



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103435524 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201310086960. X

C07D 261/10(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 03. 16

C07D 231/18(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 307/82(2006. 01)

60/783, 556 2006. 03. 17 US

A61K 31/18(2006. 01)

A61K 31/381(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/4164(2006. 01)

200780011079. 6 2007. 03. 16

A61K 31/42(2006. 01)

(73) 专利权人 约翰斯霍普金斯大学

A61K 31/415(2006. 01)

地址 美国马里兰州

A61K 31/343(2006. 01)

专利权人 卡尔迪奥克斯尔制药公司

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 9/04(2006. 01)

(72) 发明人 J·P·托斯卡诺

审查员 陆悠玲

F·A·布鲁克菲尔德 A·D·科昂

S·M·考特尼 L·M·弗罗斯特

V·J·卡利什

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 林彦

(51) Int. Cl.

C07C 311/48(2006. 01)

C07D 333/34(2006. 01)

C07D 233/84(2006. 01)

权利要求书2页 说明书46页 附图1页

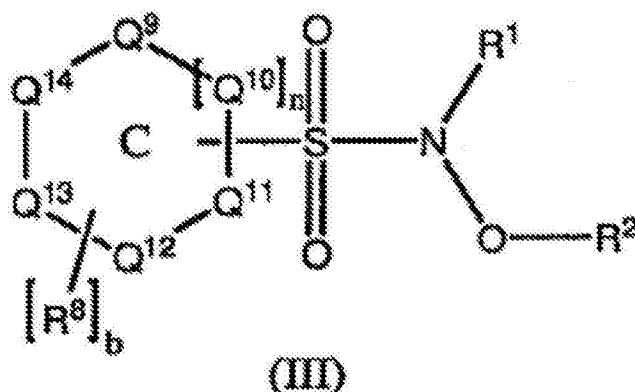
(54) 发明名称

作为有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物, 换言之, 本发明涉及在生理学条件下能够提供硝酰氧基 (HNO) 的 N- 羟基磺酰胺衍生物, 它们可以用于治疗和 / 或预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症的发作和 / 或进程, 所述疾病包括心力衰竭和局部缺血 / 再灌注损伤。新的 N- 羟基磺酰胺衍生物在生理学条件下能够控速释放 HNO, HNO 释放的速率可以通过改变 N- 羟基磺酰胺衍生物的性质和官能团的位置而调节。

1. 一种式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

R¹为H，

R²为H、苄基或四氢吡喃-2-基，

n 为0，

C 为噻吩、异噻唑、吡唑、吡咯、咪唑、呋喃、噻唑、三唑、N-甲基咪唑或噻二唑，

Q⁹、Q¹⁰、Q¹¹、Q¹²、Q¹³和 Q¹⁴独立选自：C、CH、N、NR¹⁰、O 和 S，

R¹⁰为H、(C₁-C₄) 烷基、酰基或磺酰基，

或者 (1) b 为1，R⁸为卤素、硝基、(C₁-C₄) 烷基或氰基，或者 (2) b 为2，每个 R⁸为卤素，且卤素为F、Cl、Br 或I。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中 b 为1，R⁸为卤素、硝基、(C₁-C₄) 烷基或氰基。

3. 根据权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁸为(C₁-C₄) 烷基。

4. 根据权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁸为甲基。

5. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中 C 为异噻唑、吡唑或呋喃。

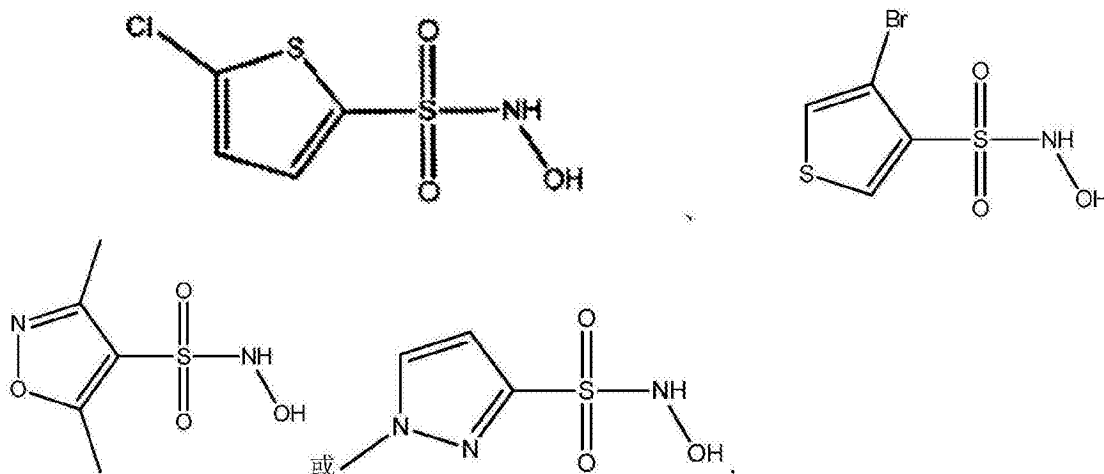
6. 根据权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐，其中 b 为1，R⁸为卤素、硝基、(C₁-C₄) 烷基或氰基。

7. 根据权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐，其中 C 为呋喃。

8. 根据权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁸为(C₁-C₄) 烷基。

9. 根据权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁸为甲基。

10. 一种化合物，该化合物为：



或其药学上可接受的盐。

11. 一种药用组合物, 该药用组合物含有权利要求 1 — 10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

12. 一种权利要求 1 — 10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于在需要的个体中调节体内硝酰氧基水平的药物中的用途。

13. 一种权利要求 1 — 10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗、预防或延缓有需要的个体对硝酰氧基治疗有响应的疾病或病症发作或进展的药物中的用途。

14. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述疾病或病症为心血管疾病或病症。

15. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述疾病或病症为心力衰竭。

16. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述疾病或病症为急性失代偿性心力衰竭。

作为有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物

[0001] 本申请为 2007 年 3 月 16 日提交的、发明名称为“作为有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物”的 PCT 申请 PCT/US2007/006710 的分案申请,所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2008 年 9 月 26 日,申请号为 200780011079.6。

[0002] 相关申请的交互参考

[0003] 本申请要求于 2006 年 3 月 17 日提交的发明名称为“作为新的有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物”的美国临时专利申请序列号 60/783,556 的权益,该专利申请以其全部内容引入本文作为参考。

[0004] 关于联邦赞助研发的声明

[0005] 本发明的部分内容在国家科学基金会许可号 CHE-0518406 下由政府资助完成。因此,政府在本发明中可以拥有部分权利。

技术领域

[0006] 本发明涉及药学领域。具体而言,本发明涉及作为新的有生理学价值的硝酰氧基供体的 N- 羟基磺酰胺衍生物。

背景技术

[0007] 心力衰竭概述

[0008] 充血性心衰 (CHF) 通常为进行性、危害生命的疾病,其中心肌收缩被抑制使得心脏无法泵出返回的足够的血液,也称为代偿失调。症状包括呼吸暂停、疲乏、无力、腿部肿胀和运动不耐性。进行体检时,心力衰竭患者通常心率和呼吸频率升高 (肺流动性指标)、水肿、颈静脉扩张和心脏变大。CHF 最常见的原因因为动脉粥样硬化,它导致向心肌提供血流的冠状动脉阻塞。最终,此类阻塞可能导致心肌梗塞,随后导致心功能降低,结果引发心力衰竭。CHF 的其它原因包括瓣膜心脏病、高血压、心脏病病毒感染、酗酒和糖尿病。某些 CHF 病例没有明显的病因,称为先天性的。CHF 对患有该疾病的患者的影响可能是致命的。

[0009] 有多种类型的 CHF。两种类型的 CHF 可以根据心脏泵血循环哪一个阶段更受影响来确定。当心脏收缩功能降低时发生收缩期心力衰竭。心脏没有足够的力量将足够量的血液泵送到循环中,导致左心室射血分数降低。肺充血是收缩期心力衰竭的典型症状。舒张期心力衰竭是指心脏在舒张期不能松弛,无法使得足够的血液进入心室。需要较高的充盈压力以维持心输出量,但是通过左心室射血分数测定的收缩性通常为正常的。腹部和腿部的肿胀 (水肿) 为舒张期心力衰竭的典型症状。心力衰竭个体通常会患有一定程度的收缩期心力衰竭和舒张期心力衰竭。

[0010] CHF 也可以根据其严重程度分类。纽约心脏协会将 CHF 分为四类:I 类没有明显症状,身体活动不受限制;II 类在正常活动期间或之后会产生某些症状,轻度身体活动限制;III 类在很少的正常活动下就会产生症状,中度至严重的身体活动限制;IV 类在休息时就有严重的症状,严重至全部身体活动限制。当患有该疾病时,个体患者通常会逐渐经历以上

阶段。

[0011] 尽管 CHF 通常被认为是慢性、渐进性疾病,但是,它也可能突然发作。该类型的 CHF 被称为急性 CHF,它是医学急症。急性 CHF 可以由急性心肌损伤引发,所述损伤能够影响心肌性能(例如心肌梗塞)或影响瓣膜/心室完整性(如二尖瓣回流或心室隔膜破裂),它使得左心室压力和舒张压急性升高,导致肺水肿和呼吸困难。

[0012] 用于 CHF 的常规治疗药物包括血管扩张药(扩张血管的药物)、正性肌力药物(增强心脏收缩能力的药物)和利尿剂(减少体液的药物)。另外, β -拮抗剂(拮抗 β -肾上腺素能受体的药物)已经成为治疗轻度至中度心力衰竭的标准药物。Lowes 等, Clin. Cardiol., 23 :11111-6(2000)。

[0013] 正性肌力药物包括 β -肾上腺素能激动剂,例如多巴胺、多巴酚丁胺、多培沙明和异丙基肾上腺素。然而, β -激动剂的使用可能引发并发症,例如致心律失常和心脏需氧量增加。另外,这些药物对心肌收缩所产生的初期短暂的改善随后紧跟的是主要由于猝死率提高而导致的死亡率的突然增加。Katz,心力衰竭:病理生理学、分子生物学和临床治疗(Heart failure:pathophysiology, molecular biology and clinical management), Lippincott, Williams&Wilkins(1999)。

[0014] β -拮抗剂能够拮抗 β -肾上腺素能受体的功能。除了最初在心力衰竭中产生治疗作用外,在临床试验中发现它们能够明显降低死亡率和发病率。Bouzamondo 等, Fundam. Clin. Pharmacol., 15 :95-109(2001)。因此,它们已经成为心力衰竭的确立的治疗方法。然而,即使在 β -拮抗剂治疗下有所改善的患者可能随后会代谢失调并需要采用正性肌力药物进行急性治疗。不幸的是,从它们的名称可以看出, β -拮抗剂阻断了用于急症治疗中心使用的正性肌力 β -激动剂的作用机理。Bristow 等, J. Card. Fail, 7 :8-12(2001)。

[0015] 血管扩张药,例如硝酸甘油,长期被用于治疗心力衰竭。然而,硝酸甘油治疗作用的机理直到上世纪末发现了硝酸甘油的有益作用是由于一氧化氮分子(NO)产生的才得以明确。在某些心力衰竭患者中,一氧化氮供体与正性肌力药物一起联合给药,两者共同引起血管舒张并增强心肌收缩。然而,该联合给药可能损害正性肌力药物的效果。例如,Hart 等在 Am. J. Physiol Heart Circ. Pyhsiol, 281 :146-54(2001)中报道,一氧化氮供体硝普钠与正性肌力 β -肾上腺素能激动剂多巴酚丁胺联合给药可能消弱多巴酚丁胺的正性肌力作用。Hare 等在 Circulation, 92 :2198-203(1995)中也公开了一氧化氮对多巴酚丁胺疗效的抑制作用。

[0016] 如美国专利号 6,936,639 所述,能够在生理学条件下提供硝酰氧基(HNO)的化合物具有正性肌力作用和松弛作用,因此,相对于现行疗法,它们对有病的的心脏具有明显的优势。由于其同时存在的正性肌力/松弛作用和减负作用,硝酰氧基供体被认为有助于治疗其特征为高抗性负荷和收缩特性较差的心血管疾病。特别的是,据报道硝酰氧基供体化合物可以用于治疗心力衰竭,包括在接受 β -拮抗剂治疗的个体患者中的心力衰竭。

[0017] 局部缺血的概述

[0018] 局部缺血为特征在于血液向组织中的供应中断或不足的疾病,它导致受影响的组织中缺氧。心肌局部缺血为由于一或多个心脏冠状动脉的阻滞或收缩而导致的疾病,例如由于动脉粥样硬化斑块阻塞或破裂而发生。该阻滞或收缩引起非灌注组织的缺氧,它可能会导致组织损伤。另外,当对组织进行随后的复氧再灌注时,当血液能够再次流过时或者组

织对氧的需求减弱时,氧的应力可能导致其它损伤。

[0019] 局部缺血 / 再灌注损伤是指由于缺氧以及随后的复氧而导致的组织损伤。在患有该疾病的患者中局部缺血 / 再灌注损伤可能是致命的,特别是当损伤发生在重要器官中时,例如心脏或脑。

[0020] 因此,能够有效预防或保护对抗局部缺血 / 再灌注损伤的化合物和组合物将是有益的。化合物例如硝酸甘油一直长期用于帮助控制血管紧张并保护对抗心肌局部缺血 / 再灌注损伤。已经发现硝酸甘油的有益作用得益于一氧化氮分子。该发现提高了对一氧化氮医学用途以及相关品类例如硝酰氧基研发的兴趣。如美国专利申请序列号 10/463,084(美国公开号 2004/0038947)中报道,在局部缺血之前给予能够在生理学条件下提供硝酰氧基的化合物能够减弱组织(例如心肌组织)的局部缺血 / 再灌注损伤。鉴于先前关于硝酰氧基增加局部缺血 / 再灌注损伤的报道,该有益作用被报道为令人惊奇的结果(参见 Ma 等,“一氧化氮和硝酰氧基对局部缺血后心肌损伤的相反作用 (Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury)”,*Proc. Natl Acad. Sci.*,96(25):14617-14622(1999),它报道将 Angeli's 盐(一种生理学条件下的硝酰氧基供体)在局部缺血期间和再灌注前 5 分钟给予麻醉兔能够增加心肌局部缺血 / 再灌注损伤;Takahira 等,“地塞米松减弱嗜中性粒细胞在局部缺血 / 再灌注损伤大鼠肾脏中的浸润:硝酰氧基的可能的作用 (Dexamethasone attenuates neutrophil infiltration in the rat kidney in ischemia/reperfusion injury:the possible role of nitroxyl)”*Free Radical Biology&Medicine*,31(6):809-815(2001)报道将 Angeli's 盐在局部缺血期间和再灌注前 5 分钟给予大鼠肾脏组织有助于嗜中性粒细胞向组织的浸润,它被认为能够调节局部缺血 / 再灌注损伤)。特别的是,据报道局部缺血前给予 Angeli's 盐和异丙基胺 /NO 能够预防或减轻局部缺血 / 再灌注损伤。

[0021] 硝酰氧基供体的概述

[0022] 到目前为止,对 HNO 生物学作用的绝大多数研究一直使用供体二氧代三硝酸钠(“Angeli's 盐”或“AS”)。然而,AS 的化学稳定性使其不适合作为治疗药物。N-羟基苯磺酰胺(“Piloty's 酸”或“PA”)先前已经显示其在较高的 pH(>9)条件下为硝酰氧基供体(Bonner, F. T.;Ko, Y. *Inorg. Chem.* 1992,31,2514-2519)。然而,在生理学条件下,PA 为通过氧化途径的一氧化氮供体(Zamora, R.;Grzesiok, A.;Weber, H.;Feelisch, M. *Biochem. J.* 1995,312,333-339)。所以,AS 和 PA 的生理学作用并不相同,因为 AS 在生理学条件下为硝酰氧基供体,而 PA 在生理学条件下为一氧化氮供体。

[0023] 尽管美国专利号 6,936,639 和美国公开号 2004/0038947 描述了作为提供硝酰氧基化合物的 PA 并注明其它磺基异羟肟酸及其衍生物也可以用作硝酰氧基供体,但是实际上 PA 在生理学条件下并不能提供有意义量的硝酰氧基(参见 Zamora,同上)。

[0024] 多个取代的 N-羟基苯磺酰胺已经被报道可以作为碳酸酐酶抑制剂,但是没有提及它们能够产生 HNO(参见 (a)Mincione, F.;Menabuoni, L.;Briganti, F.;Mincione, G.;Scozzafava, A.;Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhibition*1998,13,267-284 和 (b)Scozzafava, A.;Supuran, C. T., *J. Med. Chem.* 2000,43,3677-3687)。

[0025] 有意义的医学需要

[0026] 尽管一直在努力研发新的治疗疾病和病症例如心力衰竭和局部缺血 / 再灌注损

伤的治疗方法,仍然对能够治疗或预防这些及相关的疾病或病症的发作或恶化的另外的或可代替的化合物存在巨大的兴趣和需求。特别的是,仍然存在对可代替的或另外的治疗方法的有意义的医学需求,所述方法可以用于治疗对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症。因此,在生理学条件下能够提供硝酰氧基新的化合物以及使用在生理学条件下能够提供硝酰氧基的化合物的方法可以用于治疗、预防和 / 或延缓对硝酰氧基响应的疾病或病症的发作和 / 或进程,所述疾病包括心脏病和局部缺血 / 再灌注损伤。优选,所述治疗药物可以改善患有所述疾病或病症的患者的生活质量和 / 或延长其生存期。

发明内容

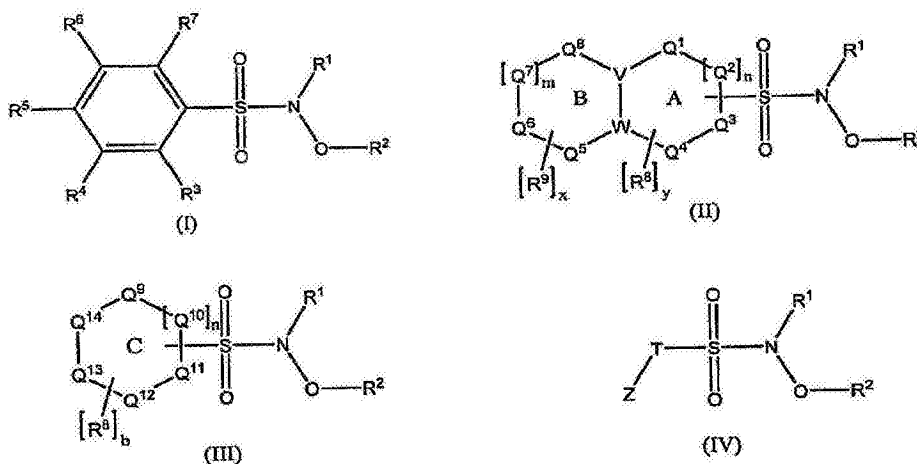
[0027] 本发明阐述了治疗和 / 或预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症的发作或进程的方法、化合物和组合物。本发明还阐述了在生理学条件下能够提供硝酰氧基的芳族和非芳族 N- 羟基磺酰胺衍生物。通过采用适当的取代基 (例如吸电子基团或在空间上阻碍磺酰基的基团) 修饰 PA, 可以使这些衍生物在生理学条件下产生 HNO 的能力得到充分增强。明显的是,与 AS 相比,PA 具有较广泛的取代的修饰能力,从而能够使其物理化学和药理学性能最佳化。本文中描述了此类最佳化。

[0028] 在一个实施方案中,本发明提供了给予需要的患者治疗有效量的 PA 衍生物的方法,其中所述衍生物在生理学条件下能够提供硝酰氧基。在一个实施方案中,本发明包括治疗或预防对硝酰氧基响应的疾病或病症的发作和 / 或进程的方法,所述方法包括给予需要的个体在生理学条件下能够提供有效量的硝酰氧基的 N- 羟基磺酰胺。本发明也包括治疗心力衰竭或局部缺血 / 再灌注损伤的方法,该方法包括给予需要的个体在生理学条件下能够提供有效量的硝酰氧基的 N- 羟基磺酰胺。

[0029] 本发明也阐述了包含所述化合物的试剂盒,该试剂盒也可以任选包含第二种治疗药物,例如正性肌力化合物,可以是例如 β - 肾上腺素能受体激动剂。

[0030] 在本文中所述的本发明的用途中使用的新的化合物包括式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物:

[0031]



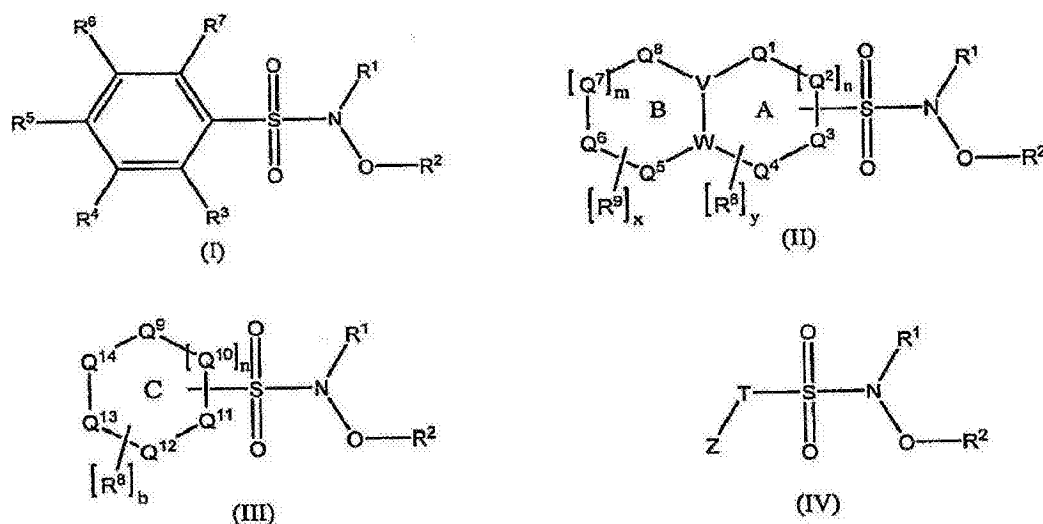
[0032] 其中 R¹为 H; R²为 H、芳烷基或杂环基; m 和 n 独立为 0-2 的整数; x 和 b 独立为 0-4 的整数; y 为 0-3 的整数; T 为烷基或取代的烷基; Z 为吸电子基团; R³、R⁴、R⁵、R⁶和 R⁷独立选自下列基团: H、卤素、烷基磺酰基、N- 羟基磺酰胺基 (sulfonamidyl)、全卤代烷基、硝基、芳

