



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112384214 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(21) 申请号 201980045881.X

(22) 申请日 2019.07.09

(30) 优先权数据

62/696,887 2018.07.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/068448 2019.07.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/011804 EN 2020.01.16

(71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

(72) 发明人 J·胡贝尔 J·M·厄尔特

R·施特赖歇尔

(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.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

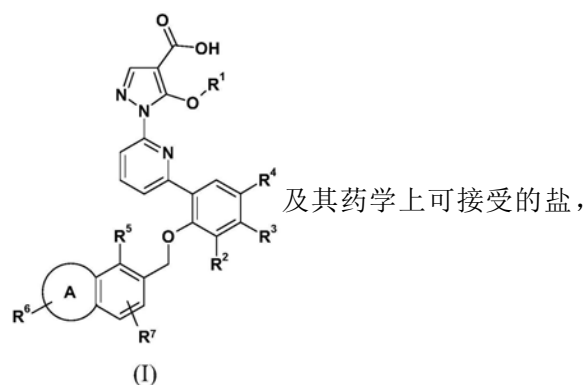
权利要求书7页 说明书45页

(54) 发明名称

作为可溶性鸟苷酸环化酶激活剂的烷氧基吡唑

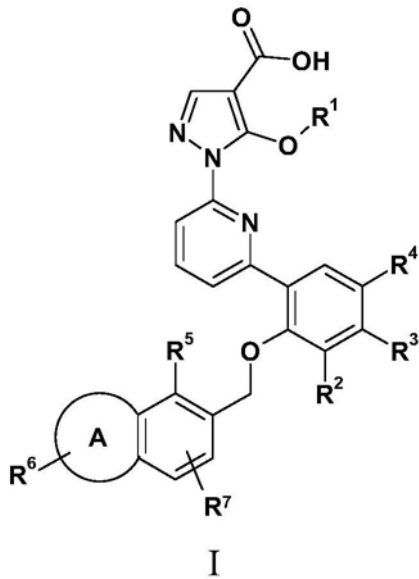
(57) 摘要

本发明涉及用于治疗可通过sGC激活或增强而减轻的疾病或障碍的式(I)的化合物



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>如本文所定义,所述疾病或障碍选自慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和门静脉高压。

1. 一种治疗可通过sGC激活或增强而减轻的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用药学有效量的式I的化合物



其中:

A是含有一个氮和任选的一个氧的5-7元饱和杂环基,其中所述杂环基的一个碳任选地被选自C<sub>1-3</sub>烷基和氧代基的一个或两个基团取代;

R<sup>1</sup>是任选地被甲氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>选自H、F、-CH<sub>3</sub>和-OMe;

R<sup>5</sup>选自H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-OMe;

R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH、氧代基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代;

R<sup>7</sup>不存在或选自-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-CN;

n是0、1或2

或其盐,

其中所述疾病或障碍选自慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和门静脉高压。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病或障碍是NASH。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中:

A是含有一个氮的5-7元饱和杂环基,其中所述杂环基的一个碳任选地被一个或两个C<sub>1-3</sub>烷基取代;

R<sup>1</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基;

R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>选自H和F;

R<sup>5</sup>选自H、Cl和-CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的基团取代;

R<sup>7</sup>是H;

并且

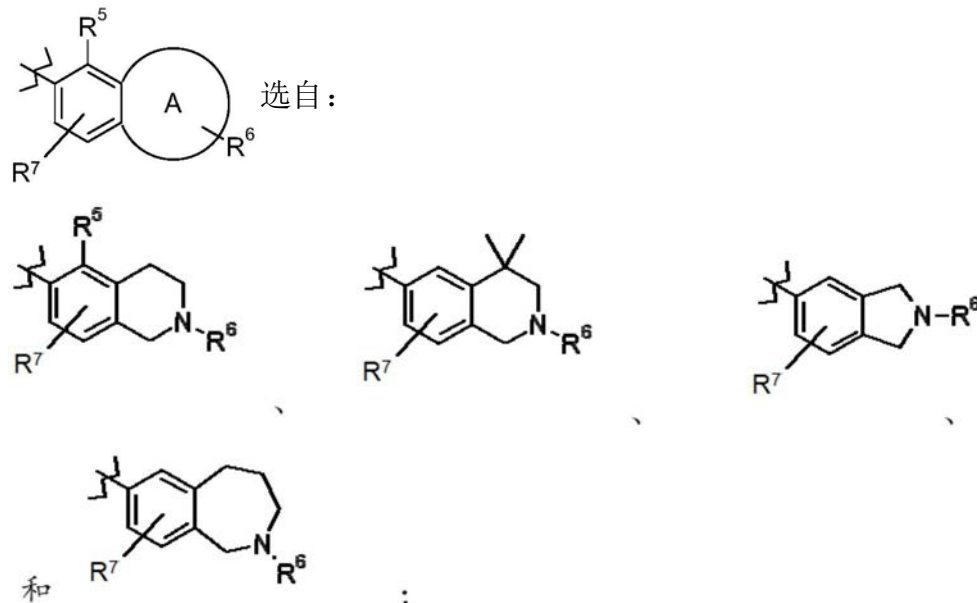
n是0、1或2;

