡至少10分钟。在10mM氢氧化钠中制备AS的10mM储备溶液,并在乙腈或甲醇中制备硝酰基供体的溶液且在制备后立即使用。从这些储备溶液中,使用带有样品锁的100 μ L气密注射器将50 μ L引入单独的热平衡顶空小瓶中,以提供0.1mM的最终底物浓度。然后将底物孵育90分钟或360分钟。然后使用具有样品锁的气密注射器将顶空(60 μ L)取样并连续五次注入GC装置。对于每个供体2个或更多个小瓶重复该操作。

[0377] 确定从本申请化合物释放 N_2O 的另一种操作如下。配备有1041注射器、电子捕获检测器和25m $5\text{\AA}$ 分子筛毛细管柱的Varian CP-3800仪器用于一氧化二氮(N_2O)的分析。使用5.0级氮气作为载体(8mL/min)和补充(22mL/min)气体。对于所有测量,柱箱温度恒定保持在150 $^{\circ}$ C,并且注射器箱和检测器箱分别保持在200 $^{\circ}$ C和300 $^{\circ}$ C。所有气体注射均使用具有样品锁的100 μ L气密注射器。在6mL Wheaton Clr顶空小瓶中制备样品,其具有针对样品均一性预先测量的体积(实际小瓶体积范围为5.8-6.3mL)。小瓶装入3mL含有金属螯合剂二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)的磷酸盐缓冲液,并配有橡胶隔膜和20mm铝密封垫。用氩气吹扫小瓶,并在干燥模块加热器中于37 $^{\circ}$ C平衡至少10分钟。在10mM氢氧化钠中制备Angeli盐(AS)的10mM储备溶液,并且在乙腈中制备本申请化合物(10mM)且在制备后立即使用。使用气密注射器将30 μ L储备溶液转移至小瓶中,产生0.1mM的最终浓度。然后将底物孵育足够长的时间以确保完全分解和 N_2O 与顶空的平衡。对于每个样品,将60 μ L顶空取样并使用具有样品锁的气密注射器注射三次。将 N_2O 产率取平均并相对于标准品Angeli盐进行报道。 HNO 产率在供体的半衰期或供体完全分解后测量,并且相对于通过 N_2O 顶空分析确定的标准 HNO 供体

Angeli盐进行报道 ($\text{SEM} \pm 5\%$; $n=3$)。表3中提供了本申请化合物的 N_2O 释放的相对量。

[0378] 表3

[0379]	化合物	R^1	R^2	R^3	%HNO
	1	Ph	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	Me	82^a
[0380]	化合物	R^1	R^2	R^3	%HNO
	2	Me	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	Me	-
	3	Ph	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	OMe	104^a
	4	Me	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	OMe	94^a
	5	Ph	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	NMe ₂	$>95^b$
	6	Me	$\text{C}(=\text{NOMe})\text{Me}$	NMe ₂	$>95^b$
	7	Ph	Me	NMe ₂	-
	11	Ph	Me	Me	

[0381] 如通过 N_2O 顶空分析 ($\text{SEM} \pm 5\%$; $n=3$) 所确定, (a) 在供体的半衰期或 (b) 在供体完全分解之后测量HNO产率, 并且相对于标准HNO供体Angeli盐进行报道。