基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基,前提是(1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为H;(2) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为卤素;(3)当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 为H时,则 R^5 不为卤素、硝基、氰基、烷基或烷氧基;(4)当 R^3 或 R^7 之一为卤素时,则不为卤素的 R^3 或 R^7 为H,当 R^4 或 R^6 之一为卤素时,则不为卤素的 R^4 或 R^6 为H, R^5 不为卤素;(5)当 R^3 、 R^7 和 R^5 为H时并且 R^4 和 R^6 之一为H时,则不为H的 R^4 或 R^6 不为N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基或硝基;(6)当 R^4 、 R^5 和 R^6 为H并且 R^3 和 R^7 之一为H,则不为H的 R^3 或 R^7 不为硝基或烷基;(7)当 R^3 和 R^7 为H、 R^5 为硝基并且 R^4 和 R^6 之一为H时,则不为H的 R^4 或 R^6 不为卤素;(8)当 R^4 和 R^6 为硝基并且 R^3 和 R^7 为H时,则 R^5 不为二烷基氨基;(9)当 R^4 和 R^6 为H并且 R^3 和 R^7 为烷基时,则 R^5 不为烷基;(10)当 R^3 和 R^7 为H并且 R^4 和 R^6 为硝基时, R^5 不为二烷基氨基; R^8 和 R^9 独立选自下列基团:卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、 NH_2 、 OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(O)$ 烷基、 $NHC(O)$ 链烯基、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 O 烷基、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(=N-OH)NH_2$ 、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基;A为含有环组成部分 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与V和W一起形成环A;B为含有环组成部分 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与V和W一起形成环B;V和W独立为C、CH、N或 NR^{10} ; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 独立选自下列基团:C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O和S,前提是(1)当环A和B形成萘时,则x为1-3的整数,或y为2-4的整数,或 R^8 不为Cl,或(2) Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 中至少一个为N、 NR^{10} 、O或S;C为含有环组成部分 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 的杂芳族环,所述环组成部分独立选自下列基团:C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O和S,前提是 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 中至少一个为N、 NR^{10} 、O或S; R^{10} 为H、烷基、酰基或磺酰基。本发明也阐述了前述任何化合物的药学上可接受的盐。在一个变通方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物中: R^1 为H; R^2 为H;m和n独立为0-2的整数;x和b独立为0-4的整数;y为0-3的整数;T为烷基或取代的烷基;Z为吸电子基团; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自下列基团:H、卤素、烷基磺酰基、取代的烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、取代的N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、取代的全卤代烷基(其中一或多个卤素可以被取代基取代)、硝基、芳基、取代的芳基、氰基、烷氧基、取代的烷氧基、全卤代烷氧基、取代的全卤代烷氧基、烷基、取代的烷基、芳氧基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、取代的烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、取代的烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、取代的二烷基氨基、环烷氧基、取代的环烷氧基、环烷基硫烷基、取代的环烷基硫烷基、芳基硫烷基、取代的芳基硫烷基、芳基亚磺酰基和取代的芳基亚磺酰基,前提是:(1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为H;(2) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为卤素;(3)当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 为H时, R^5 不为卤素、硝基、氰基、烷基或烷氧基;(4)当 R^3 或 R^7 之一为卤素,则不为卤素的 R^3 或 R^7 为H,当 R^4 或 R^6 之一为卤素时,则不为卤素的 R^4 或 R^6 为H, R^5 不为卤素;(5)当 R^3 、 R^7 和 R^5 为H并且 R^4 和 R^6 之一为H时,则不为H的 R^4 或 R^6 不为N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基或硝基;(6)当 R^4 、 R^5 和 R^6 为H并且 R^3 和 R^7 之一为H时,则不为H的 R^3 或 R^7 不为硝基或烷基;(7)当 R^3 和 R^7 为H、 R^5 为硝基并且 R^4 和 R^6 之一为H时,则不为H的 R^4 或 R^6 不为卤素;(8)当 R^4 和 R^6 为硝基并且 R^3 和 R^7 为H时,则 R^5 不为

二烷基氨基；(9) 当 R^4 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 为烷基时， R^5 不为烷基；(10) 当 R^3 和 R^7 为 H 并且 R^4 和 R^6 为硝基时， R^5 不为二烷基氨基； R^8 和 R^9 均独立选自下列基团：卤素、烷基磺酰基、取代的烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、取代的 N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、取代的全卤代烷基、硝基、芳基、取代的芳基、氰基、烷氧基、取代的烷氧基、全卤代烷氧基、取代的全卤代烷氧基、烷基、取代的烷基、芳氧基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、取代的烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、取代的烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、取代的二烷基氨基、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})$ 烷基 $\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 链烯基 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 O 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{NH}_2$ 、环烷氧基、取代的环烷氧基、环烷基硫烷基、取代的环烷基硫烷基、芳基硫烷基、取代的芳基硫烷基、芳基亚磺酰基和取代的芳基亚磺酰基（其中在上述基团中任何列出的烷基或链烯基包括未取代的或取代的烷基或链烯基）；A 为含有环组成部分 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环，所述环组成部分与 V 和 W 一起形成环 A；B 为含有环组成部分 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环，所述环组成部分与 V 和 W 一起形成环 B；V 和 W 独立为 C、CH、N 或 NR^{10} ； Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 独立选自下列基团：C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S，前提是 (1) 当环 A 和 B 形成萘时，x 为 1-3 的整数，或 y 为 2-4 的整数，或 R^8 不为 Cl，或 (2) Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 中至少一个为 N、 NR^{10} 、O 或 S；C 为含有环组成部分 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 的杂芳族环，所述环组成部分独立选自下列基团：C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S，前提是 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 中至少一个为 N、 NR^{10} 、O 或 S； R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基。本发明也描述了任何前述化合物的药学上可接受的盐。

[0033] 本发明也阐述了方法，包括治疗、预防或延缓对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症发作或进程的方法，所述方法包括给予需要的个体在生理学条件下能够提供硝酰氧基的 N-羟基磺酰胺或其药学上可接受的盐。在一个变通方法中，所述方法包括给予个体下式化合物：

[0034]



[0035] 其中 R^1 为 H； R^2 为 H；m 和 n 独立为 0-2 的整数；x 和 b 独立为 0-4 的整数；y 为 0-3 的整数；T 为烷基或取代的烷基；Z 为吸电子基团； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自下列基团：H、卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、

环烷基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基,前提是:(1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 H; R^8 和 R^9 均独立为取代基; A 为含有环组成部分 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与 V 和 W 一起形成环 A; B 为含有环组成部分 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与 V 和 W 一起形成环 B; V 和 W 独立为 C、CH、N 或 NR^{10} ; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 独立选自下列基团: C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S; C 为含有环组成部分 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 的杂芳族环,所述环组成部分独立选自下列基团: C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S; R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基。

[0036] 本发明公开了含有本发明化合物的药用组合物,例如能够静脉注射的药用组合物。本发明也描述了含有本发明化合物以及使用说明书的试剂盒。

[0037] 定义

[0038] 除非另外明确说明,本文中所使用的下列术语具有下列指定的意义。

[0039] 术语“一个(种)”等是指一或多个(种)。

[0040] “芳烷基”是指其中芳基通过烷基与母体结构相连的基团。实例包括苄基($-CH_2-Ph$)、苯乙基($-CH_2CH_2Ph$)、苯乙烯基($-CH=CH-Ph$)、苯基丙烯基等。

[0041] “酰基”是指并包括基团 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 取代的烷基、 $-C(O)$ 链烯基、 $-C(O)$ 取代的链烯基、 $-C(O)$ 炔基、 $-C(O)$ 取代的炔基、 $-C(O)$ 环烷基、 $-C(O)$ 取代的环烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C(O)$ 取代的芳基、 $-C(O)$ 杂芳基、 $-C(O)$ 取代的杂芳基、 $-C(O)$ 杂环基和 $-C(O)$ 取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文中所定义,或者如本领域中所公知。

[0042] “杂环基”或“杂环烷基”是指其中 1-4 个碳原子被杂原子(例如氧、氮或硫)所替代的环烷基。那些其中基团为杂环基的杂环的实例包括四氢吡喃、吗啉、吡咯烷、哌啶、噻唑烷、噁唑、噁唑啉、异噁唑、二氧六环、四氢呋喃等。杂环基的特殊的实例为四氢吡喃-2-基。

[0043] “取代的杂环基”或“取代的杂环烷基”是指具有 1-5 个取代基的杂环基。例如,被 1-5 个取代基取代的杂环烷基为取代的杂环烷基,所述取代基例如卤素、硝基、氰基、氧代、芳基、烷氧基、烷基、酰基、酰基氨基、氨基、羟基、羧基、羧基烷基、硫羟基、硫烷基、杂环基、 $-OS(O)_2-$ 烷基等。取代的杂环烷基的特殊实例为 N-甲基哌嗪子基。

[0044] “烷基”代表具有 1-20 个碳原子(优选 1-12 个碳原子,更优选 1-8 个碳原子)的线性烃结构。包括具有更少碳原子的烷基,例如具有 1-4 个碳原子的所谓的“低级烷基”。“烷基”也包括支链或环状烃结构,它们具有 3-20 个碳原子,优选 3-12 个碳原子,更优选 3-8 个碳原子。除非另外明确说明,在本文中所使用的术语“烷基”包括所述烷基的所有异构体,根据碳原子的数目确定,如同该术语每一次使用时所明确并分别列出的每一个所有的烷基。例如,当基团例如 R^3 可以是“烷基”时,它可以为 C_1-C_{20} 烷基或 C_1-C_{12} 烷基或 C_1-C_8 烷基或低级烷基或者为 C_2-C_{20} 烷基或 C_3-C_{12} 烷基或 C_3-C_8 烷基。本文中所列出的在其它定义下包含的其它基团同样如此,其中在定义中列出了一定数目的原子。当烷基为环状时,它也可以是指环烷基并具有例如 1-20 个环碳原子,优选 1-12 个环碳原子,更优选 1-8 个环碳原子。当提及具有特定数目碳原子的烷基时,也包括具有该数目碳原子的所有的几何异构体;因此,例如,“丁基”包括正-丁基、仲-丁基和叔-丁基;“丙基”包括正-丙基和异-丙基。烷基

的实例包括甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、叔-丁基、正-庚基、辛基、环戊基、环丙基、环丁基、冰片基等。在烷基中可以存在一或多个不饱和度。因此,烷基也包括链烯基和炔基。“链烯基”可以理解为是指具有 2 个或 2 个以上碳原子(例如 2-10 个碳原子并优选 2-6 个碳原子)并具有至少 1 个(优选 1-2 个)位置的链烯基不饱和度的基团。链烯基的实例包括 $-C=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 和 $-CH_2CH=CH-CH=CH_2$ 。“炔基”是指优选具有 2-10 个碳原子(更优选 3-6 个碳原子)并具有至少 1 个(优选 1-2 个)位置的炔基不饱和度的炔基,例如基团 $-CCH$ 。烷基在本文中也用于代表作为较大官能团一部分的烷基,当如此应用时,与其它原子一起形成另一个官能团。例如, $-C(O)O$ 烷基包括酯官能团,其中烷基部分可以是任何烷基,例如官能团 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)(O)CH=CH_2$ 等。作为较大基团一部分的烷基的另一个实例包括基团 $-NHC(O)$ 烷基 $C(O)OH$,当烷基为 $-CH_2CH_2-$ 时,它可以是例如 $NHC(O)CH_2CH_2C(O)OH$ 。

[0045] “取代的烷基”是指具有 1-5 个取代基的烷基。例如烷基可以为被下列基团取代的烷基:例如卤素、硝基、氰基、氧代、芳基、烷氧基、酰基、酰基氨基、氨基、羟基、羧基、羧基烷基、硫羟基、硫烷基、杂环基、 $-OS(O)_2-$ 烷基等。同样,“取代的链烯基”和“取代的炔基”是指具有 1-5 个取代基的链烯基或炔基。

[0046] 本文中所使用的术语“取代基”或“取代的”是指化合物或基团(例如,烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂环基和取代的杂环基)上的氢基团被任何需要的基团(它不会对化合物的稳定性产生实质上的不利影响)所取代。在一个实施方案中,需要的取代基是那些不会对化合物的活性产生不利影响的取代基。术语“取代的”是指一或多个取代基(可以是相同的或不同的),每一个取代一个氢原子。取代基的实例包括但不限于卤素(F、Cl、Br 或 Cl)、羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、氰基、硝基、巯基、氧代(即羰基)、硫代、亚氨基、甲酰基、脲基、氨基甲酰基、羧基、硫脲基、硫代氰氧基、磺酰氨基、磺酰基烷基、磺酰基芳基、烷基、链烯基、烷氧基、巯基烷氧基、芳基、杂芳基、环基、杂环基,其中烷基、链烯基、烷氧基、芳基、杂芳基、环基和杂环基任选被下列基团取代:烷基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基、氧代($=O$)、硫代($=S$)或亚氨基($=N$ 烷基)。在其它实施方案中,在任何基团(例如,烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂环基和取代的杂环基)上的取代基可以位于该基团的任何原子上(例如取代的烷基的伯碳链的碳原子上,或者取代的烷基上已经存在的取代基上),或者其中任何可以被取代的基团(例如,例如,烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、环基、杂环烷基和杂环基)上的任何原子可以任选被一或多个取代基(可以是相同或不同的)取代,每一个取代基取代一个氢原子。适当的取代基的实例包括但不限于烷基、链烯基、炔基、环基、环烷基、杂环基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羟基、羟基烷基、氧代(即羰基)、羧基、甲酰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基、杂芳氧基羰基、硫代、巯基、巯基烷基、芳基磺酰基、氨基、氨基烷基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基或烷氧基羰基氨基;烷基氨基、芳基氨基、二

芳基氨基、烷基羰基或芳基氨基-取代的芳基；芳基烷基氨基、芳烷基氨基羰基、酰氨基、烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、亚氨基、脒基、氨基甲酰基、硫脒基、硫代氰氧基、磺酰氨基、磺酰基烷基、磺酰基芳基或巯基烷氧基。烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、环基、杂环烷基和杂环基的其它适当的取代基包括但不限于卤素、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、S(O)₂OR¹¹、NR¹¹R¹²、C₁-C₂全氟烷基、C₁-C₂全氟烷氧基、1,2-亚甲二氧基、(=O)、(=S)、(=NR¹¹)、C(O)OR¹¹、C(O)R¹¹R¹²、OC(O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、C(NR¹²)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(NR¹²)NR¹¹R¹²、S(O)₂NR¹¹R¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹³、NR¹¹C(O)R¹³、Si(R¹¹)₃、OSi(R¹¹)₃、Si(OH)₂R¹¹、B(OH)₂、P(O)(OR¹¹)₂、S(O)R¹³或S(O)₂R¹³。每一个R¹¹独立为氢、任选被环烷基、芳基、杂环基或杂芳基取代的C₁-C₆烷基。每一个R¹²独立为氢、C₃-C₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、C₁-C₄烷基或被C₃-C₆环烷基、芳基、杂环基或杂芳基取代的C₁-C₄烷基。每一个R¹³独立为C₃-C₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、C₁-C₄烷基或被C₃-C₆环烷基、芳基、杂环基或杂芳基取代的C₁-C₄烷基。在每一个R¹¹、R¹²和R¹³中的每一个C₃-C₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和C₁-C₄烷基可以任选被下列基团取代：卤素、CN、C₁-C₄烷基、OH、C₁-C₄烷氧基、COOH、C(O)OC₁-C₄烷基、NH₂、C₁-C₄烷基氨基或C₁-C₄二烷基氨基。取代基也可以称为“吸电子基团”。

[0047] “吸电子基团”是指能够降低其连接的基团的电子密度的基团（相对于没有取代基的该基团的密度）。此类基团包括例如F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-NO₂、-SH、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)OH、-C(O)Cl、-S(O)₂OH、-S(O)₂NH₂、-NH₃等。

[0048] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0049] “烷基磺酰基”是指基团-SO₂烷基和-SO₂取代的烷基，包括基团-SO₂环烷基、-SO₂取代的环烷基、-SO₂链烯基、-SO₂取代的链烯基、-SO₂炔基、-SO₂取代的炔基，其中烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基和取代的环烷基如本文中所定义。

[0050] “N-羟基磺酰胺基”是指-S(O)₂NROH，其中R为H或烷基。

[0051] “全卤代烷基”是指烃上每一个H均被F取代的烷基。全卤代基团的实例包括-CF₃和-CF₂CF₃。

[0052] “芳基”是指单环、双环或三环芳族环。芳基优选为：含有0-3个选自O、N或S的环杂原子的5-或6-元芳族或杂芳族环；含有0-3个选自O、N或S的环杂原子的9-或10-元双环芳族或杂芳族环系（即该环系具有9或10个环原子）；或含有0-3个选自O、N或S的环杂原子的13-或14-元三环芳族或杂芳族环系（即该环系具有13或14个环原子）。芳基基团的实例包括例如苯、萘、茚满、茛满、咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、喹啉、异喹啉、喹啶、吡嗪、四唑和吡唑。

[0053] “取代的芳基”是指具有1-3个取代基的基团。例如，被1-3个下列基团取代的芳基为取代的芳基：例如卤素、硝基、氰基、氧代、芳基、烷氧基、烷基、酰基、酰基氨基、氨基、羟基、羧基、羧基烷基、硫羟基、硫烷基、杂环基、-OS(O)₂-烷基等。

[0054] “烷氧基”是指通过氧与母体结构相连的烷基（-O-烷基）。环烷基也可以通过氧原子与母体结构相连，该基团也称为环烷氧基。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。“全卤代烷氧基”是指通过氧与母体结构相连的全卤代烷基，例如基团-O-CF₃。

[0055] “芳氧基”是指通过氧原子与母体结构相连的芳基(-O-芳基),例如它包括苯氧基、萘氧基等。“取代的芳氧基”是指通过氧原子与母体结构相连的取代的芳基(-O-取代的芳基)。

[0056] “烷基硫烷基”是指通过硫原子与母体结构相连的烷基(-S-烷基),也是指-S-烷基和-S-取代的烷基,它包括基团-S-环烷基、-S-取代的环烷基、-S-链烯基、-S-取代的链烯基、-S-炔基、-S-取代的炔基,其中烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基和取代的环烷基如本文中所定义。当环烷基通过硫原子与母体结构相连时,该基团也可以称为环烷基硫烷基。例如,烷基硫烷基包括-S-CH(CH₃)、-S-CH₂CH₃等。

[0057] “烷基亚磺酰基”是指通过S(O)基团与母体结构相连的烷基,也是指基团-S(O)烷基和-S(O)取代的烷基,它包括基团-S(O)环烷基、-S(O)取代的环烷基、-S(O)链烯基、-S(O)取代的链烯基、-S(O)炔基、-S(O)取代的炔基,其中烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基和取代的环烷基如本文中所定义。例如,烷基亚磺酰基包括基团-S(O)CH(CH₃)、-S(O)CH₃、-S(O)环戊烷等。

[0058] “芳基亚磺酰基”是指通过S(O)与母体结构相连的芳基,它包括例如-S(O)Ph。

[0059] “二烷基氨基”是指其中每一个R均为烷基的基团-NR₂。二烷基氨基的实例包括-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂和N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₃)。

[0060] “药学上可接受的盐”是指本文中所述化合物的药学上可接受的盐,所述化合物例如式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其它本发明的硝酰氧基供体,该盐可以衍生自本领域中已知的各种有机和无机抗衡离子,包括例如钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;当所述分子含有碱性官能团时,可以形成有机或无机酸的盐,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。说明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、酸性磷酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、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、葡糖醛酸盐(glucuronate)、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,盐可以自具有酸性官能团(例如羧酸官能团)的本文所公开的任何一种结构式的化合物和药学上可接受的无机或有机碱制备。适当的碱包括但不限于:碱金属(例如钠、钾和锂)的氢氧化物;碱土金属(例如钙和镁)的氢氧化物;其它金属(例如铝和锌)的氢氧化物;氨和有机胺,例如未取代的或羟基-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-葡糖胺;和氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸等。盐也可以自具有碱性官能团(例如氨基官能团)的本文所公开的任何一种结构式的化合物和药学上可接受的无机或有机酸制备。适当的酸包括硫酸氢盐、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、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。

[0061] 除非另外明确说明,本文中所使用的术语“个体”是指哺乳动物,包括但不限于人类。

[0062] 术语“有效量”是指化合物或其药学上可接受的盐的量,考虑到化合物的有效性和毒性参数,再结合专业知识,该量在特定的治疗方式中具有有效性。本领域中可以理解,有效量可以是一或多个剂量。