或其盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中:

R<sup>1</sup>是甲基、乙基或异丙基;并且

基团



或其盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中:

R<sup>2</sup>选自-CH<sub>3</sub>、F、Cl和-CF<sub>3</sub>;并且

R<sup>6</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的基团取代;

或其盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>中提及的每个杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环-[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基、1-氧杂螺[4.5]癸基和吡咯烷-2-酮;

R<sup>6</sup>中提及的每个杂芳基选自咪唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和4,5,6,7-四氢苯并噻唑基;

并且R<sup>6</sup>中提及的每个芳基是苯基;

或其盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中:

$R^6$ 是 $-(CH_2)_n$ 杂环基, 其中所述杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基和1-氧杂螺[4.5]癸基;

或其盐。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中:

$R^2$ 是 $-CH_3$ ;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是H或 $-CH_3$ ;

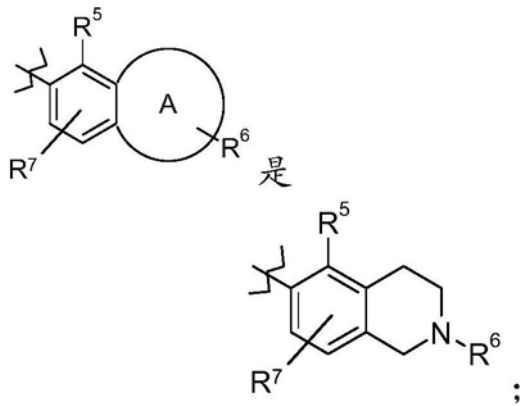
$R^5$ 是H或 $-CH_3$ ;

$R^7$ 位于 $R^5$ 的对位并且是H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ;

或其盐。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中:

基团



或其盐。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中:

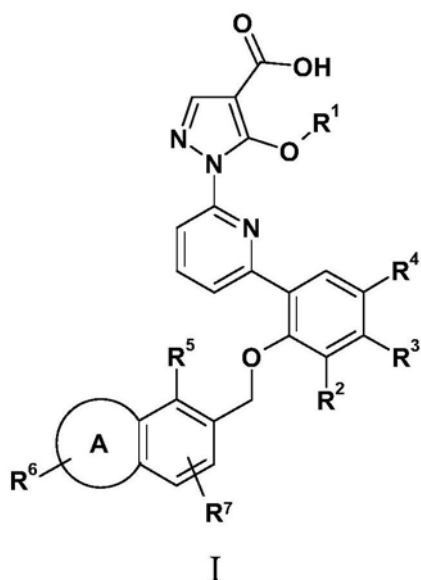
$R^3$ 是H; 并且

$R^4$ 是H;

或其盐。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述化合物选自表1中的化合物1至258及其药学上可接受的盐。

12. 式I的化合物或其药学上可接受的盐用于制备对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝病、肝硬化或门静脉高压进行治疗、预防或延缓进展的药物的用途