[0382] 实施例14: 经UV-VIS方案确定的从本申请化合物产生硝酰基的动力学

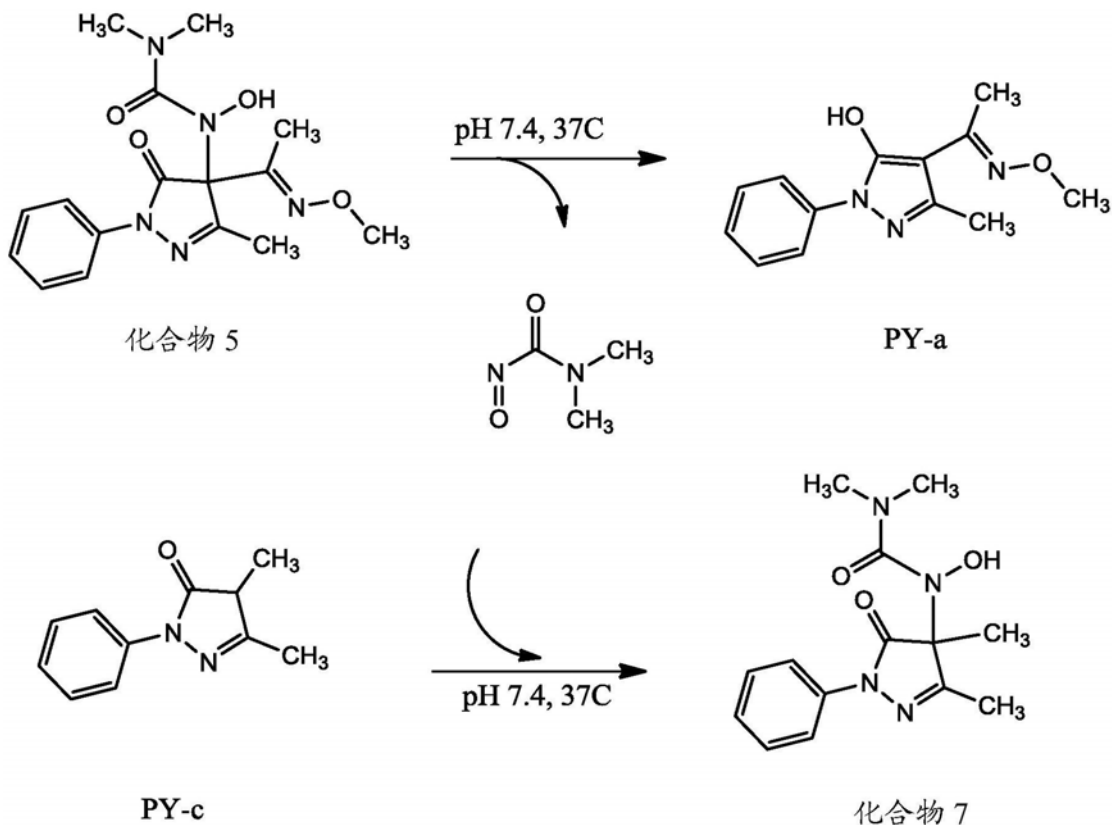
[0383] 使用UV-VIS方案确定化合物1、3、5和6的分解动力学。根据该方案, 化合物5的分解通过检查吡唑酮副产物在pH 7.4和37°C于磷酸盐缓冲液中的独特吸光度 ($\lambda=265\text{nm}$) 的增长作为pH的函数进行监测 (Guthrie, D.A.; Kim, N.Y.; Siegler, M.A.; Moore, C.D.; Toscano, J.P.J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1962-1965; 和 Guthrie, D.A.; Ho, A.; Takahashi, C.G.; Collins, A.; Morris, M.; Toscano, J.P.J. Org. Chem. 2015, 80, 1338-1348)。分解速率是pH依赖性的, 并且根据实验动力学数据, 估计化合物5的 pK_a 为10.7。遵循该方案, 确定化合物XX和YY的分解动力学。化合物3缓慢分解, 观察到化合物1稳定1小时。因此, 通过用NaOH溶液滴定测量化合物1 (10.0) 和3 (9.1) 于50% (v/v) 含水乙醇中的 pK_a 值。

[0384] 实施例15: 经 ^1H NMR光谱法方案的亚硝基羰基产生的机理研究

[0385] 使用 ^1H NMR光谱法方案证实化合物5分解后形成亚硝基羰基。在该方案中, 将0.5mM化合物5在0.5mM 3,4-二甲基-N-苯基吡唑酮存在下于0.25M磷酸盐缓冲液和0.2mM DTPA (pH 7.4)、80% H_2O 、10% D_2O 和10%DMSO- d_6 中于37°C在氩气下进行孵育。在实验开始时和完全分解后收集光谱。