[0063] 本文中所使用的“治疗”无论是以名词形式出现还是以动词形式出现,指能够获得有益的或需要的效果(包括临床效果)的手段。为实施本发明,有益的或需要的效果包括但不限于抑制和/或防止对硝酰氧基的治疗响应的疾病或病症的发作和/或进程或者缓解此类疾病或病症的严重程度,例如减轻与疾病或病症相关的症状的数量和/或严重程度,提高患有此类疾病或病症患者的生活质量,减少用于治疗此类疾病或病症的其它药物的剂量,增强患者为治疗此类疾病或病症所服用的另一种药物的疗效,延长患有此类疾病或病症的患者的生存期。此类疾病或病症可以是心血管疾病或病症,包括但不限于冠状动脉阻塞、冠状动脉疾病(CAD)、绞痛、心脏病发作、心肌梗塞、高血压、缺血性心肌病和梗塞、舒张性心力衰竭、肺充血、肺水肿、心脏纤维化、瓣膜性心脏病、心包疾病、循环阻塞性疾病、末梢水肿、腹水、Chagas' 疾病、心室肥大、心脏瓣膜疾病、心力衰竭,包括但不限于充血性心衰,例如急性充血性心力衰竭和急性失代偿性心力衰竭。通过本发明方法可以减轻的相关症状包括呼吸短促、疲乏、肿胀或肿腿、绞痛、食欲丧失、体重增加或降低、与前述疾病或病症相关的症状。疾病或病症还包括局部缺血/再灌注损伤。

[0064] 本文中所使用的“预防”是指在尚未患有但是存在疾病或病症发展风险的个体中降低疾病或病症发展的可能性。

[0065] “存在风险”的个体在采用本文中所述方法治疗前可能或不会患有可检测的疾病或病症,可能或不会显示可检测的疾病或病症。“处于风险”代表个体具有一或多个风险因素,它们具有与疾病或病症发展相关的可检测参数并且在本领域中为已知的。具有一或多个这些风险因素的个体较没有这些风险因素的个体具有更高的疾病或病症发展的可能性。

[0066] “硝酰氧基”是指 HNO 。

[0067] 如本文中所使用,如果一种化合物在生理学条件下能够提供硝酰氧基,则该化合物为“硝酰氧基供体”。本文中所使用的本发明的硝酰氧基供体也可以是指“一种化合物”或“所述化合物”。优选,硝酰氧基供体在体内能够提有效量的硝酰氧基并具有表明化合物在个体中获得治疗效果所需量的可以耐受的安全指标。本领域技术人员能够确定给予活着的个体特定化合物和剂量的安全性。通过评价化合物在生理学条件下能否释放 HNO ,本领域技术人员也可以确定该化合物是否为硝酰氧基供体。采用常规实验,可以容易地测试化合物是否能够提供硝酰氧基。尽管直接测定是否能够提供硝酰氧基是不切实际的,但是可以采用多个实验以测定化合物是否能够提供硝酰氧基。例如,将有关化合物置于密闭容器的溶液中,例如水中。解离足够的时间后(例如数分钟至数小时),抽取顶层气体,通过例如气相色谱和/或质谱分析以测定其组成。如果形成了 N_2O 气体(通过 HNO 二聚化形成),那么表明该实验对硝酰氧基的提供显示阳性,该化合物为硝酰氧基供体。硝酰氧基的提供能力的水平可以以化合物理论最大值的百分比表示。能够提供“显著性水平的硝酰氧基”的化合物是指能够提供理论上最大量的硝酰氧基的 40%或以上或者 50%或以上的化合物。在一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供 60%或以上的理论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供 70%或以上的理论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供 80%或以上的理

论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供 90%或以上的理论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供约 70%至约 90%的理论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供约 85%至约 95%的理论上最大量的硝酰氧基。在另一个变通方案中,本文中所使用的化合物能够提供约 90%至约 95%的理论上最大量的硝酰氧基。能够提供小于 40%或小于 50%的理论上最大量的硝酰氧基的化合物仍然为硝酰氧基供体,可以用于本文中所公开的本发明。能够提供小于 50%的理论上最大量的硝酰氧基的化合物也可以用于所述方法中,与能够提供显著性水平的硝酰氧基的化合物相比,该化合物需要较高剂量的水平。硝酰氧基的提供也可以通过将实验化合物暴露于正铁肌红蛋白(Mb^{3+})而测定。硝酰氧基与 Mb^{3+} 反应形成 $\text{Mb}^{2+}\text{-NO}$ 复合物,可以通过紫外/可见光谱的改变或通过 Electron Paramagnetic Resonance (EPR) 而测定。 $\text{Mb}^{2+}\text{-NO}$ 复合物具有中心 g 值约为 2 的 EPR 信号,另外,一氧化氮可以与 Mb^{3+} 反应形成 $\text{Mb}^{3+}\text{-NO}$ 复合物,该复合物没有 EPR 信号。因此,如果待选化合物与 Mb^{3+} 反应形成通过常规方法(例如紫外/可见光谱或 EPR)可以测定的复合物,则该实验对硝酰氧基的提供为阳性。硝酰氧基提供的实验可以在生理学相关 pH 条件下进行。

[0068] 本文中所使用的“正性肌力药物”为能够导致心肌收缩功能增强的药物。此类药物包括 β -肾上腺素能受体激动剂、磷酸二酯酶活性抑制剂和钙敏化剂。 β -肾上腺素能受体激动剂包括多巴胺、多巴酚丁胺、特布他林和异丙基肾上腺素。也包括此类化合物的类似物和衍生物。例如,美国专利号 4,663,351 公开了可以口服给药的多巴酚丁胺的前药。本领域技术人员能够确定化合物能否导致正性肌力作用及其它 β -激动剂化合物。在特殊的实施方案中, β -受体激动剂对 β -1受体具有选择性。然而,在另外的实施方案中, β -激动剂对 β -2受体具有选择性,或者对任何特定的受体没有选择性。

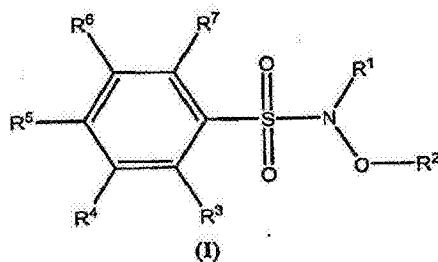
[0069] “对硝酰氧基治疗响应”的疾病或病症包括任何给予在生理学条件下能够提供有效量的硝酰氧基的化合物能够治疗和/或预防的疾病或病症,如本文中所定义的那些术语。给予硝酰氧基供体能够抑制或减轻其症状的疾病或病症为对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症。对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症的非限定性实例包括冠状动脉阻塞、冠状动脉疾病(CAD)、绞痛、心脏病发作、心肌梗塞、高血压、缺血性心肌病和梗塞、舒张性心力衰竭、肺充血、肺水肿、心脏纤维化、瓣膜性心脏病、心包疾病、循环阻塞性疾病、末梢水肿、腹水、Chagas' 疾病、心室肥大、心脏瓣膜疾病、心力衰竭,包括但不限于充血性心衰,例如急性充血性心力衰竭和急性失代偿性心力衰竭。也包括其它心血管疾病或病症,例如包括局部缺血/再灌注损伤在内的疾病或病症。

[0070] N-羟基磺酰胺化合物

[0071] 本发明以及本文中所述方法中使用的化合物包括在生理学条件下能够提供硝酰氧基的N-羟基磺酰胺。优选,化合物在生理学条件下主要提供硝酰氧基,也就是说在生理学条件下能够提供硝酰氧基和一氧化氮的化合物能够提供更多的硝酰氧基。优选,本文中所使用的化合物在生理学条件下不能提供显著水平的一氧化氮。最优选本文中所使用的化合物在生理学条件下能够提供显著水平的硝酰氧基。

[0072] 在一个实施方案中,本发明包括式(I)化合物:

[0073]



[0074] 其中 R^1 为 H; R^2 为 H、芳烷基或杂环基; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立为 H、卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基或芳基亚磺酰基, 前提是: (1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 H; (2) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为卤素; (3) 当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 为 H 时, R^5 不为卤素、硝基、氰基、烷基或烷氧基; (4) 当 R^3 或 R^7 之一为卤素时, 则不为卤素的 R^3 或 R^7 为 H, 当 R^4 或 R^6 之一为卤素时, 则不为卤素的 R^4 或 R^6 为 H, R^5 不为卤素; (5) 当 R^3 、 R^7 和 R^5 为 H 并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为 N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基或硝基; (6) 当 R^4 、 R^5 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 之一为 H, 则不为 H 的 R^3 或 R^7 不为硝基或烷基; (7) 当 R^3 和 R^7 为 H、 R^5 为硝基并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为卤素; (8) 当 R^4 和 R^6 为硝基并且 R^3 和 R^7 为 H 时, 则 R^5 不为二烷基氨基; (9) 当 R^4 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 为烷基时, R^5 不为烷基; (10) 当 R^3 和 R^7 为 H 并且 R^4 和 R^6 为硝基时, R^5 不为二烷基氨基。

[0075] 在一个实施方案中, 式 (I) 化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如上文所定义, 前提是: (1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 H; (2) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 F; (3) 当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 为 H 时, R^5 不为 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 CH_3 或 OCH_3 ; (4) 当 R^3 或 R^7 之一为 Cl 时, 则不为 Cl 的 R^3 或 R^7 为 H, 当 R^4 或 R^6 之一为 Cl 时, 则不为 Cl 的 R^4 或 R^6 为 H, R^5 不为 Cl; (5) 当 R^3 、 R^7 和 R^5 为 H 并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为 SO_2NHOH 、 CF_3 或 NO_2 ; (6) 当 R^4 、 R^5 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^3 或 R^7 不为 NO_2 或 CH_3 ; (7) 当 R^3 和 R^7 为 H、 R^5 为 NO_2 并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为 Cl; (8) 当 R^4 和 R^6 为硝基并且 R^3 和 R^7 为 H 时, R^5 不为 C_1 - C_5 二烷基氨基; (9) 当 R^4 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 为烷基时, R^5 不为 CH_3 ; (10) 当 R^3 和 R^7 为 H 并且 R^4 和 R^6 为硝基时, R^5 不为 C_1 - C_5 二烷基氨基。

[0076] 在另一个实施方案中, 式 (I) 化合物中 R^1 为 H; R^2 为 H、芳烷基或杂环基; R^4 、 R^5 和 R^6 独立为 H、卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基或芳基亚磺酰基; R^3 和 R^7 中至少一个为吸电子基团或在空间上能够阻碍磺酰基的基团, 前提是: (1) 当 R^3 或 R^7 之一为卤素时, 则不为卤素的 R^3 或 R^7 为 H, 当 R^4 或 R^6 之一为卤素时, 则不为卤素的 R^4 或 R^6 为 H, R^5 不为卤素, (2) 当 R^4 、 R^5 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^3 或 R^7 不为硝基或烷基。在一个变通方案中, R^3 或 R^7 中至少一个为吸电子基团。在一个变通方案中, R^3 和 R^7 均为吸电子基团。在另一个变通方案中, R^3 或 R^7 中至少一个为能够在空间上阻碍 (I) 化合物磺酰基的基团。在一个变通方案中, R^3 或 R^7 中至少一个为支链烷基, 例如异-丙基或叔-丁基。在另一个变通方案中, R^3 和 R^7 均为烷基, 前提是所述烷基之一为支链烷基, 例如两个基团均为

异丙基, 或者一个基团为乙基, 另一个基团为仲-丁基。在一个变通方案中, R^3 和 R^7 之一为吸电子基团, 不为吸电子基团的 R^3 或 R^7 为烷基, 可以是支链烷基, 例如异丙基。

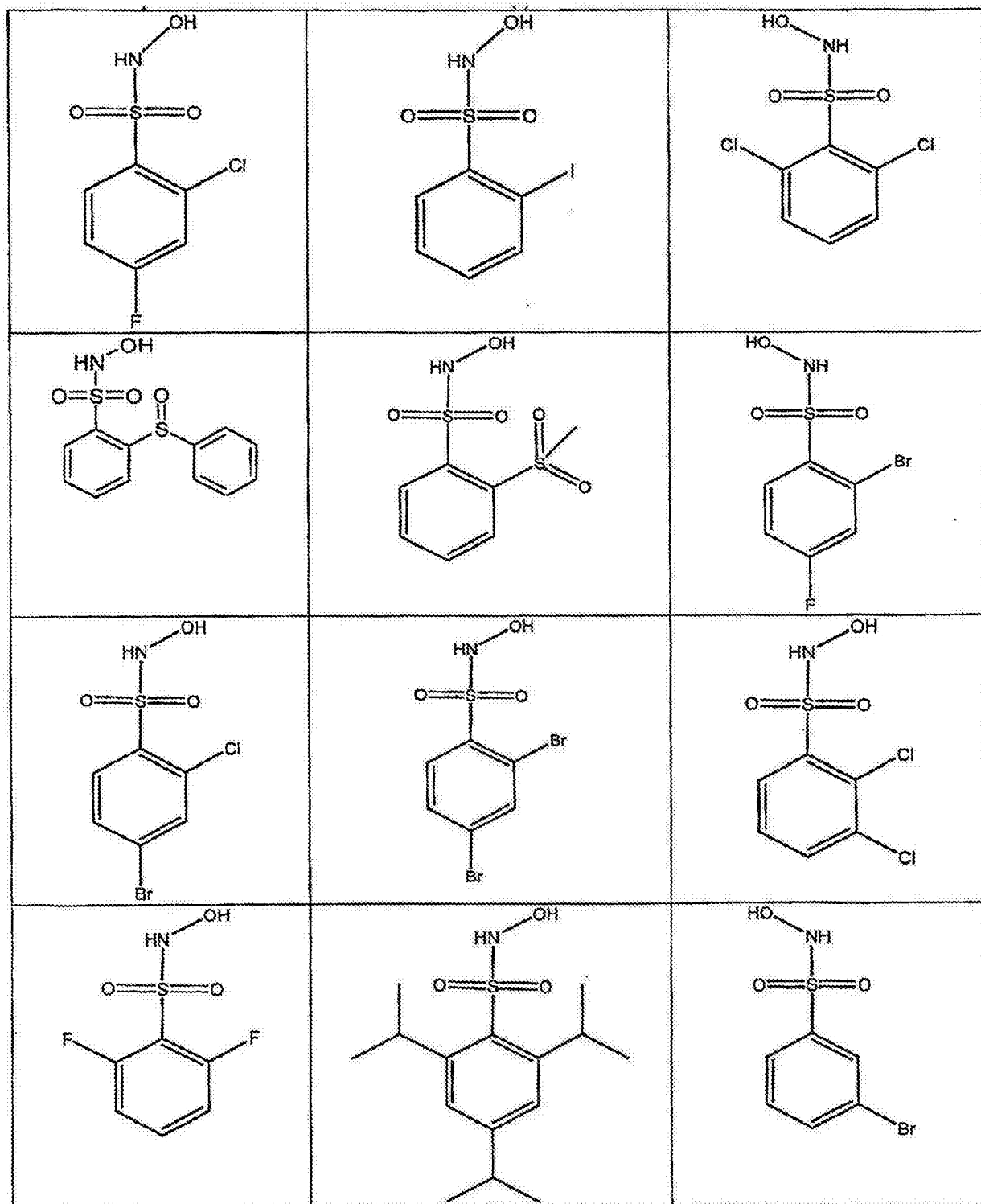
[0077] 也包括其中基团定义如下的式 (I) 化合物: R^1 为 H; R^2 为 H、苄基或四氢吡喃-2-基; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自下列基团: H、Cl、F、I、Br、 SO_2CH_3 、 SO_2NHOH 、 CF_3 、 NO_2 、苄基、CN、 OCH_3 、 QCF_3 、t-Bu、O-iPr、4-硝基苯氧基 (OPh_4-NO_2)、丙烷-2-硫基 ($SCH(CH_3)_2$)、丙烷-2-亚磺酰基 ($S(O)CH(CH_3)_2$)、吗啉代、N-甲基-哌嗪子基、二甲基氨基、哌啶子基、环己基氧基、环戊基硫烷基、苄基硫烷基和苄基亚磺酰基 (phenylsulfinyl), 前提是: (1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 H; (2) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 F; (3) 当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 为 H 时, R^5 不为 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN 或 OCH_3 ; (4) 当 R^3 或 R^7 之一为 Cl 时, 则不为 Cl 的 R^3 或 R^7 为 H, 当 R^4 或 R^6 之一为 Cl 时, 则不为 Cl 的 R^4 或 R^6 为 H, R^5 不为 Cl; (5) 当 R^3 、 R^7 和 R^5 为 H 并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为 SO_2NHOH 、 CF_3 或 NO_2 ; (6) 当 R^4 、 R^5 和 R^6 为 H 并且 R^3 和 R^7 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^3 或 R^7 不为 NO_2 ; (7) 当 R^3 和 R^7 为 H、 R^5 为 NO_2 并且 R^4 和 R^6 之一为 H 时, 则不为 H 的 R^4 或 R^6 不为 Cl。

[0078] 所述式 (I) 的任何变通方案包括其中 R^1 为 H 并且 R^2 为 H、苄基或四氢吡喃-2-基的式 (I) 的变通方案。在一个变通方案中, 化合物为其中至少两个 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 为卤素的式 (I) 化合物, 例如其中 R^5 为卤素 (例如 F 或 Br) 并且 R^3 和 R^7 之一为卤素 (例如 Br 或 Cl) 的式 (I) 化合物, 或者 R^3 和 R^7 两者或 R^3 和 R^4 两者均为卤素 (例如两者均为 Cl 或两者均为 F, 或一个为 Cl 并且另一个为 F) 的式 (I) 化合物, 其它取代基如上述变通方案中所述。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个为 $-S(O)O$ 烷基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 或 R^7 之一为 $-S(O)OCH_3$ 。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^5 和 R^7 中至少一个为全卤代烷基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 为 CF_3 或者 R^3 和 R^5 为 CF_3 。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^5 为 CF_3 并且 R^3 和 R^7 中至少一个不为 H 的式 (I) 化合物, 例如 R^5 为 CF_3 并且 R^3 为 NO_2 或 Cl。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个为芳基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 和 R^7 中至少一个为芳基, 例如苄基。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个为杂环基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 、 R^5 和 R^7 中至少一个为杂环基或取代的杂环基, 例如吗啉代、N-甲基哌嗪子基和哌啶子基。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个为环烷氧基或环烷基硫烷基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 、 R^5 和 R^7 中至少一个为环己氧基、环戊氧基、环己基硫烷基或环戊基硫烷基。在一个变通方案中, 化合物为其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个为芳基硫烷基或芳基亚磺酰基的式 (I) 化合物, 例如 R^3 、 R^5 和 R^7 中至少一个为苄基硫烷基或苄基亚磺酰基。

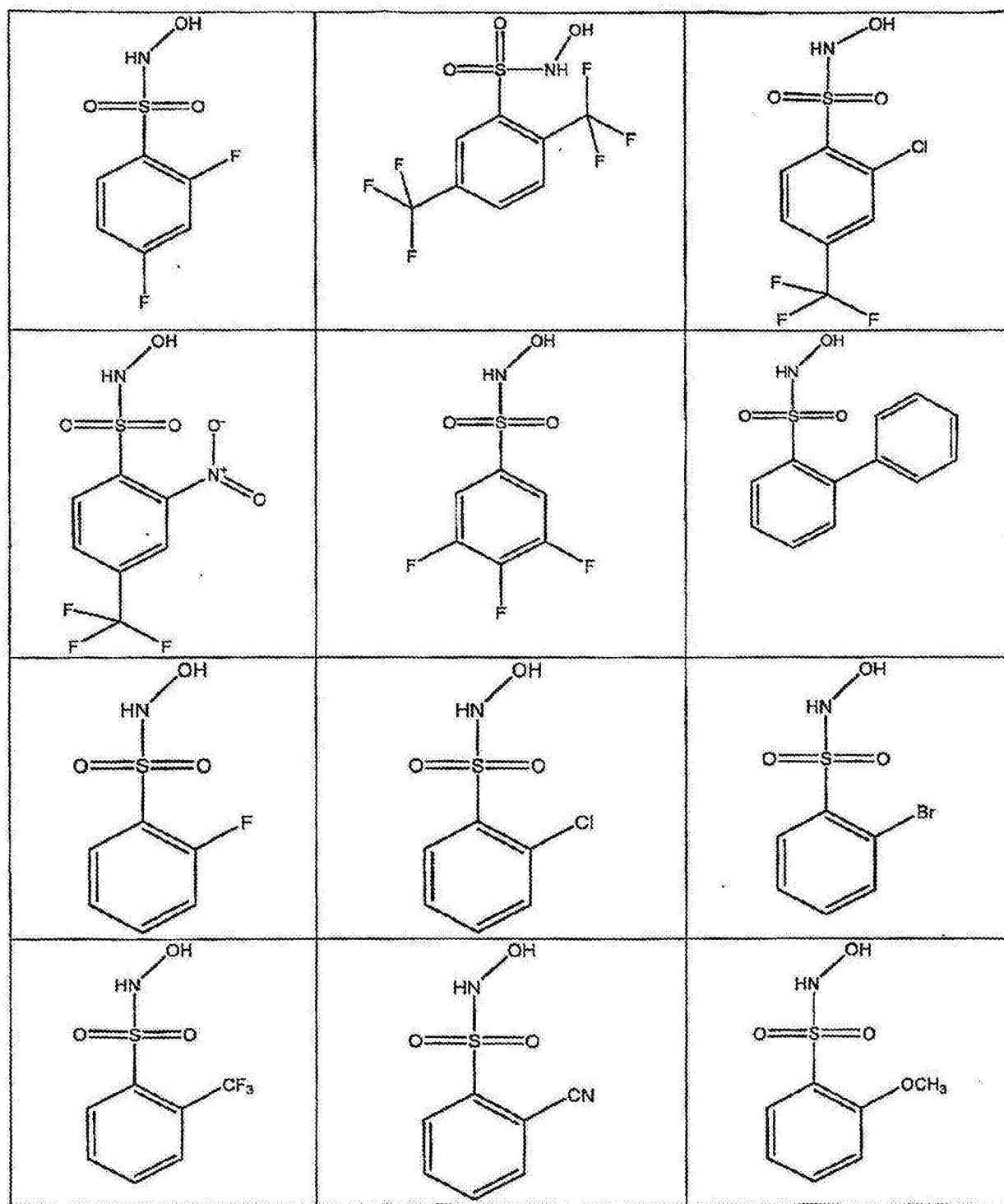
[0079] 式 (I) 的有代表性的化合物包括但不限于表 1 中所列出的化合物。