其中：

A是含有一个氮和任选的一个氧的5-7元饱和杂环基，其中所述杂环基的一个碳任选地被选自C<sub>1-3</sub>烷基和氧代基的一个或两个基团取代；

R<sup>1</sup>是任选地被甲氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>；

R<sup>4</sup>选自H、F、-CH<sub>3</sub>和-OMe；

R<sup>5</sup>选自H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-OMe；

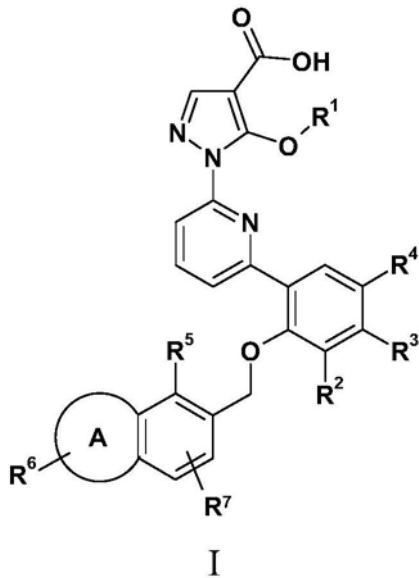
R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH、氧代基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代；

R<sup>7</sup>不存在或选自-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-CN；

n是0、1或2。

13. 根据权利要求12所述的用途，其中待治疗、预防或延缓进展的疾病是NASH。

14. 式I的化合物



其中：

A是含有一个氮和任选的一个氧的5-7元饱和杂环基，其中所述杂环基的一个碳任选地被选自C<sub>1-3</sub>烷基和氧代基的一个或两个基团取代；

R<sup>1</sup>是任选地被甲氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>；

R<sup>4</sup>选自H、F、-CH<sub>3</sub>和-OMe；

R<sup>5</sup>选自H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-OMe；

R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH、氧代基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代；

R<sup>7</sup>不存在或选自-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-CN；

n是0、1或2，

或其药学上可接受的盐，用于对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝病、肝硬化或门静脉高压进行治疗、预防或延缓进展。

15. 根据权利要求14所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐，其中在式(I)中：

A是含有一个氮的5-7元饱和杂环基，其中所述杂环基的一个碳任选地被一个或两个C<sub>1-3</sub>烷基取代；

R<sup>1</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>；

R<sup>4</sup>选自H和F；

R<sup>5</sup>选自H、Cl和-CH<sub>3</sub>；

R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的基团取代；

R<sup>7</sup>是H；

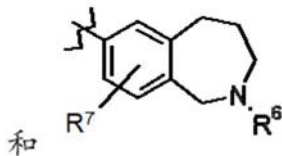
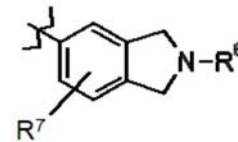
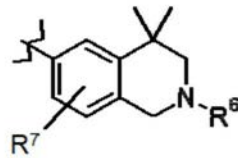
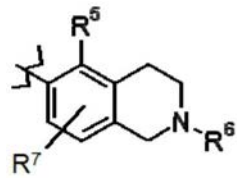
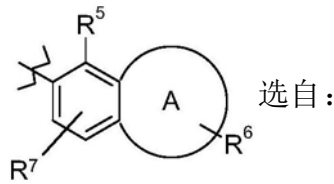
并且

n是0、1或2。

16. 根据权利要求14或15所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐，其中在式(I)中：

R<sup>1</sup>是甲基、乙基或异丙基；并且

基团



17. 根据权利要求14至16中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐，其中在式(I)中：

R<sup>2</sup>选自-CH<sub>3</sub>、F、Cl和-CF<sub>3</sub>；并且

R<sup>6</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的基团取代。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐，其中在式(I)中：

R<sup>6</sup>中提及的每个杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基、1-氧杂螺[4.5]癸基和吡咯烷-2-酮；

R<sup>6</sup>中提及的每个杂芳基选自咪唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和4,5,6,7-四氢苯并噻唑基；

并且R<sup>6</sup>中提及的每个芳基是苯基。

19. 根据权利要求14至18中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐，其中在式(I)中：

$R^6$ 是 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中所述杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基和1-氧杂螺[4.5]癸基。

20. 根据权利要求14至19中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中在式(I)中:

$R^2$ 是 $-CH_3$ ;

$R^3$ 是H;

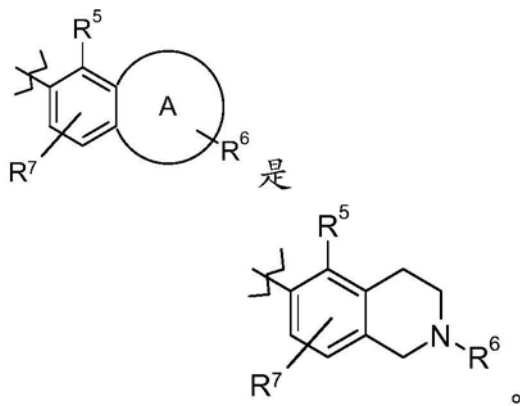
$R^4$ 是H或 $-CH_3$ ;