[0386] 在化合物5分解时, 通过N-选择性亚硝基羰基羟醛缩合反应, 观察到3,4-二甲基-N-苯基吡唑酮 (PY-C) 有效地捕获亚硝基羰基中间体, 从而生成化合物7 (方案2)。认为这是水溶液中亚硝基羰基羟醛缩合反应的第一个实例, 并且证实吡唑酮是这些反应中间体的有效捕获物 (trap)。

[0387] 方案2



[0388]

[0389] 为了消除3,4-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-5(4H)-酮通过 S_N2 反应直接进攻化合物1的异羟肟酸部分的酰胺氮的可能性(Glover, S.A.; Rauk, A.; Buccigross, J.M.; Campbell, J.J.; Hammond, G.P.; Guoning, M.; 和rews, L.E.; Gillson, A.M. Can. J. Chem. 2005, 83, 1492-1509), 化合物11在4-(乙酰基-O-甲氧基肟)-N-苯基-3-甲基-吡唑酮存在下的稳定性通过 ^1H NMR确证。

[0390] 实施例16: 本申请化合物在血浆中的体外血浆稳定性

[0391] 确定本申请化合物的体外血浆稳定性的操作如下。该测定系统包含来自大鼠、犬或人的血浆(至少3名供体, 雄/男性, 合并)(pH 7.4)和(ii)抗凝剂(肝素钠或柠檬酸钠)。将每种测试化合物($5\mu\text{M}$)伴随振荡在THERMOMIXER®上在 37°C 于血浆中孵育。在7个采样时间点中的每一个采集三个样本($n=3$): 0、10、30、60、90、180和360分钟。立即将样品与3体积(即血浆体积的3倍)含有1%甲酸和内标的乙腈混合以终止反应。测试化合物的AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS分析在没有标准曲线的情况下进行。测试化合物的血浆半衰期($T_{1/2}$)由使用峰面积响应比的剩余百分比值的图确定。

[0392] 实施例17: 本申请化合物的固态稳定性

[0393] 确定本申请化合物的固态稳定性的操作如下。将测试化合物的固体粉状样品密封在双层聚乙烯袋中, 并在 40°C , 75%相对湿度("RH")储存长达3个月。最初和储存1个月、2个月和3个月后, 通过高效液相色谱法("HPLC")确定纯度对样品进行分析。此外, 在稳定性测试之前, 将测试化合物以50重量%的水平与以下赋形剂之一混合: 乳糖、微晶纤维素或交联羧甲基纤维素钠。所得混合物也如上所述进行储存, 然后通过HPLC确定测试化合物的纯度进行分析。HPLC装置包含四元或二元泵、自动取样器、恒温柱室和UV/可见光检测器。HPLC测量条件如下:

[0394] 柱:Zorbax Eclipse XDB-C18,2.1x 50mm,3.5 μ m(Agilent Technologies,Santa Clara,CA)

[0395] 注射体积:2 μ L

[0396] 检测波长:220nm

[0397] 流动相A:0.1体积%甲酸(“FA”)/水

[0398] 流动相B:0.1体积%FA/乙腈

[0399] 稀释剂:约0.2mg样品/mL乙腈

[0400] 梯度:

[0401]

时间 (min)	%A	%B
0	99	1
15	70	30
20	99	1
23	99	1

[0402] 流速:0.8mL/min

[0403] 柱温度:25 $^{\circ}$ C

[0404] 实施例18:本申请化合物的对映异构体的分离

[0405] 本申请化合物可为光学活性的;因此这些化合物尤其可以作为对映异构体存在。本申请化合物的对映异构体可通过例如手性制备型超临界流体色谱(“SFC”)使用以下操作分离。可使用以25%甲醇(+二乙胺):75%二氧化碳洗脱的CHIRALPAK IA(250mm x 20mm x 5 μ m)SFC半制备柱(Daicel Corp.,Osaka,Japan)。流速为50mL/min。使用215nm的UV检测。