[0080] 表 1: 式 (I) 的有代表性的化合物:

[0081]



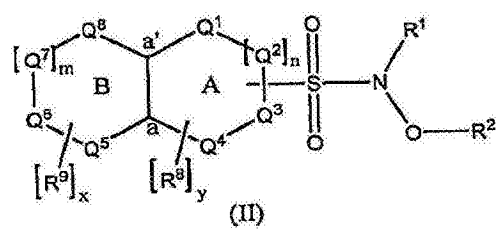
[0082]



[0083]

[0084] 在一个实施方案中, 硝酰氧基提供化合物为式 (II) 化合物:

[0085]



[0086] 其中 R^1 为 H; R^2 为 H、芳烷基或杂环基; m 和 n 独立为 0-1 的整数; x 为 0-4 的整数; y 为 0-3 的整数; A 为含有环组成部分 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环, 所述环组成部分与位置 a 和 a' 的碳原子形成环 A; B 为含有环组成部分 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环, 所述环组成部分与位置 a 和 a' 的碳原子形成环 B; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 独立选自下列基团: C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S, 前提是: (1) 当环 A 和 B 形成萘时, x 为 1-3 的整数, 或 y 为 2-4 的整数, 或 R^8 不为 Cl, 或 (2) Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 中至少一个为 N、 NR^{10} 、O 或 S; R^8 和 R^9 均独立选自下列基团: 卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、 NH_2 、OH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $NHC(O)$ 烷基 $C(O)$ 烷基、 $NHC(O)$ 链烯基 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、O 烷基 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(=N-OH)NH_2$ 、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基; R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基。

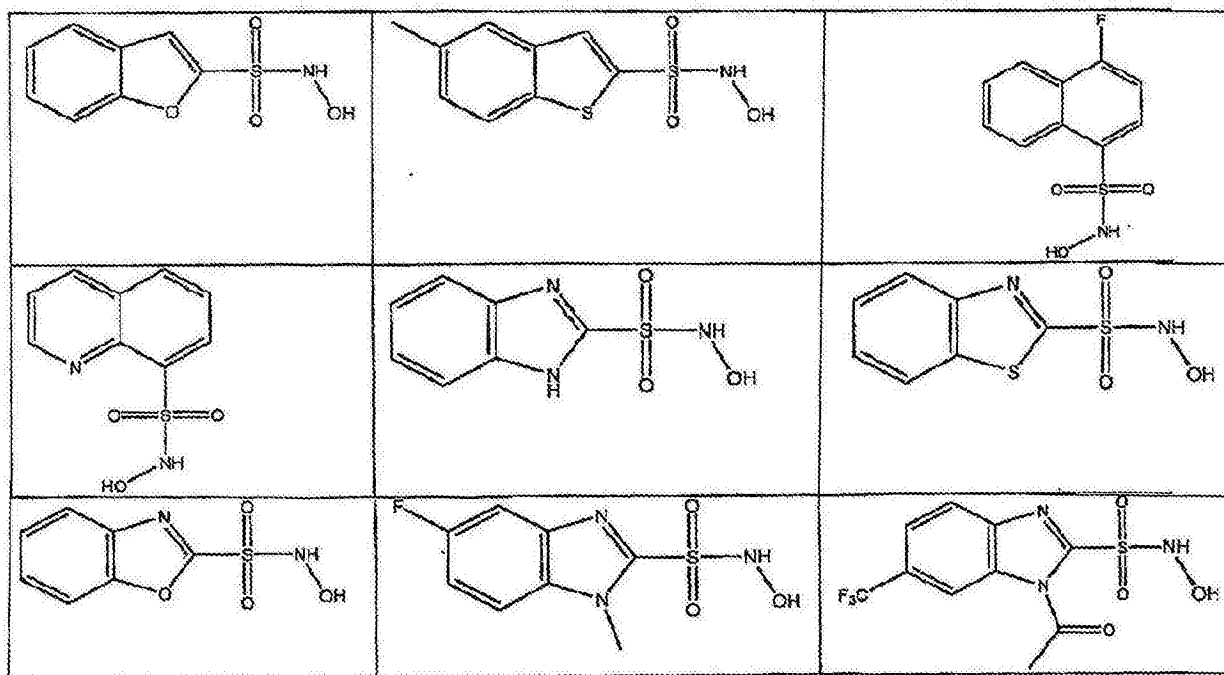
[0087] 在一个变通方案中, 式 (II) 化合物中 R^8 和 R^9 均独立选自下列基团: Cl、F、I、Br、 SO_2CH_3 、 SO_2NHOH 、 CF_3 、 CH_3 、 NO_2 、苯基、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、t-Bu、O-iPr、4-硝基苯氧基 (OPh_4-NO_2)、丙烷-2-硫基 ($SCH(CH_3)_2$)、丙烷-2-亚磺酰基 ($S(O)CH(CH_3)_2$)、吗啉代、N-甲基-哌嗪子基、二甲基氨基、哌啶子基、环己基氧基、环戊基硫烷基、苯基硫烷基和苯基亚磺酰基; R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基, 前提是环 A 和 B 形成萘时, x 为 1-3 的整数, 或 y 为 2-4 的整数。

[0088] 所述式 (II) 的任何变通方案包括其中基团如下所定义的式 (II) 变通方案: R^1 为 H, R^2 为 H、苄基或四氢吡喃-2-基。在一个变通方案方案中, A 和 B 形成苯并呋喃或苯并噻吩或苯并咪唑或 N-烷基苯并咪唑 (例如 N-甲基苯并咪唑) 或 N-酰基苯并咪唑 (例如 $N-C(O)CH_3$ 苯并咪唑) 或苯并噻唑或苯并咪唑。在一个变通方案中, A 和 B 形成苯并呋喃。在一个变通方案中, A 和 B 形成苯并噻吩, x 和 y 为 0。在一个变通方案中, A 和 B 形成苯并咪唑。在一个变通方案中, A 和 B 形成苯并噻吩, y 为 0 并且 x 为 1。在一个变通方案中, A 和 B 形成萘基, x 为 0, y 为 1, R^8 为卤素。在一个变通方案中, 环 A 为苯基, 环 B 为杂芳基, 例如环 A 和 B 形成喹啉, 并且环 B 为含氮环。本发明也包括其中基团如下所定义的式 (II) 的任何变通方案的化合物: y 为 0, x 为 1, R^9 为卤素、烷基或全卤代烷基。本发明也包括其中 x 为 2 并且 y 为 0 的式 (II) 的任何变通方案的化合物。

[0089] 式 (II) 的有代表性的化合物包括但不限于表 1 中列出的化合物。

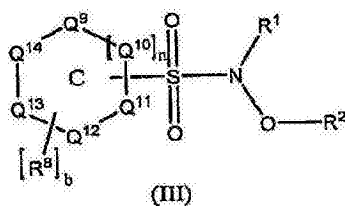
[0090] 表 2. 式 (II) 的有代表性的化合物:

[0091]



[0092] 在另一个实施方案中, 硝酰氧基提供化合物为式 (III) 化合物:

[0093]



[0094] 其中 R^1 为 H; R^2 为 H、芳烷基或杂环基; n 为 0-1 的整数; b 为 0-4 的整数; C 为含有环组成部分 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 的杂芳族环, 所述环组成部分独立选自下列基团: C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S, 前提是 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 中至少一个为 N、 NR^{10} 、O 或 S; 每一个 R^8 独立选自下列基团: 卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、 NH_2 、OH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $NHC(O)$ 烷基 $C(O)$ 烷基、 $NHC(O)$ 链烯基 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、O 烷基 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(=N-OH)NH_2$ 、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基; R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基。

[0095] 在一个变通方案中, 化合物为式 (III) 化合物, 每一个 R^8 独立选自下列基团: Cl、F、I、Br、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 CF_3 、 CH_3 、 NO_2 、苯基、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 $t-Bu$ 、 $O-iPr$ 、4-硝基苯氧基 (OPh_4-NO_2)、丙烷-2-硫基 ($SCH(CH_3)_2$)、丙烷-2-亚磺酰基 ($S(O)CH(CH_3)_2$)、吗啉代、N-甲基-哌嗪子基、二甲基氨基、哌啶子基、环己氧基、环戊基硫烷基、苯基硫烷基和苯基亚磺酰基。在另一个变通方案中, 化合物为式 (III) 化合物, 每一个 R^8 独立选自下列基团: F、Br、Cl、 CF_3 、苯基、甲基、 SO_2NH_2 、吗啉代、哌啶子基、4-甲基-哌嗪子基。

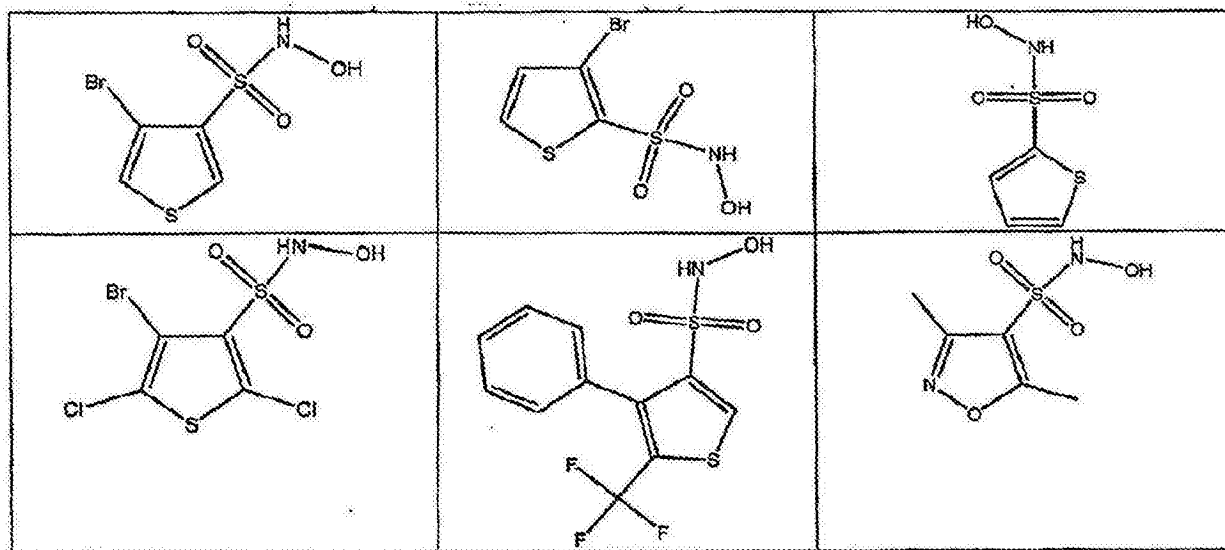
[0096] 所述式 (III) 的任何变通方案包括其中基团如下所定义的式 (III) 变通方案: R^1 为 H, R^2 为 H、苄基或四氢吡喃-2-基。在一个变通方案中, n 为 0, C 为噻吩、异噻唑、吡唑、吡咯、咪唑、呋喃、噻唑、三唑、N-甲基咪唑或噻二唑。在另一个变通方案中, n 为 0, C 为噻

吩、异噻唑、吡唑、吡咯、咪唑、呋喃、噻唑、三唑、N-甲基咪唑或噻二唑，并且 (1) b 为 1, R^8 为卤素 (例如 Cl 或 Br)、硝基、烷基 (例如甲基)、氰基, 或 (2) b 为 2, 每一个 R^8 为卤素。在一个变通方案中, n 为 1, C 为嘧啶、吡嗪或吡啶。在一个变通方案中, n 为 1, C 为嘧啶、吡嗪或吡啶, b 为 0 或 1, 并且如果 b 为 1, 则 R^8 为卤素或杂环基。在一个变通方案中, n 为 1, C 为嘧啶、吡嗪或吡啶, b 为 1, R^8 为氯代、吗啉代、哌啶子基或 N-甲基哌啶子基。在一个变通方案中, C 为噻吩, b 为 1。在一个变通方案中, C 为噻吩, b 为 1, R^8 为卤素。在一个变通方案中, C 为噻吩, b 为 0。

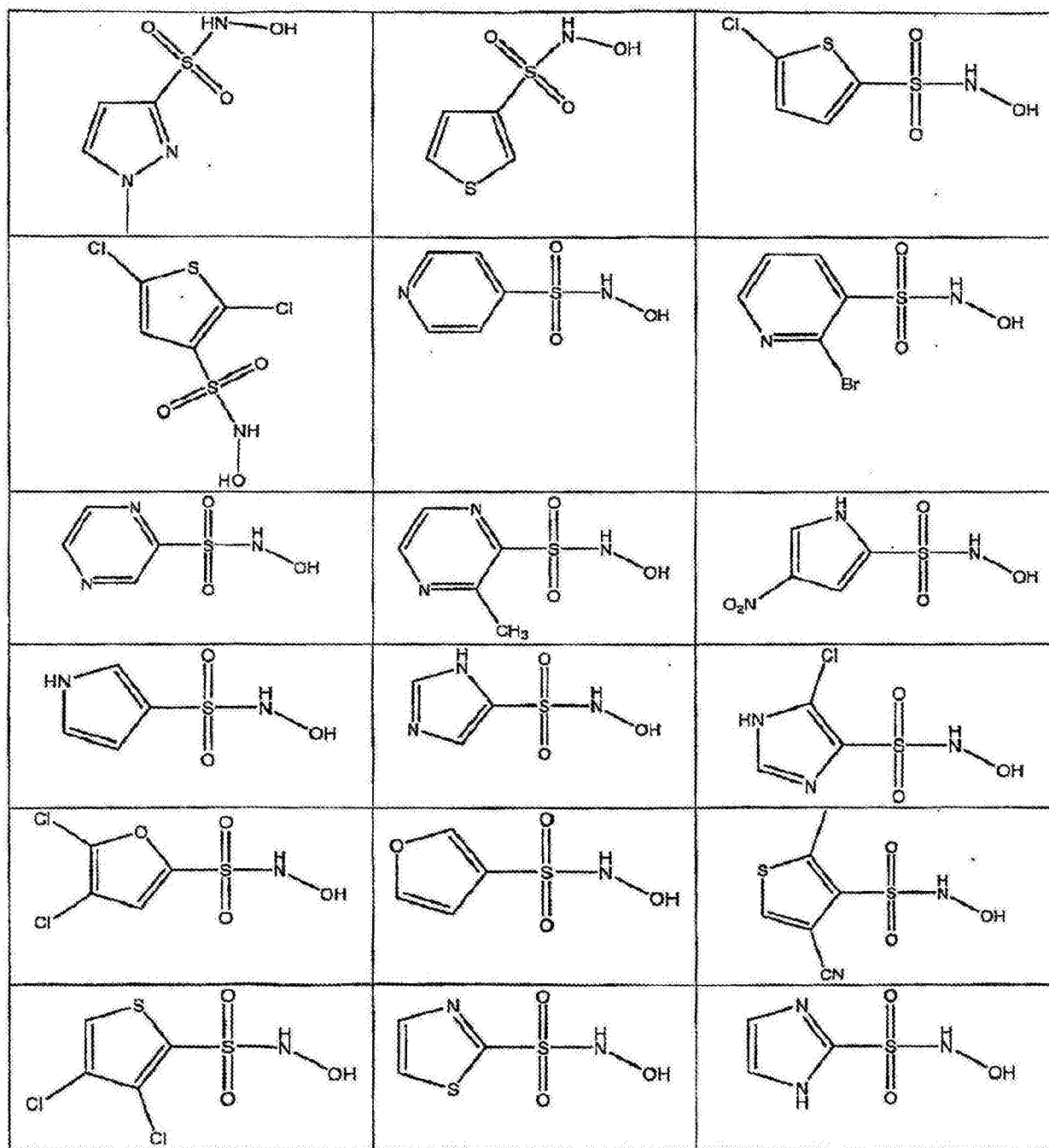
[0097] 式 (III) 的有代表性的化合物包括但不限于表 3 列出的化合物。

[0098] 表 3. 式 (III) 的有代表性的化合物

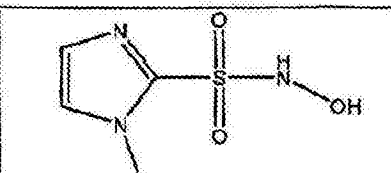
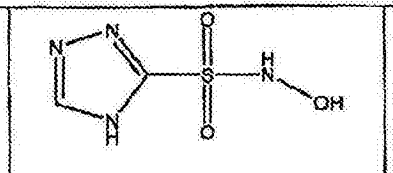
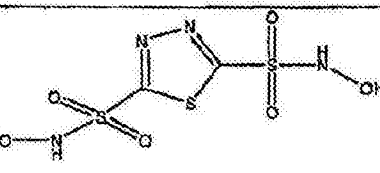
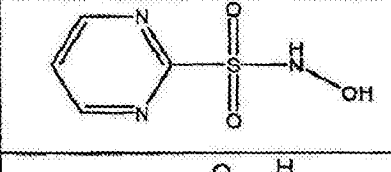
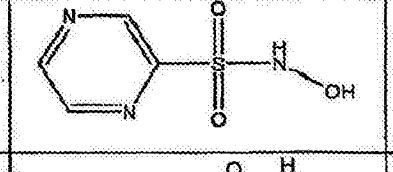
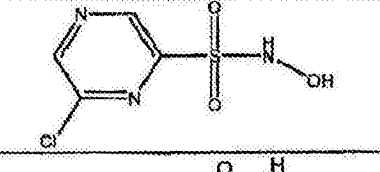
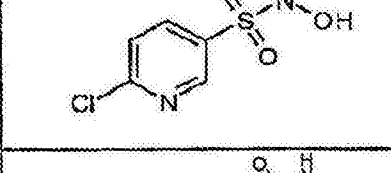
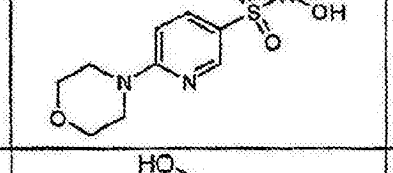
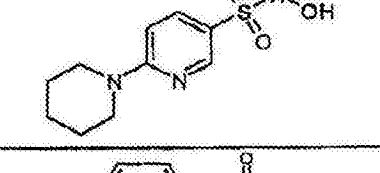
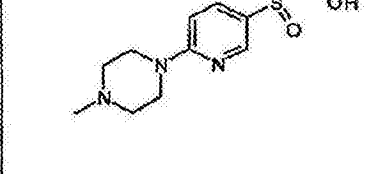
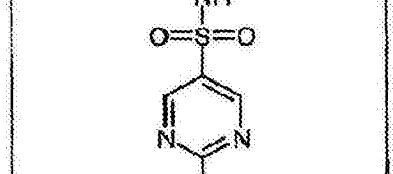
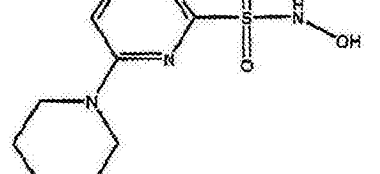
[0099]



[0100]

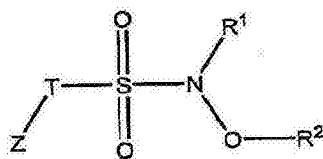


[0101]

[0102] 在一个实施方案中, 硝酰氧基提供化合物为式 (IV) 化合物:

[0103]



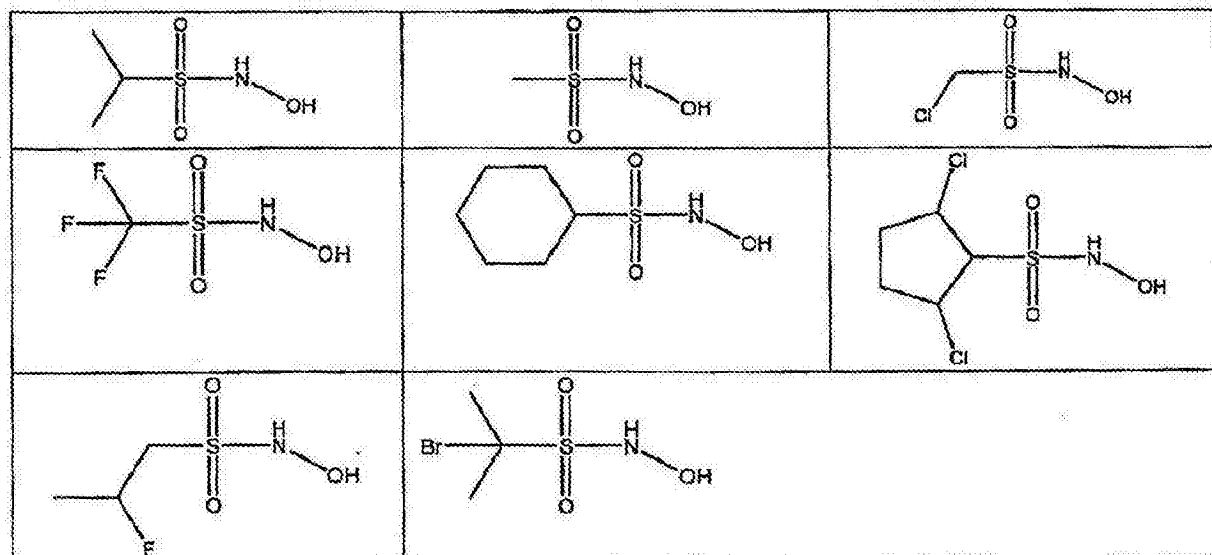
(IV)