$R^5$ 是H或 $-CH_3$ ;

$R^7$ 位于 $R^5$ 的对位并且是H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

21. 根据权利要求14至20中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中在式(I)中:

基团



22. 根据权利要求14至21中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中在式(I)中:

$R^3$ 是H;并且

$R^4$ 是H。

23. 根据权利要求14所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物选自表1中的化合物1至258或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求14至23中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中待治疗、预防或延缓进展的疾病是NASH。

## 作为可溶性鸟苷酸环化酶激活剂的烷氧基吡唑

### 技术领域

[0001] 本发明涉及杂环化合物,所述杂环化合物可用作可溶性鸟苷酸环化酶激活剂并因此可用于治疗由降低或减少的可溶性鸟苷酸环化酶活性介导或维持的各种疾病,如慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化、门静脉高压和相关障碍。

### 背景技术

[0002] 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)是一氧化氮(NO)的受体,发现于许多细胞类型的细胞质中。在人类中,功能性sGC是由 $\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ 亚基与具有血红素辅基的 $\beta 1$ 亚基组合而构成的异二聚体。在非病理生理条件下,与sGC的血红素结合的NO激活所述酶,以催化鸟苷-5'-三磷酸(GTP)转化为环鸟苷一磷酸(cGMP)。cGMP是第二信使,它通过调节cGMP依赖性蛋白激酶(PKG)同工型、磷酸二酯酶和cGMP门控离子通道发挥作用。这个过程中,已展现sGC可调节许多与疾病相关的途径,所述疾病包括动脉高压、肺动脉高压、动脉粥样硬化、心力衰竭、肝硬化、肾纤维化和勃起功能障碍(O.Evgenov等人,Nature Reviews,2006,5,755-768和Y.Wang-Rosenke等人,Curr.Med.Chem.,2008,15,1396-1406)。

[0003] 在正常条件下,sGC中的铁以亚铁态存在,能够与NO和一氧化碳(CO)结合。然而,在各种疾病中可能发生的氧化应激条件下,已发表的报告表明血红素铁被氧化成三价铁态,所述三价铁态不能被NO或CO激活。据推测,NO不能通过具有氧化血红素铁的sGC发出信号,这促成疾病进程。最近,已经描述了两种新型化合物类别,它们以血红素依赖性(sGC刺激剂)和血红素非依赖性(sGC激活剂)方式加强sGC活性。sGC刺激剂的活性与NO协同作用以增加cGMP的产生,而sGC激活剂仅与NO起加性作用以增加cGMP的水平(O.Evgenov等人,Nature Reviews,2006,5,755-768)。sGC的刺激剂和激活剂二者均已在动物疾病模型中展现出益处。sGC的激活剂提供了能够优先靶向疾病型非功能形式的酶的优势。sGC激活剂包括BAY 58-2667(辛那昔夸)(J-P Stasch等人,Brit J.Pharmacol.,2002,136,773-783)和HMR-1766(阿他昔夸)(U.Schindler等人,2006,Mol.Pharmacol.,69,1260-1268)。

[0004] NO在维持正常的细胞和组织功能中具有重要作用。然而,在许多步骤中,NO途径中的足够信号传导可能受到破坏。降低水平的一氧化氮合酶(NOS)、NOS活性、NO生物利用度、sGC水平和sGC活性可损害NO信号传导。sGC激活剂具有绕过由所有这些损害所产生的功能障碍的潜力。由于sGC激活发生在NO合成或NO可用的下游,因此这些缺陷不会影响sGC激活剂的活性。如上所述,其中功能被血红素铁氧化破坏的sGC活性将通过sGC激活剂来校正。因此,sGC激活剂具有在由NO途径中的信号传导缺陷引起的许多疾病中提供益处的潜力。