[0406] 在一个实施方案中,本申请化合物以对映异构体混合物存在。在另一实施方案中,本申请化合物以基本上纯的对映异构体存在,例如,在一个实施方案中呈约90%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约92%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约94%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约95%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约96%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约97%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约98%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约99%或更高的对映异构体过量,在另一实施方案中呈约99.5%或更高的对映异构体过量,并且在另一实施方案中呈约99.8%或更高的对映异构体过量。

[0407] 实施例19:本申请化合物在犬中的药效学活性

[0408] 评价本申请化合物对单次口服剂量后自由移动的遥测正常比格犬(n=3)的血压的影响。动物手术植入配备有压力传感器的遥测发射器。发射器组件在内部固定,并且将充满流体的导管置于腹主动脉中以允许收集心血管数据。为了评价心血管效应,以100mg/mL的浓度和30mg/kg的剂量给予3只犬单次口服剂量的测试化合物(在明胶胶囊中的100%PEG300)。在给药之前和给药后24小时连续评价体循环血压和心率2小时。为了比较所有测试化合物的药效学活性,确定给药后前2小时期间的平均收缩压(SBP)相对于基线SBP(给药前30-120分钟)的降低。

[0409] 尽管为了清楚理解的目的已经通过举例说明和实施例的方式较详细地公开了本发明,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的真实主旨和范围的情况下可进行各种改变并且可替代等同物。因此,描述和实施例不应被解释为限制本发明的范