[0104] 其中R¹为H;R²为H、芳烷基或杂环基;T为烷基或取代的烷基(包括环烷基或取代的环烷基),Z为吸电子基团。在一个变通方案中,T为C₁-C₆支链烷基,例如异丙基、叔-丁基或仲-丁基。在另一个变通方案中,T为C₁-C₆支链烷基,例如异丙基、叔-丁基或仲-丁基,Z选自基团F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-NO₂、-SH、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)OH、-C(O)Cl、-S(O)₂OH、-S(O)₂NHOH、-NH₃。所述式(IV)的任何变通方案包括其中基团如下所定义的式(IV)变通方案:R¹为H,R²为H、苄基或四氢吡喃-2-基。

[0105] 式 (IV) 的有代表性的化合物包括但不限于表 4 中列出的化合物。

[0106] 表 4. 式 (IV) 的有代表性的化合物

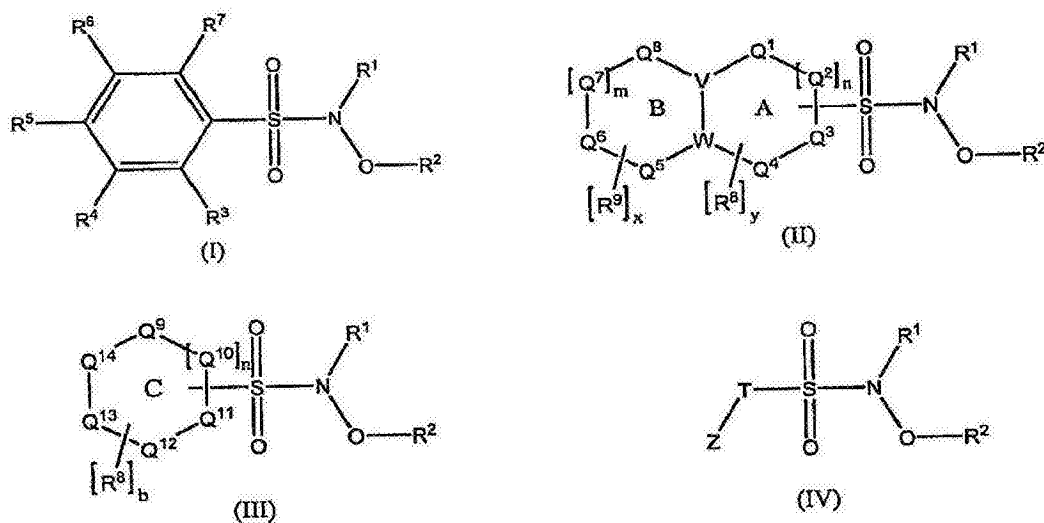
[0107]



[0108] 化合物在方法中的用途

[0109] 所述方法采用在生理学条件下能够提供有效量硝酰氧基的 N- 羟基磺酰胺。任何该所述方法均可以采用上面“N- 羟基磺酰胺化合物”项下所述的 N- 羟基磺酰胺化合物。该方法也可以采用其它在生理学条件下能够提供有效量硝酰氧基的 N- 羟基磺酰胺, 包括下式所述的磺酰胺:

[0110]



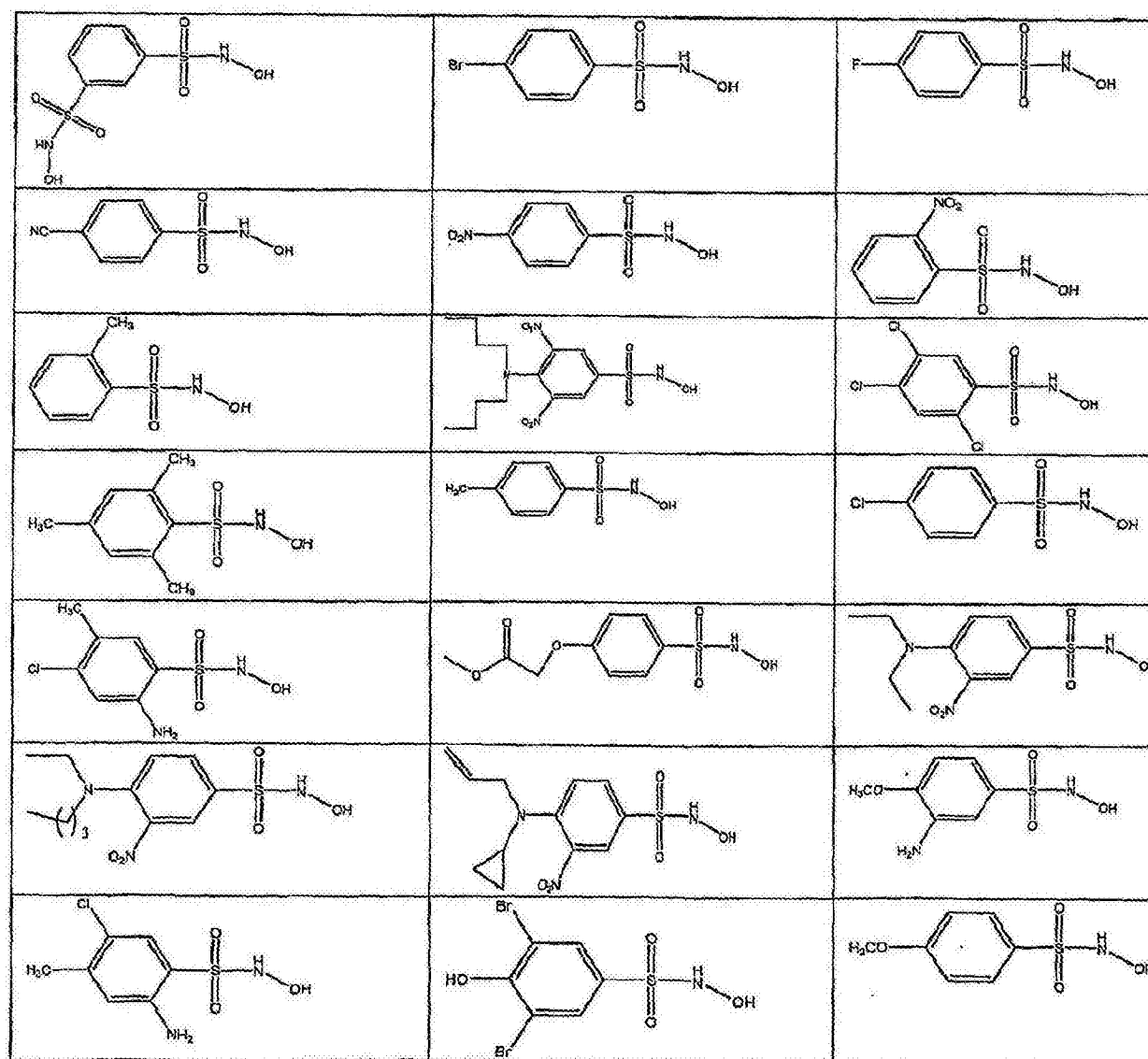
[0111] 其中 R^1 为 H; R^2 为 H; m 和 n 独立为 0-2 的整数; x 和 b 独立为 0-4 的整数; y 为 0-3 的整数; T 为烷基或取代的烷基; Z 为吸电子基团; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自下列基团: H、卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基, 前提是: (1) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中至少一个不为 H; 每一个 R^8 和 R^9 独立选自下列基团: 卤素、烷基磺酰基、N-羟基磺酰胺基、全卤代烷基、硝基、芳基、氰基、烷氧基、全卤代烷氧基、烷基、取代的芳氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、杂环烷基、取代的杂环烷基、二烷基氨基、 NH_2 、OH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(O)$ 烷基、 $NHC(O)$ 链烯基、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 O 烷基、 $C(O)O$ 烷基、 $NHC(O)$ 烷基、 $C(=N-OH)NH_2$ 、环烷氧基、环烷基硫烷基、芳基硫烷基和芳基亚磺酰基;

A 为含有环组成部分 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与位置 a 和 a' 的碳一起形成环 A ;B 为含有环组成部分 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 的环烷基、杂环烷基、芳族或杂芳族环,所述环组成部分与位置 a 和 a' 的碳一起形成环 B ; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 和 Q^8 独立选自下列基团 :C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S ;C 为含有环组成部分 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 、 Q^{12} 、 Q^{13} 和 Q^{14} 的杂芳族环,所述环组成部分独立选自下列基团 :C、 CH_2 、CH、N、 NR^{10} 、O 和 S ; R^{10} 为 H、烷基、酰基或磺酰基。

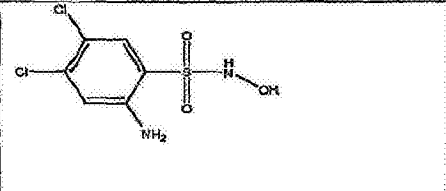
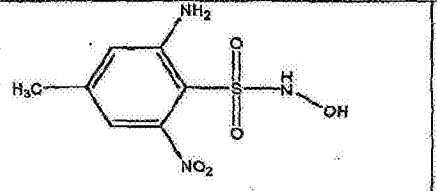
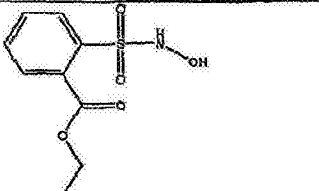
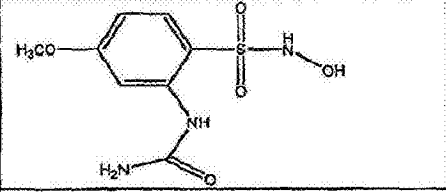
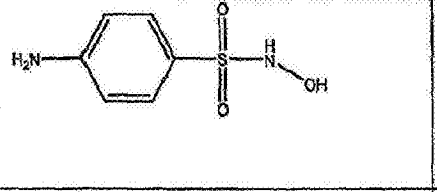
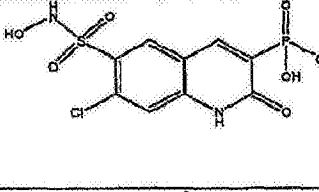
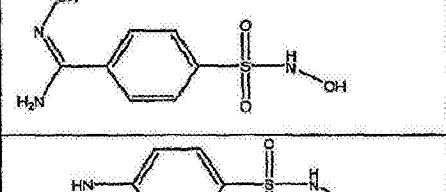
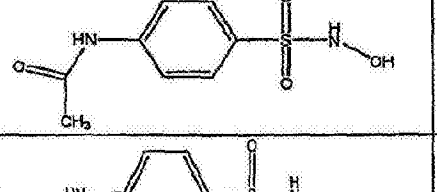
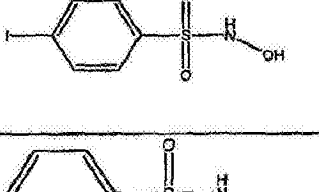
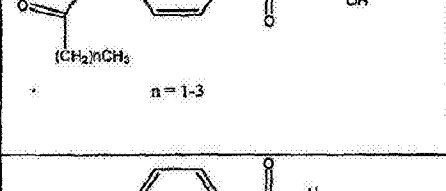
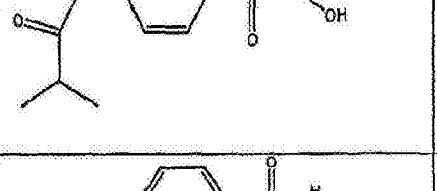
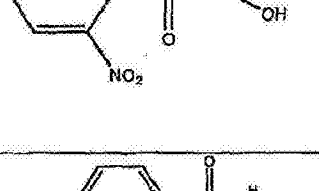
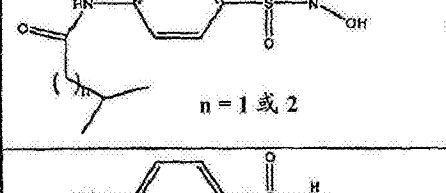
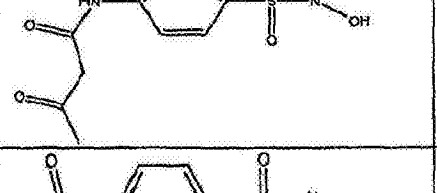
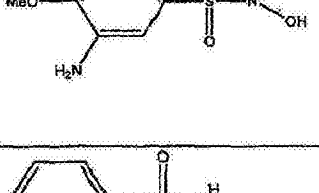
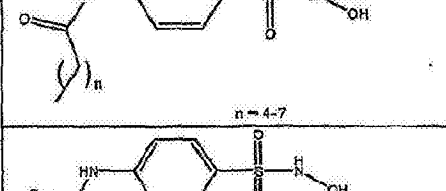
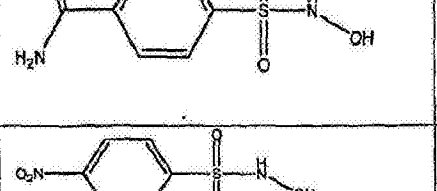
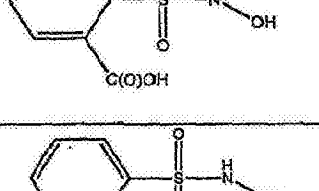
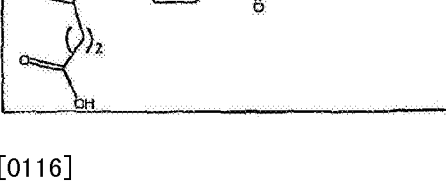
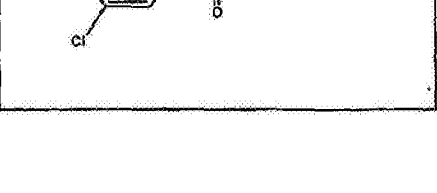
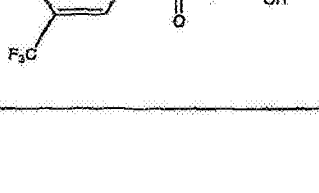
[0112] 任何所述方法也可以采用表 1-4 中列出的任何特定的 N- 羟基磺酰胺化合物。所述方法也可以采用表 5 中列出的任何化合物。表 5 的化合物在文献中已有描述 (参见, 例如 Mincione, F. ;Menabuoni, L. ;Brig 和, F. ;Mincione, G. ;Scozzafava, A. ;Supuran, C. T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284 和 Scozzafava, A. ;Supuran, C. T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687), 但没有建议用于治疗或预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症, 例如用于治疗心力衰竭 (包括急性充血性心衰) 或局部缺血 / 再灌注损伤。能够提供硝酰氧基但不能提供显著水平的硝酰氧基的化合物可以用于所述方法中, 但是与能够提供显著水平硝酰氧基的化合物相比, 通常需要较高的剂量以产生相同的生理学作用。

[0113] 表 5. 在所述方法中采用的其它化合物 :

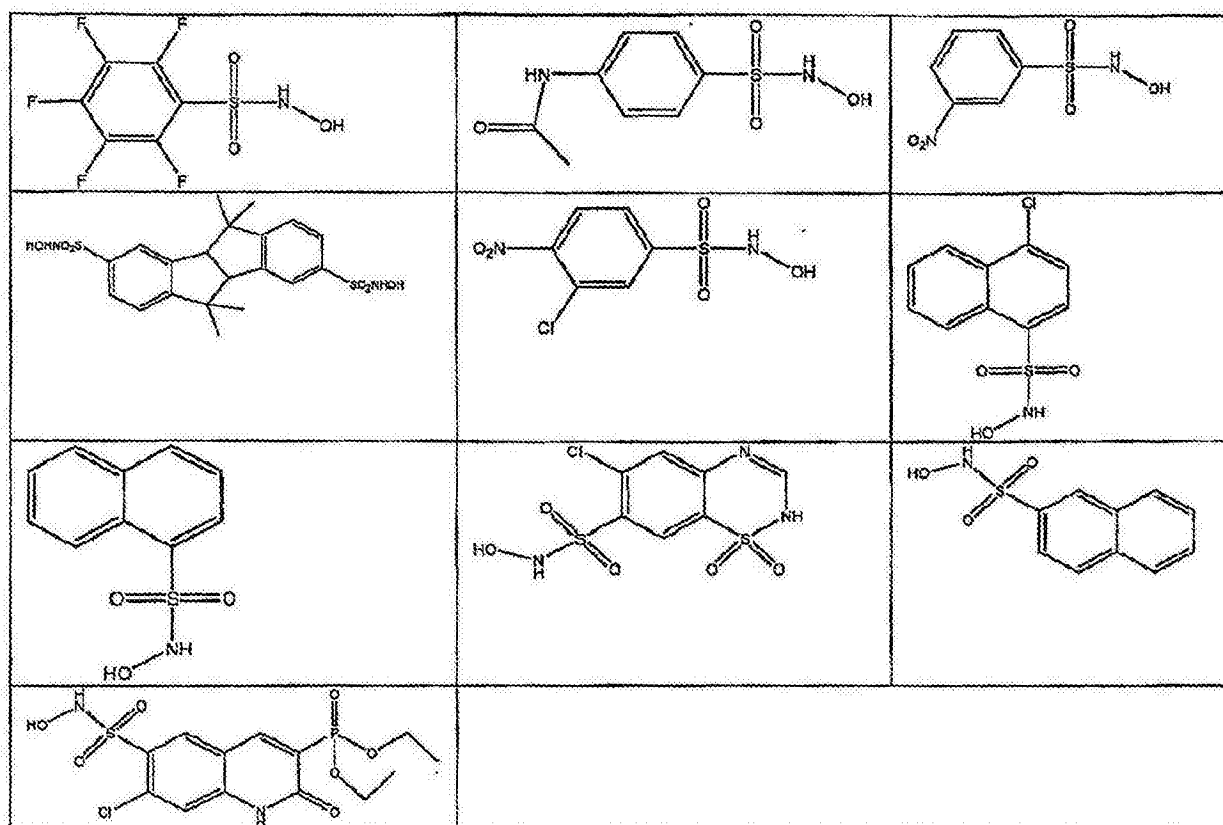
[0114]



[0115]

[0116]



[0117] 对于任何本发明化合物,例如式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或本文中所述方法中采用的其它化合物,母体化合物的记载或描述是指并包括其所有的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药,如果存在的话。因此,本发明包括所述的化合物的所有的盐(例如药学上可接受的盐)、溶剂化物、水合物、多晶型物和前药,如同每一种盐、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药被特别并个别描述一样。

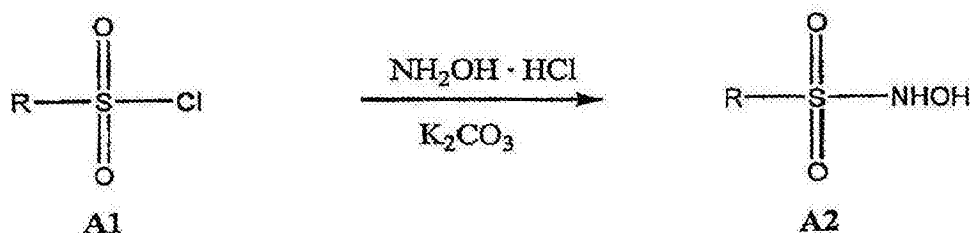
[0118] 对于本文中所公开的所有化合物,如果存在立构中心,那么化合物应当包括所述化合物的所有可能的立体异构体。含有具有至少一个立构中心的化合物的组合物也包含在本发明中,包括外消旋混合物或含有对映体过量的一种对映体或单一非对映异构体的混合物或非对映异构体混合物。这些化合物的所有的异构体形式均包含在本文中,如同它们在本文中特别并个别列出一样。本发明化合物也包含键合(例如碳-碳键),其中键的旋转被限制在特定的键合中,例如由于环或双键的存在而产生的限制。因此,所有的顺式/反式和 E/Z 异构体均明确包含在本发明中。本发明化合物也存在多个互变异构形式,例如,本发明明确包括本文中所述的化合物的所有的互变异构形式,即使只有单一的互变异构形式存在。也包含基本上纯的化合物的组合物。基本上纯的化合物的组合物是指组合物含有不多于 25%,或不多于 15%,或不多于 10%,或不多于 5%,或不多于 3% 的杂质,或不多于 1% 的杂质,例如不同生物学活性的化合物,如果组合物含有基本上纯的单一异构体,它们可以包括不同立体化学形式的化合物。

[0119] 本发明化合物可以根据流程 A-C 中所述的通用方法制备,或者通过本领域中已知的方法制备。用于反应的原料可以得自商业,或者根据已知的方法或其显而易见的变通方法制备。例如,多种原料可以得自生产供应商,例如 Sigma-Aldrich。其它原料可以根据标准参考著作中所述的方法或其显而易见的变通方法制备,例如 March's Advanced

Organic Chemistry, (John Wiley 和 Sons) 和 Larock ' s Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.)。