[0005] 有证据表明,sGC激活可用于预防组织纤维化,包括肺、肝、皮肤和肾脏的纤维化。上皮-间质转化(EMT)和成纤维细胞向成肌纤维细胞的转化的过程被认为促成组织纤维化。当辛那昔夸或BAY 41-2272与西地那非组合时,肺成纤维细胞向成肌纤维细胞的转化受到抑制(T.Dunkern等人,Eur.J.Pharm.,2007,572,12-22)。NO能够抑制肺泡上皮细胞的EMT(S.Vyas-Read等人,Am.J.Physiol.Lung Cell Mol.Physiol.,2007,293,1212-1221),表明sGC激活参与此过程。还已显示NO抑制肾小球TGF $\beta$ 信号传导(E.Dreieicher等人,

J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20, 1963-1974), 这表明sGC激活可能能够抑制肾小球硬化。在肝纤维化的猪血清模型和四氯化碳模型中, sGC激活剂(BAY 60-2260)可有效抑制纤维化(A. Knorr等人, Arzneimittel-Forschung, 2008, 58, 71-80), 这表明增加sGC活性可用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在博来霉素诱导的皮肤纤维化和Tsk-1小鼠皮肤纤维化模型中, sGC刺激剂BAY 41-2272能够抑制皮肤增厚和成肌纤维细胞分化(C. Beyer等人., Ann. Rheum. Dis., 2012, 71, 1019-1026), 因此表明激活sGC可用于治疗系统性硬化病。

[0006] 在药理学上, 可以使用包含sGC刺激剂和sGC激活剂的sGC调节剂来增加sGC活性。sGC刺激剂与含有血红素的sGC结合并独立于血红素起作用, 而sGC激活剂优先与氧化的sGC结合并独立于血红素起作用(Sandner和Stasch, 2017)。sGC刺激的两种机制都导致在低内源NO和低cGMP环境中cGMP的明显升高。利奥西呱(BAY 63-2521, **Adempas®**)是第一个成功地从动物实验转变到患者以治疗肺动脉高压的sGC调节剂(刺激剂)。

[0007] 由于cGMP升高与抗纤维化、抗增殖和抗炎作用相关, 因此sGC调节剂可在纤维化障碍中具有超越血管舒张的治疗潜力(Sandner和Stasch, 2017)。两项实验研究中研究了sGC激活剂BAY 60-2770在实验性肝硬化中的作用: Knorr等人首次证明BAY 60-2770在CC14-纤维化和猪血清诱导的肝损伤的大鼠模型中展现出抗纤维化作用(Knorr等人, 2008)。Xie等人在硫代乙酰胺大鼠模型中证实了这些发现, 并且还在BAY 60-2770治疗后观察到窦状隙结构的改善(Xie等人, 2012)。在肝纤维化的胆管结扎(BDL)大鼠模型中, 用sGC刺激剂BAY 41-2272进行的治疗导致门静脉压和肝纤维化(通过羟脯氨酸含量和天狼星红染色测量)的显著降低(Nowatzky等人, 2011)。

[0008] 门静脉高压(PHT)是肝硬化的主要并发症之一, 其定义为门静脉压升高至高于10mmHg, 并引起各种并发症, 如食管静脉曲张、脾肿大、肝性脑病和腹水(Garcia-Tsao, 2006)。在大多数情况下, 门静脉高压患者显示出由于肝硬化造成的肝内阻力增强, 以及通过高动力内脏系统的门静脉血流增加(Fiorucci等, 2004)。

[0009] 非选择性β受体阻滞剂(减少入肝血流; Reiberger等人, 2017)和硝酸盐(由于全身性副作用, 现今很少使用; Villanueva等人, 2001)是用于PHT的唯一可用药物治疗。然而, 用于门静脉高压的理想药物应通过降低肝内阻力来降低门静脉压, 并且如果可能的话, 通过减轻或预防肝纤维化来维持正常肝功能(Bosch等人, 2001)。

[0010] 肝硬化中的肝内血管阻力由结构异常(即纤维化、血管重塑)和功能异常(即窦状隙血管收缩、内皮功能障碍; Fernandez, 2015)共同决定。内皮功能障碍和窦状隙血管收缩由炎症、氧化应激以及血管舒张剂与血管收缩剂的失衡驱动。一氧化氮(NO)代表最重要的生物血管舒张剂, 而在肝硬化肝中, NO的产生和对NO的反应均严重失调(Wiest&Groszmann, 2002)。NO下游信号传导靶标可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)通过催化从GTP到cGMP的反应来介导血管舒张(Zhao等人, 1999)。酶活性主要受感测NO的血红素/Fe(II)基团的调节(Capece等人, 2015)。