围。

[0410] 本申请所公开的所有参考文献、出版物、专利和专利申请均通过引用整体并入本申请。

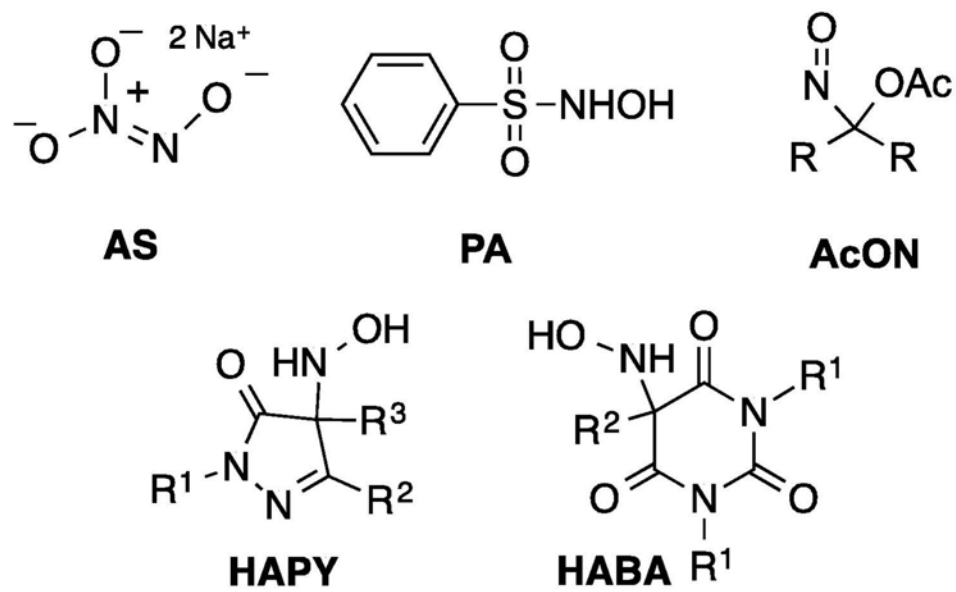


图1

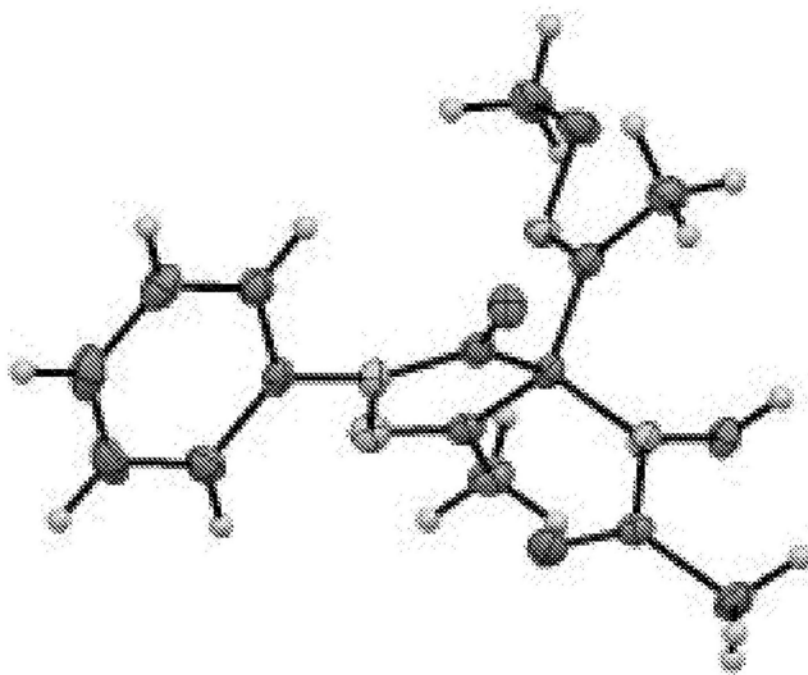


图2