[0120] 流程 A. N- 羟基磺酰胺的通用合成方法

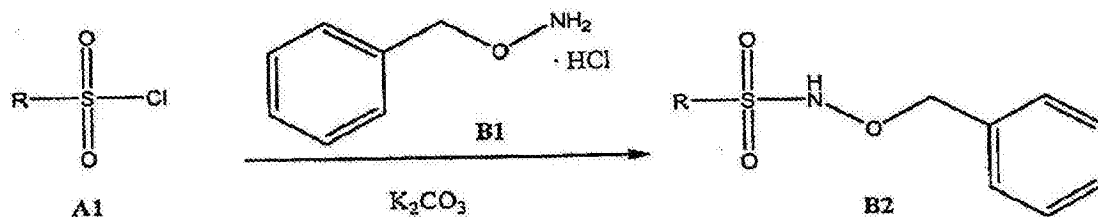
[0121]



[0122] 在流程 A 中,将盐酸羟胺的水溶液冷却至 0℃。滴加碳酸钾的水溶液,同时保持内部反应温度在约 5℃至约 15℃之间。将反应混合物搅拌约 15 分钟,加入四氢呋喃 (THF) 和甲醇 (MeOH)。分次加入化合物 A1 (其中 R 为烷基、芳基或杂环基),同时保持温度低于约 15℃,将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱 (TLC) 显示磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液浓缩以除去任何挥发物,水性混悬液用乙醚萃取。有机部分经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品 N- 羟基磺酰胺 A2。通过常规方法进行纯化,例如色谱、过滤、结晶方法等。

[0123] 流程 B. 中间体 N- 苄氧基磺酰胺的通用合成方法

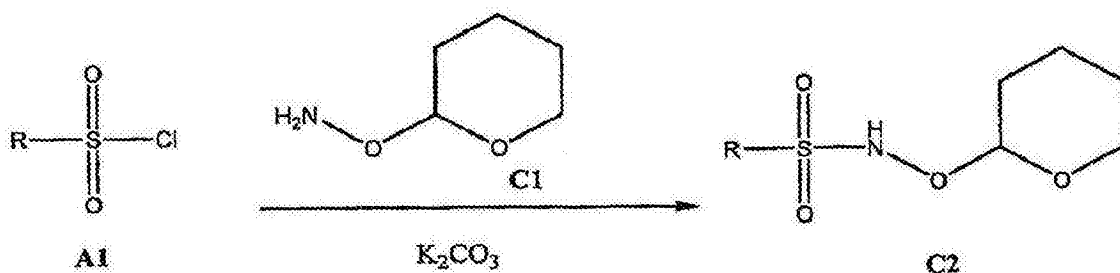
[0124]



[0125] N- 苄氧基磺酰胺为用作保护的 N- 羟基磺酰胺的化学中间体,用于化合物 B2 的 R 基团的进一步修饰。在流程 B 中,将 O- 苄基盐酸羟胺 B1 在甲醇和水中的混悬液加至冰冷的碳酸钾的水溶液中,同时保持内部反应温度低于约 10℃。将反应混合物搅拌约 5 分钟,加入 THF 和 A1 (其中 R 为烷基、芳基或杂环基)。将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱显示磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液真空浓缩以除去任何挥发物,水性混悬液用乙醚萃取。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品目标化合物 B2。通过常规方法进行纯化,例如色谱、过滤、结晶方法等。通过除去苄基可以将 B2 脱保护。例如,将 10% 钯炭悬浮液加至 B2 的甲醇悬浮液中。将反应混合物在氢气环境中于室温、大气压下搅拌过夜。反应混合物通过微纤维玻璃滤纸过滤。将得到的滤液真空浓缩,残留物经常规方法纯化,得到相应的 N- 羟基磺酰胺。

[0126] 流程 C. 中间体 N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基) 磺酰胺的通用合成方法

[0127]



[0128] N-(四氢-吡喃-2-基氧基)磺酰胺为用作保护的N-羟基磺酰胺的化学中间体，用于化合物C2的R基团的进一步修饰。在流程C中，于0℃向C1的水溶液中滴加碳酸钾的水溶液，同时保持内部反应温度低于约10℃。约15分钟后，滴加甲醇和THF，随后分次加入A1。将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱显示磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液浓缩以除去任何挥发物，水性混悬液用乙醚萃取。有机部分经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到粗品目标化合物C2。通过常规方法进行纯化，例如色谱、过滤、结晶方法等。根据本领域已知的方法将C2去保护得到相应的N-羟基磺酰胺。

[0129] 根据流程A-C的通用合成方法制备的化合物的特殊的实例参见实施例1-3。

[0130] 使用化合物和组合物的方法

[0131] 本发明化合物和组合物可以用于治疗和/或预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症的发作和/或进程。

[0132] 本发明包括给予个体（包括诊断为需要此类治疗的个体）有效量的化合物以产生需要的效果。需要此类治疗的患者的诊断可以由医师、临床人员、紧急事故处理人员或其它健康管理医师判断，可以是主观的（例如意见）或客观的（例如通过实验或诊断方法测定）。

[0133] 一个实施方案提供了在需要的个体中调节（包括提高）体内硝酰氧基水平的方法，该方法包括给予个体在生理学条件下能够提供硝酰氧基的化合物或其药学上可接受的盐。如果他们患有或疑似患有对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症，或者他们具有患有或可能发展为上述疾病或病症的风险，则个体需要进行硝酰氧基调节。

[0134] 本发明方法包含的特定疾病或病症包括心血管疾病（例如心力衰竭），或包含或可能包含局部缺血/再灌注损伤的疾病或病症。这些方法在下面更详细地加以描述。

[0135] 本发明包括含有提供硝酰氧基的本发明化合物的组合物。然而，所述方法可以采用多于一种的硝酰氧基提供化合物；例如，所述方法可以采用 Angeli's 盐和本发明的N-羟基磺酰胺或两种或两种以上的本发明N-羟基磺酰胺，它们可以一起给药或者顺序给药。

[0136] 心血管疾病

[0137] 本文提供了治疗心血管疾病（例如心力衰竭）的方法，包括给予需要的患者有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物。也提供了给予需要的个体治疗有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物以及至少一种其它正性肌力药物的方法。另外提供了给予个体治疗有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物，所述个体正在接受β-拮抗剂治疗并患有心力衰竭。本文提供了给予本发明化合物以及β-肾上腺素能激动剂从而治疗心力衰竭的方法。此类激动剂包括多巴胺、多巴酚丁胺和异丙基肾上腺素以及此类化合物的类似物和衍生物。也提供了给予个体硝酰氧基供体的方法，该个体正在接受β-拮抗剂治疗，例如普萘洛尔、美托

洛尔、比索洛尔、布新洛尔和卡维地洛。另外,本文提供了治疗特殊分类的心力衰竭的方法,例如 III 类心力衰竭和急性心力衰竭。

[0138] 本发明也包括治疗充血性心力衰竭 (CHF) (包括急性充血性心衰) 的方法,包括给予需要的个体有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物,该个体患有心力衰竭。也公开了治疗 CHF 的方法,包括给予需要的个体有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物以及有效量的至少一种其它正性肌力药物,该个体患有心力衰竭。在一个变通方法中,其它正性肌力药物为 β -肾上腺素能激动剂,例如多巴酚丁胺。硝酰氧基供体和至少一种其它正性肌力药物的联合给药包括顺序给予硝酰氧基供体以及其它正性肌力药物 (例如,先采用一种药物治疗,然后采用第二种药物治疗),或者在基本上相同的时间给予两种药物,其中给药有重叠。采用顺序给药,个体在不同的时间内给予药物,当给予另一种药物时,一定量的第一种药物 (足以与第二种药物联合以达到治疗效果) 仍然保留在患者体内。在相同的时间采用两种药物的治疗可以包括给予相同剂量的药物,例如物理混和的剂量,或者在相同的时间给予不同的剂量。

[0139] 在特殊的实施方案中,将硝酰氧基供体给予患有心力衰竭并接受 β -拮抗剂治疗的个体。所述 β -拮抗剂 (也称为 β -阻断剂) 包括作为患者的 β -肾上腺素能受体的有效拮抗剂的化合物,它们能够提供需要的治疗或药用效果,例如降低血管紧张度和 / 或心率。正在接受 β -拮抗剂治疗的患者为任何被给予 β -拮抗剂的患者,并且在该患者中 β -拮抗剂继续作为其 β -肾上腺素能受体的拮抗剂。在特殊的实施方案中,可以通过检查患者的病史确定患者是否正在接受 β -阻断剂治疗。在另外的实施方案中,可以通过化学实验来检查患者体内是否存在 β -阻断剂药物,例如下面文献中所述的高效液相色谱方法: Thevis 等, Biomed. Chromatogr., 15:393-402 (2001)。

[0140] 单独给予硝酰氧基提供化合物,或者将其与正性肌力药物一起给予正在接受 β -拮抗剂治疗的患者,可以用于治疗所有类型的心力衰竭。在特殊的实施方案中,硝酰氧基提供化合物用于治疗早期慢性心力衰竭,例如 II 类心力衰竭。在另外的实施方案中,硝酰氧基提供化合物与正性肌力药物例如异丙基肾上腺素一起用于治疗 TV 类心力衰竭。在另外的实施方案中,硝酰氧基提供化合物与正性肌力药物例如异丙基肾上腺素一起用于治疗急性心力衰竭。在某些实施方案中,当硝酰氧基供体用于治疗早期心力衰竭时,给药剂量较用于治疗急性心力衰竭的剂量低。在另外的实施方案中,给药剂量与用于治疗急性心力衰竭的剂量相同。

[0141] 局部缺血 / 再灌注损伤

[0142] 本发明包括治疗或预防或对抗局部缺血 / 再灌注损伤的方法。特别的是,本发明化合物对具有局部缺血意外风险的个体是有益的。因此,在此提供通过给予个体有效量的至少一种硝酰氧基提供化合物来预防或降低与局部缺血 / 再灌注损伤有关的损伤的方法,优选在局部缺血之前使用。本发明化合物可以在局部缺血之后给予个体,但是应在再灌注之前给药。本发明化合物也可以在局部缺血 / 再灌注损伤后给药,该给药可以用于避免进一步损伤。也提供了其中个体被诊断为具有局部缺血风险的治疗方法。也公开了给予移植器官有效量的硝酰氧基提供化合物的方法,所述化合物在移植器官的受体中能够减轻器官组织再灌注时局部缺血 / 再灌注损伤。

[0143] 因此,本发明的硝酰氧基供体可以用于预防或减轻与其它局部缺血 / 再灌注损伤

有关的损伤的方法。例如,在局部缺血发作之前给予硝酰氧基供体可以减少风险组织的组织坏死(梗塞的大小)。在活的宿主中,这可以通过在局部缺血发作之前给予个体有效量的硝酰氧基提供化合物来完成。在待移植器官中,这可以通过在移植受体器官再灌注之前使器官与硝酰氧基供体接触而完成。含有一种以上的硝酰氧基提供化合物的组合物也可以用于所述方法,例如,本发明的 Angeli's 盐和 N-羟基磺酰胺或本发明的两种或两种以上的 N-羟基磺酰胺。硝酰氧基提供化合物也可以与其它种类的用于减轻局部缺血损伤的治疗药物一起联合使用,所述药物例如 β -阻断剂、钙通道阻断剂、抗血小板治疗或在具有冠状动脉疾病的个体中保护心肌的其它治疗措施。

[0144] 给予活体宿主硝酰氧基的一种方法包括在局部缺血发作之前给予硝酰氧基提供化合物。它只是指各种局部缺血情况的发作,并不排除以前局部缺血事件曾经发生过的患者,也就是说,所述方法也包括将硝酰氧基提供化合物给予局部缺血事件曾经发生过的患者。

[0145] 个体可以选自具有初次或继发局部缺血事件风险的个体。实例包括下列已知病症的患者:高胆固醇血症、与局部缺血风险相关的 EKG 改变、久坐不动的生活模式、局部外周动脉阻塞的血管造影术证据、心肌损伤的超声心电图证据、或存在未来或其它局部缺血事件(例如心肌局部缺血事件,如心肌梗塞(MI),或神经与血管的局部缺血,例如脑血管意外 CVA) 风险的任何其它证据。在所述方法的特殊实例中,待治疗的个体选自那些未来可能患局部缺血的患者,但是现在还没有局部缺血的证据(例如与局部缺血有关的心电图改变(例如,在适当的临床情况下,T-波最大或倒置或 ST 区段升高或降低),CKMB 升高或局部缺血的临床证据,例如严重的胸骨下胸痛或臂痛,呼吸短促和/或发汗)。硝酰氧基提供化合物也可以在心肌局部缺血发生之前给药,例如血管成形术或外科手术(例如冠状动脉搭桥移植术)。也包括将硝酰氧基提供化合物给予个体的方法,该个体已经被证明具有局部缺血事件发生的风险。具有此类状况的患者的选择可以通过多种方法进行,某些方法上面已经有所说明。例如,具有与活性局部缺血无关的一或多种 EKG 异常、心肌梗塞的早期历史、血清胆固醇升高等的个体具有患局部缺血事件的风险。因此,处于风险中的个体可以通过体格检查(physical testing)或者通过潜在的患者病史进行选择,从而确定患者是否具有局部缺血事件风险的任何指征。如果根据上述指征或者任何其它本领域技术人员可以理解的指征证明了所述风险,则该个体可以被认为具有局部缺血事件的被证实的风险。

[0146] 局部缺血/再灌注损伤也可以损害非心肌组织,本发明也包括治疗或预防此类损害的方法。在一个变通方案中,所述方法可以用于减轻局部缺血/再灌注损伤对下列组织的损害:脑、肝、消化道、肾、肠或任何其它组织。该方法优选包括将硝酰氧基供体给予具有此类损伤风险的个体。选择具有非心肌局部缺血风险的患者包括确定指征,该指征也用于评价心肌局部缺血的风险。然而,其它因素也可以显示其它组织中局部缺血/再灌注损伤的风险。例如,外科手术患者通常患有与外科手术相关的局部缺血。因此,约定外科手术时间的患者可以被认为处于局部缺血事件的风险。下列中风风险因素(或这些风险因素的亚类)可以证明患者具有脑组织局部缺血的风险:高血压、吸烟、颈动脉狭窄、缺乏运动、糖尿病、高脂血症、短暂性缺血性发作、心房纤颤、冠状动脉疾病、充血性心衰、心肌梗塞后、伴有附壁血栓的左心室功能障碍和二尖瓣狭窄。Ingall,“预防局部缺血性中风:目前的一级和二级预防的方法(Preventing ischemic stroke:current approaches

to primary and secondary prevention)”, Postgrad. Med., 107 (6) :34-50 (2000)。另外,老年患者中未治疗的感染性腹泻的并发症可以包括心肌、肾脏、脑血管和肠道局部缺血。Slotwiner-Nie&Brandt, “老年人感染性腹泻 (Infectious diarrhea in the elderly)”, Gastroenterol, Clin. N. Am., 30 (3) :625-635 (2001)。或者,可以根据局部缺血性肠、肾或肝疾病的风险因素选择个体。例如,治疗可以在具有低血压发作风险 (例如外科失血) 的老年患者中开始。因此,呈现此类指征的患者可以被认为具有局部缺血事件的风险。也包括将本发明的硝酰氧基提供化合物给予个体的方法,所述个体患有本文中所列出的任何一或多种疾病,例如糖尿病或高血压。能够导致局部缺血的其它疾病 (例如脑动静脉畸形) 也被认为可以证明具有局部缺血事件的风险。

[0147] 将硝酰氧基供体给予移植器官的方法包括在将器官自供体转移之前给予硝酰氧基供体,例如在器官转移过程中通过灌注导管进行。如果器官供体为存活的供体,例如肾脏供体,则硝酰氧基供体可以给药于上述宿主器官供体,宿主具有局部缺血事件的风险。在其它情况中,硝酰氧基供体可以通过将器官储存在含有硝酰氧基供体的溶液中而给药。例如,硝酰氧基供体可以包含在器官保存液中,例如 University of Wisconsin “UW” 溶液,它为含有羟乙基淀粉的溶液,基本上不含乙二醇、2-氯乙醇和丙酮 (参见美国专利号 4,798,824)。

[0148] 药用组合物、剂型和治疗方案

[0149] 本发明也包括药学上可接受的组合物,它包含本发明化合物或其药学上可接受的盐,任何方法均可以采用含有本发明化合物的药学上可接受的组合物。药学上可接受的组合物包含一或多种本发明化合物以及药学上可接受的载体。本发明药用组合物包括那些适用于通过下列途径给药的组合物:口服、直肠、鼻腔、局部 (包括颊腔和舌下)、阴道或肠胃外 (包括皮下、肌肉、静脉和真皮内)。

[0150] 化合物或组合物可以制备为任何可用的剂型。也包括单位剂型,它包括化合物或组合物的独立单位,例如胶囊、囊剂或片剂,每一个单位含有一定量的化合物;散剂或颗粒剂;在水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬液剂;水包油型液体乳剂或油包水型液体溶剂,或脂质体和大丸剂 (bolus) 等。

[0151] 含有化合物或组合物的片剂可以通过压制或模制而制备,任选采用一或多种助剂。压制片剂可以在适当的设备中通过将自由流动形式 (例如粉末或颗粒) 的活性成分压制而制备,所述活性成分可以任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在适当的设备中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物一起模压而制备。片剂可以任选包衣或刻痕并可以制备以提供活性成分的缓释或控释。制备此类缓释或控释药用活性成分 (例如那些本文中的活性成分和本领域中已知的其它化合物) 的组合物的方法在本领域中是已知的,描述于多项已授权的美国专利,这些专利包括但不限于美国专利号 4,369,174 和 4,842,866 以及其中引述的文献。可以采用包衣方法将化合物传递至肠道 (参见,例如美国专利号 6,638,534、5,217,720 和 6,569,457 以及其中引述的文献)。专业技术人员可以理解,除了片剂外,还可以配制活性成分缓释或控释的其它剂型。此类剂型包括但不限于胶囊剂、颗粒剂和软胶囊。

[0152] 适用于局部给药的组合物包括锭剂,它包含矫味成分,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶;和糖锭剂,它包含活性成分及惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶。

[0153] 适用于胃肠外给药的组合物包括：水性和非水性无菌注射溶液，它可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，它使得制剂能够与预期受者的血液等渗；水性和非水性无菌混悬液，它可以含有混悬剂和增稠剂。该制剂可以为单位剂量或者为多剂量容器，例如密封的安瓿和小瓶，可以以冻干状态（冷冻干燥）保存，只需要在使用前即刻加入无菌液体载体（例如注射用水）溶解即可。

[0154] 即席（临时）制备的注射溶液和混悬液可以制备自无菌粉末、颗粒和片剂。

[0155] 将化合物或组合物给药于个体可以包括系统性暴露或者可以局部给药，例如化合物或组合物可以给药于具体相关部位。可以采用各种技术将组合物应用至相关部位，例如，通过注射，采用导管、套管针、抛射体、泊洛沙姆（pluronic）凝胶、stems、缓释药物释放聚合物或能够提供内部接触的其它装置。当器官或组织由于可以自患者移除而可接触时，则此类器官或组织可以置于含有所述组合物的介质中，该组合物可以涂布于器官上，或者可以以任何常规方法使用。本发明的方法包括将化合物给药于供体器官（例如用于预防局部缺血/再灌注损伤）。因此，可以自一个个体移除并移植到另一个个体中的器官可以置于含有本文中所述的化合物或组合物的介质中，或者暴露于本文中所述的化合物或组合物中。

[0156] 本发明化合物（例如具有本文中结构式的那些化合物）可以以任何适当的剂量给药，它可以包含的剂量水平为约 0.0001-4.0g，成人每天一次（或者每天以分剂量的形式多次给药）。因此，在本发明的某些实施方案中，本文中化合物可以以任何剂量范围的剂量给药，其中剂量的下限范围值（low end of the range）为 0.1mg/kg/天-400mg/kg/天，剂量的上限范围值（upper end of the range）为 1mg/kg/天-4000mg/kg/天（例 5mg/天-100mg/天，150mg/天-500mg/天）。在本发明的某些实施方案中，本文中化合物可以以任何剂量范围的剂量给药，其中剂量的下限范围值为 0.1mg/kg/天-90mg/kg/天，剂量的上限范围值 1mg/天-32100mg/天（例 0.5mg/kg/天-2mg/kg/天，5mg/kg/天-20mg/kg/天）。剂量间隔可以根据个体的需要调节。对于较长时间的给药，可以采用缓释制剂或储库制剂。该剂量可以与静脉给药的剂量相当。例如，该化合物可以例如以药用组合物的形式给药，该组合物可以通过静脉内给药，剂量为约 0.01 μ g/kg/分钟至约 100 μ g/kg/分钟，或约 0.05 μ g/kg/分钟至约 95 μ g/kg/分钟，或约 0.1 μ g/kg/分钟至约 90 μ g/kg/分钟，或约 1.0 μ g/kg/分钟至约 80 μ g/kg/分钟，或约 10.0 μ g/kg/分钟至约 70 μ g/kg/分钟，或约 20 μ g/kg/分钟至约 60 μ g/kg/分钟，或约 30 μ g/kg/分钟至约 50 μ g/kg/分钟，或约 0.01 μ g/kg/分钟至约 1.0 μ g/kg/分钟，或约 0.01 μ g/kg/分钟至约 10 μ g/kg/分钟，或约 0.1 μ g/kg/分钟至约 1.0 μ g/kg/分钟，或约 0.1 μ g/kg/分钟至约 10 μ g/kg/分钟，或约 1.0 μ g/kg/分钟至约 5 μ g/kg/分钟，或约 70 μ g/kg/分钟至约 100 μ g/kg/分钟，或约 80 μ g/kg/分钟至约 90 μ g/kg/分钟。在一个变通方案中，该化合物可以例如以药用组合物的形式给药于个体，该组合物可以通过静脉内给药，剂量为至少约 0.01 μ g/kg/分钟或至少约 0.05 μ g/kg/分钟或至少约 0.1 μ g/kg/分钟或至少约 0.15 μ g/kg/分钟或至少约 0.25 μ g/kg/分钟或至少约 0.5 μ g/kg/分钟或至少约 1.0 μ g/kg/分钟或至少约 1.5 μ g/kg/分钟或至少约 5.0 μ g/kg/分钟或至少约 10.0 μ g/kg/分钟或至少约 20.0 μ g/kg/分钟或至少约 30.0 μ g/kg/分钟或至少约 40.0 μ g/kg/分钟或至少约 50.0 μ g/kg/分钟或至少约 60.0 μ g/kg/分钟或至少约 70.0 μ g/kg/分钟或至少约 80.0 μ g/kg/分钟或至少约 90.0 μ g/kg/分钟或至少约 100.0 μ g/kg/分钟或以上。在一个变通方案中，

该化合物可以例如以药用组合物的形式给药于个体,该组合物可以通过静脉内给药,剂量为少于约 100.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 90.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 80.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 80.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 70.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 60.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 50.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 40.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 30.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 20.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 10.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 5.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 2.5 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 1.0 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.5 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.05 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.15 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.1 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.05 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 或少于约 0.01 $\mu\text{g/kg/分钟}$ 。

[0157] 本发明还提供了试剂盒,它包含本文中所述的一或多个化合物。该试剂盒包括本文中所公开的任何化合物以及使用说明书。该化合物可以制备为任何可接受的形式。该试剂盒可以用于本文中所述的一或多个用途,因此,可以包含一或多种所述用途的说明书(例如,治疗和/或预防心力衰竭或局部缺血/再灌注损伤和/或延缓其发作和/或进程)。

[0158] 试剂盒通常包括适当的包装。该试剂盒可以包括包含本文中所述的任何化合物的一或多个容器。每一种成分(如果多于一种成分)可以包装在不同的容器中,或者如果交叉反应性和储存期允许的话,某些成分可以合并在一个容器中。

[0159] 试剂盒可以任选包含一套说明书,通常为书面说明书,尽管电子存储媒介(例如磁盘或光碟)形式的说明书也可以接受,该说明书涉及本发明方法的各成分的用途(例如,治疗、预防心脏病或局部缺血/再灌注损伤和/或延缓其发作和/或进程)。包含在试剂盒中的说明书通常包括各成分及其给药于个体的信息。

附图说明

[0160] 图 1 描述了作为硝酰氧基供体的受试化合物的一氧化二氮顶空分析,与硝酰氧基供体 Angeli's 盐(AS)的一氧化二氮顶空分析进行了比较。一氧化二氮(N_2O)为硝酰氧基(HNO)二聚化的产物,因此可以作为化合物在实验条件下是否为硝酰氧基供体的指标。

具体实施方式

[0161] 下列实施例用于阐明本发明的各种实施方案,并非要以任何方式限定本发明的范围。

[0162] 实施例

[0163] 在下列实施例中,所有的 HPLC 分析均采用 CTC PAL HTS 自动进样器、Waters2487uv 检测器、Agilent G1312A 二元泵进行。下列方法和柱用于测定保留时间(TR):0-100% B[MeCN:H₂O:0.2% HCO₂H],2.5min 梯度洗脱,0.5min 保持,215nm,Atlantis dC182.1 $\times$ 50mm,5 μm 。

[0164] 所有的 NMR 均在 Bruker AVANCE400MHz 光谱仪上记录,于室温下、采用内部氘追踪(internal deuterium lock)进行。化学位移在较低的频率处以相对于四甲基硅烷(TMS)的百万份(ppm)报告。全文采用标准缩写(s:单峰;br.s:宽单峰;d:双峰;dd:双双峰;t:三重峰;q:四重峰;quin:五重峰;m:多重峰)。偶合常数以赫兹(Hz)报告。

[0165] 所有的微波反应均根据标准方法采用 CEM 探测系统进行。

[0166] 实施例 1. 根据流程 A 的通用合成方法制备化合物

[0167] 2- 溴 -N- 羟基 - 苯磺酰胺的制备详述如下,作为流程 A 中所述合成方法的代表性实例。

[0168] 于 0℃,向盐酸羟胺 (0.82g,0.012mol) 的水 (1.2ml) 溶液中滴加碳酸钾 (1.6g, 0.012mol) 的水 (1.8ml) 溶液,保持内部反应温度在 5℃ -15℃ 之间。将反应混合物搅拌 15 分钟,加入 THF (6ml) 和 MeOH (1.5ml)。分次加入 2- 溴苯磺酰氯 (1.51g,0.006mol),同时保持温度低于 15℃,将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱观察到磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液浓缩以除去任何挥发物,将水性悬浮液用乙醚萃取 (2×100ml)。有机部分经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩得到粗品 N- 羟基磺酰胺。经硅胶色谱纯化,采用己烷:乙醚 (1 : 1v : v) 洗脱得到母体化合物,为白色固体 (0.30g,20% 收率)。δ_H (400MHz, DMSO) 9.81-9.84 (1H, m), 9.78-9.81 (1H, m), 7.99 (1H, dd, 7.7, 1.8Hz), 7.86 (1H, dd, 7.6, 1.5Hz), 7.55-7.64 (2H, m); T_R = 1.44min。

[0169] 采用上述实验条件和适当的原料 (可以得自商业,或采用标准方法合成),制备下列化合物:

[0170]

系统命名	¹ -H NMR	T _R
2, 6- 二氯 -N- 羟基苯磺酰胺	δ _H (400MHz, DMSO) 9.92 (1H, d, 3.0Hz), 9.77 (1H, d, 2.9Hz), 7.59-7.69 (3H, m)	1.52
4- 溴 -N- 羟基苯磺酰胺	δ _H (400MHz, DMSO) 9.70-9.72 (1H, m), 9.67-9.69 (1H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m)	1.56
3- 溴 -N- 羟基苯磺酰胺	δ _H (400MHz, DMSO) 9.75 (1H, d, 8.1Hz), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, d, 8.1Hz), 7.95 (1H, t, 1.7Hz), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), 7.60 (1H, t, 7.9Hz)	1.57
2- 溴 -4- 氟 -N- 羟基苯磺酰胺	δ _H (400MHz, DMSO) 9.86 (1H, d, 2.7Hz), 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 8.04 (1H, dd, 8.9, 6.0Hz), 7.88 (1H, dd, 8.6, 2.4Hz), 7.52 (1H, td, 8.6, 2.4Hz)	1.52
2, 5- 二 - 三氟甲基 - N- 羟基苯磺酰胺	δ _H (400MHz, DMSO) 10.49 (1H, br. s.), 10.18 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.25-8.33 (2H, m)	1.88

[0171]

噻吩-2-N-羟基磺酰胺	δ_H (400 MHz, DMSO) 9.77 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.02 (1H, dd, 4.9, 1.2Hz), 7.65 (1H, d, 3.7Hz), 7.23 (1H, dd, 4.6, 3.9Hz)	0.99
4-溴-噻吩-3-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.84 (1H, d, 3.2Hz), 9.80-9.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, 5.1Hz), 7.30 (1H, d, 5.1Hz)	1.32
2-氯-4-氯-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.84 (1H, d, 2.9Hz), 9.80 (1H, d, 2.9Hz), 8.04 (1H, dd, 8.9, 6.0Hz), 7.73 (1H, dd, 8.8, 2.7Hz), 7.47 (1H, td, 8.5, 2.6Hz)	1.46
2,3-二氯-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 10.01 (1H, d, 2.7Hz), 9.87 (1H, d, 2.7Hz), 7.98 (1H, d, 7.8Hz), 7.97 (1H, s), 7.60 (1H, t, 8.1Hz)	1.63
2-氯-4-溴-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.90 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.01 (1H, d, 2.0Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m)	1.70
噻吩-3-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.60 (1H, d, 3.2Hz), 9.53 (1H, d, 3.2Hz), 8.24 (1H, dd, 2.8, 1.1Hz), 7.75 (1H, dd, 5.0, 3.1Hz), 7.36 (1H, dd, 5.1, 1.2Hz)	0.90
2-硝基-4-三氟甲基-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 10.46 (1H, d, 1.7Hz), 10.17 (1H, d, 2.3Hz), 8.60 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, d, 8.2Hz)	1.80
3,4,5-三氟-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.89 (1H, d, 3.0 Hz), 9.88 (1H, d, 3.0 Hz), 7.76 (2H, t, 6.7Hz)	1.58
2-碘-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.78 (1H, d, 2.8Hz), 9.72 (1H, d, 2.9Hz), 8.15 (1H, dd, 7.8, 0.9Hz), 7.96 (1H, dd, 8.0, 1.5Hz), 7.61 (1H,	1.50

[0172]

	dd, 15.4, 0.9Hz), 7.33 (1H, td, 7.6, 1.5Hz)	
4-苯基-5-三氟甲基-噻吩-3-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.70 (1H, s), 9.58 (1H, br. s.), 8.60 (1H, s), 7.37-7.44 (3H, m), 7.31-7.33 (2H, m)	2.00
1,3-二-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.88 (2H, br. s.), 9.81 (2H, s), 8.28 (1H, t, 1.7Hz), 8.14 (2H, dd, 7.8, 1.8Hz), 7.90 (1H, t, 7.9Hz)	1.03
2,5-二-氟-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.91 (2H, s), 7.77 (1H, tt, 8.5, 6.1Hz), 7.31 (2H, t, 8.9Hz)	1.18
N-羟基-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 10.12 (1H, d, 3.5Hz), 8.96 (1H, d, 3.5Hz), 8.25-8.27 (1H, m), 8.16-8.21 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 3.47 (3H, s)	1.31
2,4-二-溴-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.93 (1H, d, 2.9Hz), 9.84 (1H, d, 2.9Hz), 8.16 (1H, d, 1.5Hz), 7.88 (1H, s), 7.87 (1H, d, 1.7Hz)	1.76
2-氟-4-三氟甲基-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 10.13 (1H, d, 2.9Hz), 9.94 (1H, d, 2.7Hz), 8.15 (1H, d, 1.0Hz), 8.19 (1H, d, 8.3Hz), 7.99 (1H, dd, 8.4, 1.1Hz)	1.81
2,4,6-三-异丙基-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.34 (1H, d, 3.0Hz), 9.28 (1H, d, 2.9Hz), 7.24 (2H, s), 4.05-4.19 (2H, sept, 6.8Hz), 2.87-2.97 (1H, sept, 6.9Hz), 1.20 (18H, t, 6.9Hz)	2.30
3,5-二甲基-异噁唑-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.80 (1H, d, 3.2Hz), 9.64 (1H, d, 3.2Hz), 2.60 (3H, s), 2.34 (3H, s)	1.16

[0173]

2,4-二-氟-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400 MHz, DMSO) 9.81 (1H, d, 2.9Hz), 9.77 (1H, d, 2.9Hz), 7.88 (1H, td, 8.6, 6.4Hz), 7.56 (1H, ddd, 10.3, 9.4, 2.6Hz), 7.33 (1H, td, 7.7, 1.7Hz)	1.28
4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.92 (1H, d, 2.4Hz), 9.86 (1H, d, 2.7Hz)	1.79
喹啉-8-N-羟基苯磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.83 (1H, d, 3.7Hz), 9.21 (1H, d, 3.7Hz), 9.09 (1H, dd, 4.4, 1.7Hz), 8.60 (1H, dd, 8.3, 1.7Hz), 8.39 (1H, s), 8.39 (1H, dd, 16.4, 1.2Hz), 7.83 (1H, d, 7.8Hz), 7.76 (1H, dd, 8.4, 4.3Hz)	1.34
5-甲基-苯并[b]噻吩-2-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.90 (1H, d, 3.2Hz), 9.86 (1H, d, 3.1Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.39 (1H, dd, 8.6, 1.5Hz), 2.44 (3H, s)	1.81
苯并呋喃-2-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 10.25 (1H, d, 2.8Hz), 9.87 (1H, d, 2.8Hz), 7.84 (1H, d, 7.8Hz), 7.72 (1H, d, 0.8Hz), 7.75 (1H, d, 8.5Hz), 7.56 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.3Hz), 7.42 (1H, dd, 15.1, 0.6Hz)	1.58
1-甲基-1H-吡唑-3-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.61 (1H, d, 3.2Hz), 9.49 (1H, d, 1.0Hz), 7.89 (1H, d, 2.2Hz), 6.68 (1H, d, 2.2Hz), 3.94 (3H, s)	0.47
4-氟-萘-1-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.87 (1H, d, 2.9Hz), 9.64 (1H, d, 2.9Hz), 8.75 (1H, d, 8.3Hz), 8.19-8.25 (2H, m), 7.81 (2H, ddd, 12.0, 8.3, 1.2Hz), 7.56 (1H, dd, 10.0, 8.3Hz)	1.72
3-溴-噻吩-2-N-羟基磺酰胺	δ_H (400MHz, DMSO) 9.83-9.86 (1H, m), 9.81-9.83 (1H, m), 8.05 (1H, d, 5.1Hz), 7.30	1.32

[0174]

	(1H, d, 5.1Hz)	
丙烷-2-N-羟基磺酰胺	δ_{H} (400MHz, DMSO) 9.44 (1H, d, 2.2Hz), 9.24 (1H, s), 3.39-3.50 (1H, sept, 6.9Hz), 1.25 (6H, d, 6.9Hz)	
甲基-N-羟基磺酰胺	δ_{H} (400MHz, DMSO) 9.56 (1H, d, 3.4Hz), 9.03 (1H, d, 3.4Hz), 2.92 (3H, s)	
联苯基-2-N-羟基磺酰胺	δ_{H} (400MHz, DMSO) 9.63 (1H, br. s.), 9.51 (1H, s), 8.00 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.67 (1H, dd, 7.5, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, 7.7, 1.3Hz), 7.34-7.41 (6H, m)	1.74

[0175] 下列方法（包括对上述代表性反应方法的变通方法）用于制备下列化合物（1-10）：

[0176] 2-氟-N-羟基苯磺酰胺 (1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (d, 1H), 9.73 (d, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.44 (m, 2H); mp 127-129°C。

[0177] 2-氯-N-羟基苯磺酰胺 (2)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (m, 1H); mp 152-155°C (分解)。

[0178] 2-溴-N-羟基苯磺酰胺 (3)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H); mp 156-159°C (分解)。

[0179] 2-(三氟甲基)-N-羟基苯磺酰胺 (4)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (d, 1H), 9.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (t, 1H); mp 124-127°C (分解)。

[0180] 5-氯噻吩-2-磺基异羟肟酸 (5)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (bps, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30 (d, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 136.0, 135.5, 133.4, 127.9; mp 94-95°C (分解)。

[0181] 2,5-二氯噻吩-3-磺基异羟肟酸 (6)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 2H), 7.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 133.3, 131.7, 127.1, 126.0; mp 118-122°C (分解)。

[0182] 4-氟-N-羟基苯磺酰胺 (7)。NMR 先前已有报道。

[0183] 4-(三氟甲基)-N-羟基苯磺酰胺 (8)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, 1H), 9.80 (d, 1H), 8.05 (m, 4H); mp 117-121°C (分解)。

[0184] 4-氰基-N-羟基苯磺酰胺 (9)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (d, 1H), 9.81 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.00 (d, 2H); mp 151-155°C (分解)。

[0185] 4-硝基-N-羟基苯磺酰胺 (10)。NMR 先前已有报道。

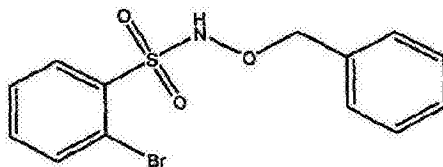
[0186] 将 60mmol (2eq.) 盐酸羟胺溶于 12mL 水, 将其在冰浴中冷却至 0°C。搅拌下滴加 60mmol (2eq.) 碳酸钾的 18mL 水溶液。将该溶液搅拌 15 分钟, 此时顺序加入 25mL 甲醇和 75mL 四氢呋喃。滴加 30mmol (1eq.) 磺酰氯的 10mL 四氢呋喃溶液, 将得到的溶液搅拌 2-3

小时温热至室温。减压蒸发挥发物,加入 100mL 水。将该水溶液采用 1N 盐酸水溶液酸化至 pH3,用乙醚萃取 (2×100mL)。有机层经硫酸镁干燥并蒸发,在所有情况下均可得到足够纯度的结晶固体 (25-50% 收率)。

[0187] 实施例 2. 根据流程 B 的通用合成方法制备化合物

[0188] N-苄基氧基-2-溴-苯磺酰胺的制备详述于下,作为流程 B 中所述的合成方法的有代表性的实例。

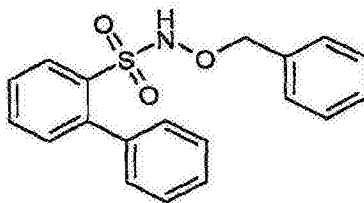
[0189]



[0190] 向 O-苄基盐酸羟胺 (3.75g, 23.48mmol) 的 MeOH (3ml) 和水 (3.6ml) 的悬浮液中加入碳酸钾 (3.24g, 23.48mmol) 的水 (3.6ml) 溶液,同时保持内部反应温度低于 10℃。将反应混合物搅拌 5 分钟,加入 THF (12ml) 和 2-溴苯磺酰氯 (3g, 11.74mmol)。将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱观察到磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液真空浓缩以除去任何挥发物,将水性悬浮液用乙醚萃取 (3×100ml)。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得到粗品目标化合物。将固体在庚烷中研磨进行纯化,随后过滤并再用庚烷洗涤固体,得到目标化合物,为白色固体 (3.62g, 90% 收率)。 δ_{H} (400MHz, DMSO) 10.83 (1H, s), 8.04 (1H, d, 1.7Hz), 8.02 (1H, d, 1.9Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 7.30-7.36 (5H, m), 4.87 (1H, s); $T_{\text{R}} = 2.15$ 。

[0191] 根据 N-苄基氧基-2-苯基-苯磺酰胺的详细合成方法,可以将 N-苄基氧基-2-溴-苯磺酰胺进一步衍生化。

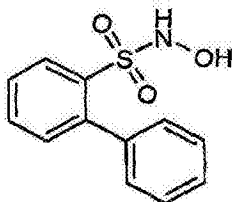
[0192]



[0193] 向微波瓶中顺序加入 N-苄基氧基-2-溴-苯磺酰胺 (0.2g, 0.58mmol)、苯硼酸 (0.11g, 0.88mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.05g, 0.06mmol)、THF (3ml), 然后加入碳酸钾的水溶液 (2N, 1.5ml)。将混合物在微波中于 130℃ 加热 15 分钟 (5 分钟微波升温时间, 功率 = 150W)。将反应混合物用乙酸乙酯 (20ml) 稀释, 有机层用水洗涤 (2×20ml)。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。然后粗品混合物经硅胶柱色谱纯化, 采用庚烷: 乙酸乙酯 (9 : 1v : v) 洗脱得到目标化合物, 为无色油状物 (0.12g, 60% 收率)。 δ_{H} (400MHz, DMSO) 10.61 (1H, s), 8.06 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.77 (1H, td, 7.3, 1.5Hz), 7.69 (1H, td, 7.5, 1.4Hz), 7.40-7.46 (9H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 4.82 (2H, s)。 $T_{\text{R}} = 1.74\text{min}$ 。

[0194] 如下面详述, N-苄基氧基-2-苯基-苯磺酰胺可以脱保护得到相应的 N-羟基磺酰胺:

[0195]

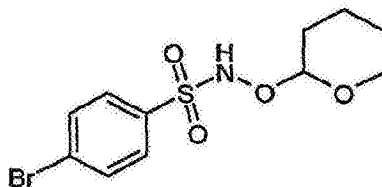


[0196] 向 N-苄基氧基-2-苯基-苯磺酰胺 (1.39g, 4.1mmol) 的 EtOH(20ml) 悬浮液中加入 10% 钯炭 (0.14g)。将反应混合物在氢气环境中、于室温、大气压下搅拌过夜。将反应混合物通过玻璃纤维滤纸过滤。将得到的滤液真空浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化, 用庚烷: 乙酸乙酯 (9 : 1 至 8 : 2v : v 梯度) 洗脱得到目标化合物, 为白色固体 (0.24g, 22% 收率)。 δ_{H} (400MHz, DMSO) 9.68 (1H, s), 9.57 (1H, s), 8.06 (1H, dd, 7.8, 1.2Hz), 7.74 (1H, td, 7.3, 1.5Hz), 7.67 (1H, td, 7.6, 1.3Hz), 7.40-7.46 (6H, m)。

[0197] 实施例 3. 根据流程 C 的通用合成方法制备化合物

[0198] 4-溴-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯磺酰胺的制备详述于下, 作为流程 B 中所述的合成方法的有代表性的实例。

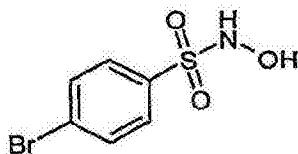
[0199]