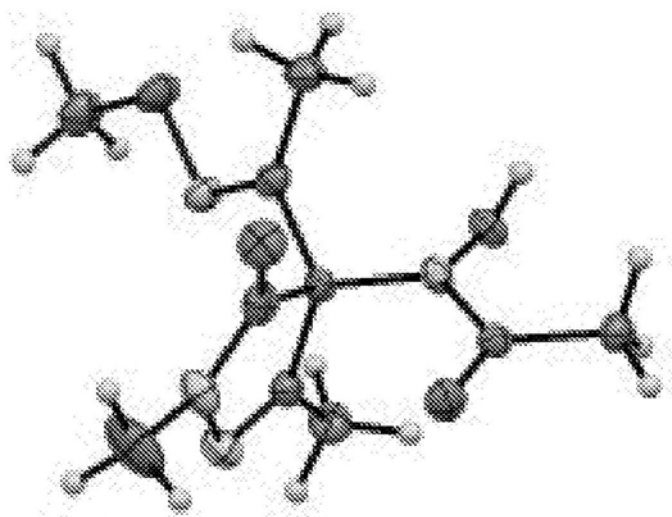


图3

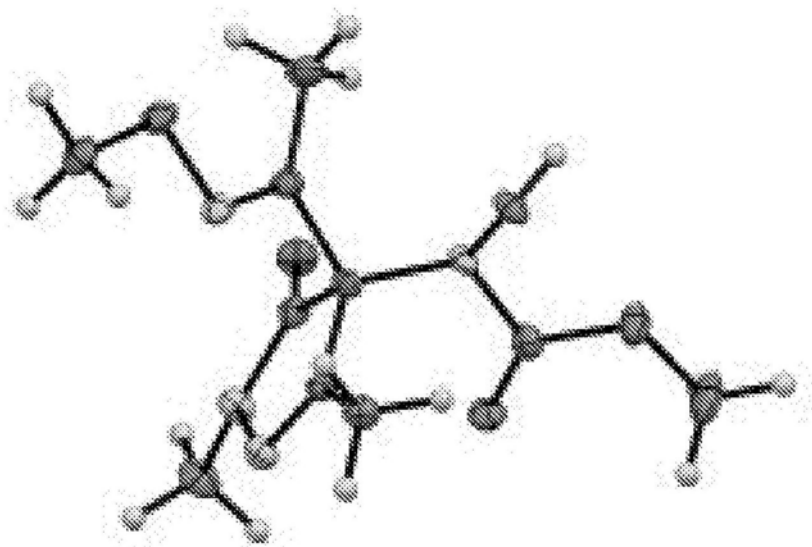


图4

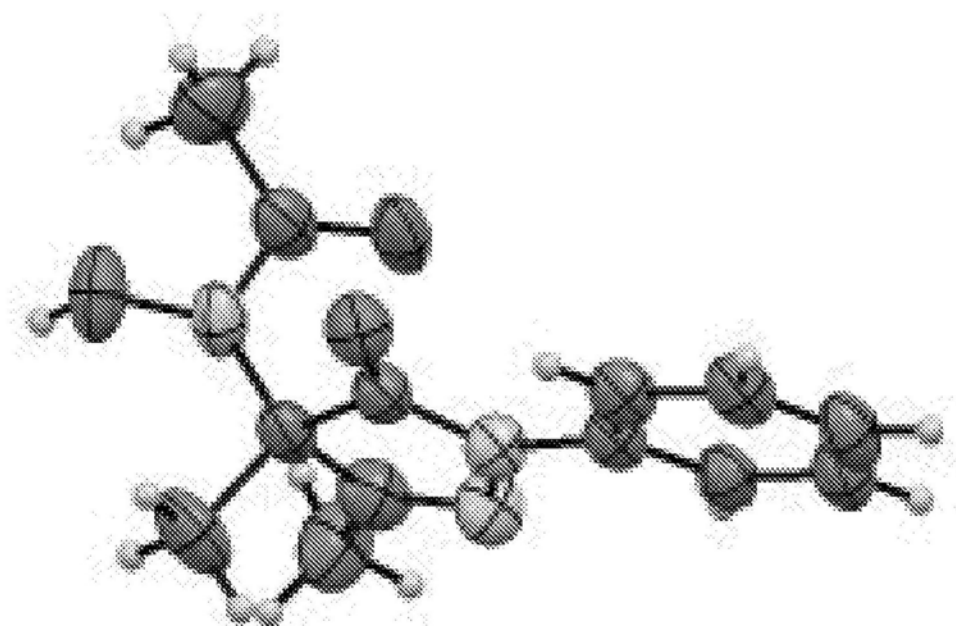


图5

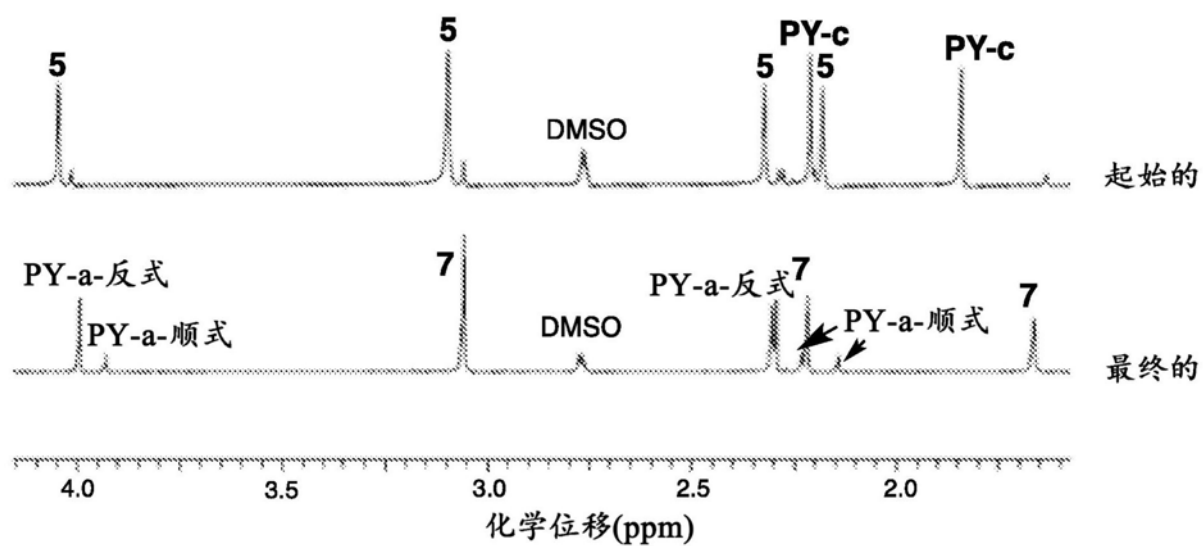


图6