[0200] 于 0℃, 向 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺 (1.83g, 15.65mmol) 的水 (1.6ml) 溶液中滴加碳酸钾 (1.1g, 7.83mmol) 的水 (2.4ml) 溶液, 同时保持内部反应温度低于 10℃。15 分钟后, 滴加 MeOH(2ml) 和 THF(8ml), 随后分次加入 4-溴苯磺酰氯 (2g, 7.83mmol)。将反应混合物于室温下搅拌直到薄层色谱观察到磺酰氯消耗完全。将得到的悬浮液浓缩以除去任何挥发物, 将水性悬浮液用乙醚萃取 (3×100ml)。有机部分经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到粗品目标化合物。经硅胶柱色谱纯化, 采用庚烷: 乙酸乙酯 (9 : 1-7 : 3v : v 梯度) 洗脱得到目标化合物, 为白色固体 (2.1g, 80% 收率)。 δ_{H} (400MHz, DMSO) 10.53 (1H, s), 7.86-7.90 (2H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 4.94 (1H, t, 2.93Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 1.59-1.68 (1H, m), 1.39-1.52 (5H, m); $T_{\text{R}} = 2.03\text{min}$ 。

[0201] 4-溴-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯磺酰胺可以进一步修饰为下述的联苯基-2-N-羟基磺酰胺:

[0202]



[0203] 向 4-溴-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯磺酰胺 (0.1g, 0.3mmol) 的 MeOH(2ml) 溶液中加入 MP-对甲苯磺酸树脂 (91mg, 荷量 3.3mmol/g)。将混合物于室温下搅拌直到 LC 观察到原料消耗完全。然后将树脂滤除, 用 MeOH 洗涤 (2×5ml)。将得到的滤液真空浓缩得到目标化合物, 为无色油状物 (0.08g, 100% 收率)。 δ_{H} (400MHz, DMSO) 9.70 (1H, d, 3.2Hz),

9.67 (1H, d, 3.4Hz), 7.84–7.88 (2H, m), 7.73–7.77 (2H, m); $T_R = 1.60\text{min}$ 。

[0204] 实施例 4. HNO 释放动力学

[0205] 化合物分解的速率可以通过 UV-Vis 光谱测定。

[0206] 实施例 1 中的化合物 1-4 和 6 的分解可以在 0.1M PBS 缓冲液中于 pH7.4 和 37°C 下通过 UV-Vis 光谱监测测定。光谱行为为等吸收 (isosbestic) 并且时间曲线与单指数吻合良好。与氩气饱和的溶液相比,在通气的溶液中分解速率增加,因为分解通路为氧依赖性的,对于母体 N-羟基苯磺酰胺 (PA) 而言,已经显示该通路能够释放 NO (Bonner, F. T.; Ko., Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514–2519)。实施例 1 的化合物 5、7–10 的分解动力学为非一级动力学,因此,只有近似半衰期被报道。下表中在一个单一格中具有两个数字的化合物显示了相同化合物的两个实验的结果。

[0207]

化合物	$t_{1/2}(\text{Ar}) (\text{min})$	$t_{1/2}(\text{air}) (\text{min})$	k_{O_2}/k_{Ar}
1	17.5 ; 18.0	2.67 ; 4.0	5.82
2	3.61 ; 4.0	1.75 ; 1.9	1.06
3	1.05 ; 2.1	0.68 ; 1.2	0.55
4	0.96 ; 1.2	0.55 ; 0.6	0.75
5	18.8	6.3	
6	9.17	2.60	2.52
7	72.1 ; 72.2	10.0 ; 10.0	
8	33.0 ; 33.0	7.0 ; 7.0	
9	17.8	4.0	
10	5.78 ; 19.2	3.3 ; 4.2	

[0208] 实施例 5. 通过 N_2O 的定量测定 HNO 的产生

[0209] 化合物的 HNO 产生可以通过 UV-Vis 光谱测定。

[0210] 通过 HNO 的二聚化和脱水产生一氧化二氮,这是 HNO 产生的最常见的标志 (Fukuto, J. M.; Bartberger, M. D.; Dutton, A. S.; Paolocci, N.; Wink, D. A.; Houk, K-N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790–801)。然而, HNO 也可以被氧部分淬灭,从而得到不能产生 N_2O 的产物 (参见 (a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267–284 和 (b) Scozzafava, A.; Supuran, C. T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677–3687)。采用 Angelis' s 盐 (AS) 作为基准,通过 GC 顶空分析测定实施例 1 化合物 2–4 的 N_2O 相对释放量。图 1 中列出的结果显示:在氩气和空气环境下,化合物 2–4 的 N_2O 释放量与 AS 的 N_2O 释放量相当。

[0211] 测定化合物在 pH 为 7.4 的 PBS 中于 37℃ 下提供硝酰氧基的能力。特别的是,对表 1-3 中的化合物和表 4 中的某些化合物进行实验,在 PBS 缓冲液中于 pH7.4、37℃ 测定其硝酰氧基提供能力。除了 2- 苯基 -N- 羟基苯磺酰胺外,其它实验化合物均能够产生可测定量的 N_2O ,显示了它们能够提供硝酰氧基的能力。可以对 2- 苯基 -N- 羟基苯磺酰胺进行再次实验以确定其是否为硝酰氧基供体。

[0212] 实施例 6. 采用体外模型测定本发明化合物治疗、预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或其进程的能力

[0213] a. 心血管疾病或病症

[0214] 心血管疾病的体外模型也可以用于测定本文中所述任何化合物治疗、预防个体心血管疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或其进程的能力。典型的心脏病体外模型描述于下。

[0215] 采用体外模型测定化合物的血管舒张性能。分离的大鼠胸主动脉环部分的等容紧张度 (isometric tension) 可以根据下列文献所述测定 :Crawford, J. H., Huang, J., Isbell, T. S., Shiva, S., Chacko, B. K., Schechter, A., Darley-Usmar, V. M., Kerby, J. D., Lang, J. D., Krauss, D., Ho, C., Gladwin, M. T., Patel, R. P., Blood 2006, 107, 566-575。将大鼠处死后,分离主动脉环部分,除净脂肪和粘连组织。然后将血管切成单个环部分 (2-3mm 的宽度),将其悬浮于组织浴中的肌张力-变位换能器。环部分于 37℃ 在含有下列成分 (mM) 的碳酸氢盐缓冲的 Krebs-Henseleit (K-H) 溶液中浸浴 :NaCl 118 ;KCl 4.6 ;NaHCO₃ 27.2 ;KH₂PO₄ 1.2 ;MgSO₄ 1.2 ;CaCl₂ 1.75 ;Na₂EDTA 0.03 ;和葡萄糖 11.1,并持续充入 21 % O₂/5 % CO₂/74 % N₂。所有的环部分均被动负载 2g,并在整个实验过程中保持此水平。在每次实验开始时,采用 KCl (70mM) 将消炎痛处理过的环部分去极化以测定血管的最大收缩能力。然后将该环充分洗涤并使其平衡。对于随后的实验,采用脱羟肾上腺素 (PE, 3×10^{-8} - 10^{-7} M) 使得血管产生次最大收缩 (50% 的 KCl 响应),也加入 L-NMMA (0.1mM) 以抑制 eNOS 和内源性 NO 的产生。当张力达到平台期后,向血管浴中逐渐加入硝酰氧基提供化合物,测定对张力的作用。

[0216] 体外模型也可以用于测定硝酰氧基提供化合物对心肌中发展张力 (developed force) 和细胞内钙的改变的作用。根据文献所述在正常或疾病大鼠 (即患有充血性心衰或肥大的大鼠) 小梁中测定发展张力和细胞内钙 (Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Circ Res. 1995 ;76 :1036-1048)。在这些实验中采用大鼠 (Sprague-Dawley, 250-300g)。通过腹内注射戊巴比妥 (100mg/kg) 将大鼠麻醉,通过中央胸骨切开术暴露心脏,快速切离,将其置于解剖盘中。将主动脉插管,采用解剖 Krebs-Henseleit (H-K) 溶液逆向灌注心脏 (~ 15mM/ 分钟),所述溶液采用 95 % O₂和 5 % CO₂进行平衡。解剖 K-H 溶液由下列成分 (mM) 组成 :NaCl 120, NaHCO₃ 20, KCl 5, MgCl 1.2, 葡萄糖 10, CaCl₂ 0.5 和 2,3- 丁二酮单肟 (BDM), pH 7.35-7.45, 室温 (21-22℃),。将心脏左心室的小梁解剖并安装在力感应器和自动臂之间,采用标准 K-H 溶液 (KCl, 5mM) 以 ~ 10ml/ 分钟速率浇注并以 0.5Hz 刺激。在解剖显微镜的目镜中采用刻度标线测定肌肉的尺寸 (×40, 分辨率约为 10 μm)。

[0217] 采用力传感器系统测定力,并以截面积中每平方毫米上的毫牛顿表示。通过激光衍射测定肌原纤维节的长度。静止状态的肌原纤维节的长度在整个实验过程中设定为 2.20-2.30 μm。

[0218] 根据先前研究所述的方法,采用 fura-2 的游离酸形式测定细胞内钙 (Gao 等,

1994 ;Backx 等,1995 ;Gao 等,1998)。将 Fura-2 钾盐通过离子渗透 (iontophoretically) 微量注射进一个细胞中,使其分布在全肌 (通过缝隙连接)。电极末端 ($\sim 0.2 \mu\text{m}$ 直径) 采用 fura-2 盐 (1mM) 填充,剩余电极用 150mM KCl 填充。成功地刺穿进没有接受刺激的肌肉的表面细胞后,将 5-10nA 的超极化电流持续通过约 15 分钟。通过 380 和 340nm 处激发测定 Fura-2 表面荧光。通过光电倍增管于 510nm 收集荧光。收集光电倍增管的输出并将其数字化。采用兰尼碱 (Ryanodine) ($1.0 \mu\text{M}$) 使其能够稳态激活。暴露于兰尼碱 15 分钟后,通过各种细胞外钙 (0.5-20mM) 以 10Hz 刺激肌肉从而快速诱导 ($\sim 4-8$ 秒) 不同水平的致强直作用。所有的实验均于室温下 ($20-22^{\circ}\text{C}$) 进行。

[0219] b. 与局部缺血 / 再灌注损伤有关的疾病或病症

[0220] 体外模型也可以用于测定本文中所述任何化合物治疗、预防个体与局部缺血 / 再灌注损伤有关的疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或其进程的能力。

[0221] 实施例 7. 采用体内和 / 或离体模型测定本发明化合物治疗、预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症和 / 或延缓期发作和 / 或进程的能力。

[0222] a. 心血管疾病或病症

[0223] 心血管疾病体内模型也可以用于测定本文中所述任何化合物治疗、预防个体心血管疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或其进程的能力。示例型动物心脏病模型描述于下。

[0224] 可以在对照 (正常) 犬中评价硝酰氧基供体化合物的体内心血管作用。本实验在成年 (25kg) 杂种 (雄性) 犬中进行,根据已有报道的方法,插入设备进行长期清醒状态血液动力学分析和血样采集 (Katori, T. ;Hoover, D. B. ;Ardell, J. L. ;Helm, R. H. ;Belardi, D. F. ;Tocchetti, C. G. ;Forfia, P. R. ;Kass, D. A. ;Paolocci, N. Circ. Res. 96(2) :2004)。左心室中的微量测压计转换器 (micromanometer transducer) 测定压力,而右心房和降主动脉导管测定流体压力和进行导管取样。心内超声测微计 (前后 (anteriorposterior), 中隔 - 侧面 (septal-lateral)) 测定短轴尺寸,在下腔静脉周围的气动封闭器有助于压力相关分析的预上样。将心外膜起搏电极置于右心房的右心室游离壁上,与永久起搏器连接以诱发快速起搏性心力衰竭。恢复 10 天后,评价动物的基线窦性心律和人工心房起搏 (120-160bpm)。测定包括清醒状态下心脏力学的血液动力学记录。

[0225] 将本发明化合物给药于健康对照犬,剂量为 $1-5 \mu\text{g/kg/分钟}$,从而获得心血管数据。

[0226] 本发明化合物改善患有心力衰竭的心脏的心脏血液动力学的证明:在基线条件下完成方案后,根据先前报道通过快速起搏 ($210\text{bpm} \times 3$ 周, $240\text{bpm} \times 1$ 周) 诱发充血性心衰 (Katori, T. ;Hoover, D. B. ;Ardell, J. L. ;Helm, R. H. ;Belardi, D. F. ;Tocchetti, C. G. ;Forfia, P. R. ;Kass, D. A. ;Paolocci, N. Circ. Res. 96(2) :2004)。简而言之,每周测定末端 - 舒张压和 $+dP/dt, \text{max}$ 监测心衰进程。当动物的 EDP 升高超过 $2 \times$ 并且 $dp/dt, \text{max} > 50\%$ 基线时,它们就可以用于充血性心衰研究。

[0227] 在对照和心力衰竭组中持续静脉输液 (2.5 或 $1.25 \mu\text{g/kg/分钟}$) 15 分钟后,分别测定实验化合物的值,两组中不存在或存在体积恢复。为了比较,在心力衰竭组中采用 AS 测定相同的血液动力学。

[0228] b. 与局部缺血 / 再灌注损伤有关的疾病或病症

[0229] 局部缺血 / 再灌注损伤的离体模型也可以用于测定本文中所述任何化合物治疗、

预防个体与局部缺血 / 再灌注损伤有关的疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或其进程的能力。示例型的局部缺血 / 再灌注损伤的离体模型描述于下。

[0230] 将雄性 Wistar 大鼠饲养在相同的笼子中,使其能够随意接触到水龙头的水和标准啮齿类动物食料。在接受肝素 (2,500U, i.m.) 处理后 10 分钟,每一个动物均采用 1g/kg 乌拉坦腹腔注射麻醉。打开胸腔,将心脏快速剥离,置于冰冷的缓冲溶液中并称重。将分离的大鼠心脏与灌注仪器相连,于 37℃ 采用氧合的缓冲溶液逆向 (retrogradely) 灌注。将该心脏根据下列文献描述与仪器连接:Rastaldo 等,“花生四烯酸的 P-450 代谢产物调节缓激肽 - 诱导的负性肌力作用 (P-450metabolite of arachidonic acid mediates bradykini-induced negative inotropic effect)”, Am. J. Physiol., 280 : H2823-H2832 (2001), 和 Paolucci 等“一氧化氮和过氧化亚硝酸盐供体的 cGMP- 非依赖性肌力作用:亚硝基化作用的潜作用 (cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and perocynitrite donors:potential role for nitrosylation)”, Am. J. Physiol., 279 : H1982-H1988 (2000)。使得流动保持稳定不变 (约 9mL/ 分钟 /g 湿重) 以达到典型的冠状动脉灌注压力 85-90mmHg。采用与主动脉插管相连的 50mL 注射器,通过两个灌注泵 (Terumo, Tokyo, Japan) 之一使得流速保持恒定比例 10%。通过开关控制药物的施使用,该开关在只含有缓冲液的注射器和含有药物 (硝酰氧基提供化合物) 的另一个泵的注射器之间转换,所述药物以 10 倍于心脏中的预期终浓度的浓度溶于介质中。左心室壁中的小孔使得心最小静脉 (thebesian) 能够流动排出,将聚氯乙烯气囊置于左心室中,使其与能够记录左心室压力 (LVP) 的电子压力计相连。心脏以 280-300bpm 进行电起搏并保持在控温容器中 (37℃)。冠状动脉灌注压力 (CPP) 和冠脉血流分别采用第二个电子压力计和电磁流速探针监测,两者均沿灌注线放置。左心室压力、冠脉血流和冠动脉灌注压力采用 TEAC R-71 记录仪记录,以 1000Hz 数字化,采用 DataQ-Instruments/CODAS 软件离线分析,采用该软件将收缩期 LVP 增加的最大流速值定量 (dP/dt_{max})。

[0231] 将心脏采用 Krebs-Henseleit 溶液灌注,所述溶液用 95% O₂和 5% CO₂充气并由下列成分组成:17.7mM 碳酸氢钠,127mM NaCl,5.1mM KCl,1.5mM CaCl₂,1.26mM MgCl₂,11mM D- 葡萄糖,补充有 5 μg/mL 利多卡因。

[0232] 实验化合物。在使用前将硝酰氧基供体在缓冲液中稀释。

[0233] 实验方案。将心脏稳定 30 分钟,记录基线参数。通常,在最初的 10 分钟内调整冠脉血流并保持其恒定。稳定 30 分钟后,将心脏随机分配到治疗组之一,使其经历 30 分钟的全面、无流动 (global, no-flow) 局部缺血处理,随后进行 30 分钟再灌注 (I/R)。在局部缺血阶段开始时停止心脏起搏,再灌注 30 分钟后重新启动。

[0234] 稳定后,将对照组中的心脏采用缓冲液再灌注 29 分钟。将处理过的心脏暴露于硝酰氧基供体 (例如,保持 1 μM 终浓度约 20 分钟,随后用缓冲液洗涤 10 分钟)。

[0235] 在所有的心脏中,在局部缺血发作时暂停起搏,再灌注后重新启动 3 分钟。对于分离的心脏,标本在一段时间内可能变质 (通常在再灌注 2-2.5 小时后),再流动持续时间限定为 30 分钟以便于尽可能减轻结晶体再灌注对心脏性能所产生的影响,它也与其它报道一致。

[0236] 心室功能评价。根据文献报道,为了获得最大发展 LVP,在稳定期间,将心室内气囊的大小调整为舒张期末 LVP 为 10mm Hg (Paolucci, 同上, 及 Hare 等,“百日咳毒素 - 敏感

性G蛋白影响大鼠心脏中一氧化氮合酶 III 活性和蛋白水平 (Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts)”, J. Clin. Invest, 101:1424-31 (1998)。持续监测 I/R 方案诱发的发展 LVP、 $dP/dt_{\max}$ 和舒张期末值的改变。在局部缺血期末和局部缺血疾病前期之间的舒张期末 LVP (EDLVP) 之间的差异可以用作挛缩进展程度的指标。再灌注期间发展 LVP 和 $dP/dt_{\max}$ 的最大恢复可以与各个局部缺血前值进行比较。

[0237] 心肌损伤的评价。酶的释放是严重心肌损伤的指标,所述损伤可能会发展为不可逆的细胞损伤。采用通过肺动脉插入右心室的导管吸取冠状动脉流出样品 (2mL)。样品在局部缺血前采集,然后于再灌注后 3、6、10、20 和 30 分钟后再采集。根据先前报道测定 LDH 释放: Bergmeyer & Bernt, “酶分析方法 (Methods of Enzymatic Analysis)”, Verlag Chemie (1974)。数据以整个回流期间的累积值表示。

[0238] 为了证实通过 LDH 释放测定的与心肌损伤相关的数据的相关性,在盲态下评价梗塞区域。在该过程的末期 (30 分钟再灌注后),将所有的心脏自再灌注仪器上快速移除,将 LV 切割为 2-3mm 圆周薄片。根据下列文献所述的方法,在 0.1% 的硝基四氮唑蓝的磷酸盐缓冲液中,于 37°C 温育 15 分钟 (Ma 等,“一氧化氮和硝酰氧基对局部缺血后心肌损伤的相反作用 (Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury)”, Proc. Natl. Acad. Sci, 96:14617-14622 (1999)), 未染色的坏死组织自染色的活组织分离。将活组织和坏死组织的区域由不了解心脏来源的独立观察员仔细分离。然后测定坏死组织和非坏死组织的重量,坏死组织的质量以总左心室质量的百分比表示。

[0239] 数据可以采用统计学方法处理,例如 ANOVA,随后通过 Bonferroni 校正用于 post hoc t 检验。

[0240] 实施例 8. 采用人类临床试验测定本发明联合治疗方法用于治疗、预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或进程的性能。

[0241] 如果需要,本文中所述的任何化合物均可以在人类中进行试验以测定化合物用于治疗、预防对硝酰氧基治疗响应的疾病或病症和 / 或延缓其发作和 / 或进程的性能。标准方法可以用于这些临床实验。在一个示例性方法中,在标准方案中,采集患有此类疾病或病症 (例如充血性心衰) 的患者采用本发明化合物进行 I 期研究的耐受性、药代动力学和药效学数据。然后采用标准方法,进行 II 期、双盲随机对照试验测定所述化合物的疗效。

[0242] 尽管为了更好地理解本发明,前面通过说明和实施例对本发明进行了详细地描述,但是,对本领域技术人员而言显而易见的是,可以对其进行某些较小的改变和修改。所以,前述描述和实施例不应被理解为是为了限制本发明的范围。

[0243] 本文中公开的所有的文献、出版物、专利和专利申请以其全部内容引入本文作为参考。

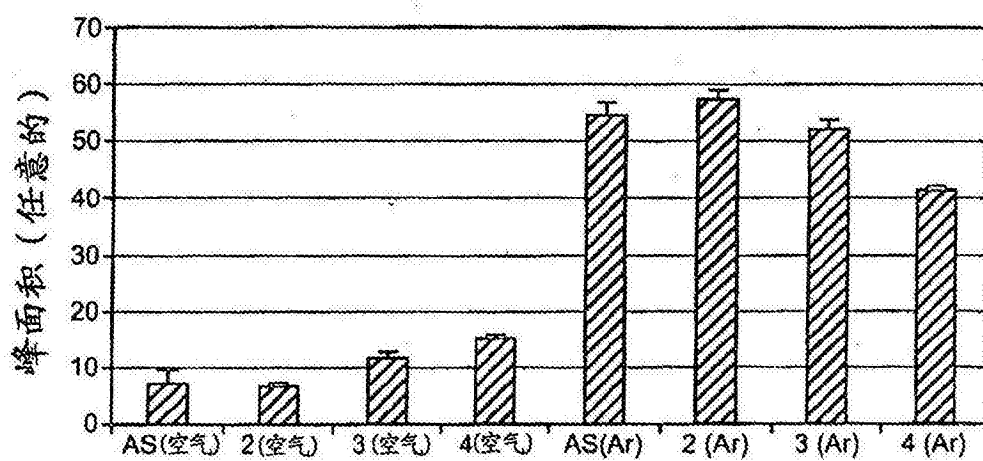


图 1