[0011] 以上研究为患有慢性肝病、NASH和肝硬化门静脉高压的患者使用sGC激活剂提供了证据。

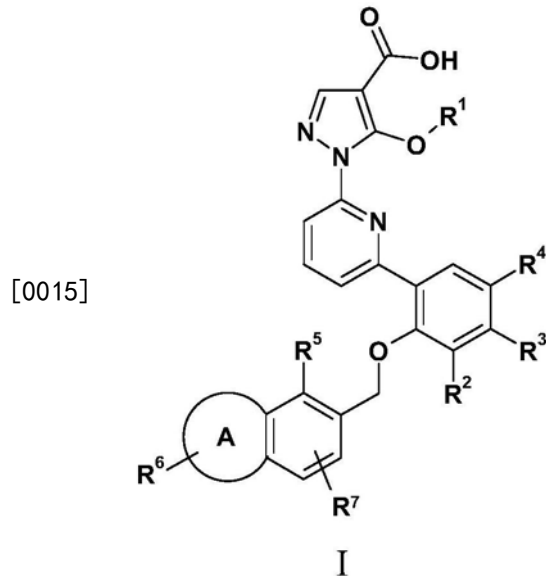
## 发明内容

[0012] 本发明提供了使用激活或增强sGC的式(I)的化合物治疗可通过sGC激活或增强而

减轻的疾病和障碍的方法。

[0013] 本发明的化合物可以通过W0 2014/039434中描述的方法和实施例制备。

[0014] 在第一实施方案中,本发明涉及治疗可通过sGC激活或增强而减轻的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用药学有效量的式I的化合物



[0016] 其中:

[0017] A是含有一个氮和任选的一个氧的5-7元饱和杂环基,其中所述杂环基的一个碳任选地被选自C<sub>1-3</sub>烷基和氧代基的一个或两个基团取代;

[0018] R<sup>1</sup>是任选地被甲氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0019] R<sup>2</sup>选自H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>烷基、-CN、-OMe和-CF<sub>3</sub>;

[0020] R<sup>3</sup>选自H和-CH<sub>3</sub>;

[0021] R<sup>4</sup>选自H、F、-CH<sub>3</sub>和-OMe;

[0022] R<sup>5</sup>选自H、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-OMe;

[0023] R<sup>6</sup>与A上的氮键合并且选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>杂芳基任选地被一至四个独立地选自C<sub>1-3</sub>烷基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-OH、氧代基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、和-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代;

[0024] R<sup>7</sup>不存在或选自-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、F和-CN;

[0025] n是0、1或2

[0026] 或其盐,

[0027] 其中所述疾病或障碍选自慢性肝病、NASH、肝硬化和门静脉高压。

[0028] 在第二实施方案(实施方案二)中,本发明涉及实施方案1的方法,其中所述疾病或障碍是NASH。

[0029] 在第三实施方案(实施方案三)中,本发明涉及实施方案一或二中任一项的方法,其中:

[0030] A是含有一个氮的5-7元饱和杂环基,其中所述杂环基的一个碳任选地被一个或两个C<sub>1-3</sub>烷基取代;

[0031] R<sup>1</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基;

[0032]  $R^2$ 选自H、F、Cl、 $C_{1-3}$ 烷基、-CN、-OMe和- $CF_3$ ;

[0033]  $R^3$ 选自H和- $CH_3$ ;

[0034]  $R^4$ 选自H和F;

[0035]  $R^5$ 选自H、Cl和- $CH_3$ ;

[0036]  $R^6$ 与A上的氮键合并且选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、- $(CH_2)_n C_{3-6}$ 环烷基、-C(O) $C_{1-6}$ 烷基、- $(CH_2)_n$ 杂环基、- $(CH_2)_n$ 芳基和- $(CH_2)_n$ 杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、- $(CH_2)_n$ 杂环基、- $(CH_2)_n$ 环烷基、- $(CH_2)_n$ 芳基和- $(CH_2)_n$ 杂芳基任选地被一至四个独立地选自 $C_{1-3}$ 烷基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷氧基、- $CF_3$ 、-OH和- $SO_2CH_3$ 的基团取代;

[0037]  $R^7$ 是H;

[0038] 并且

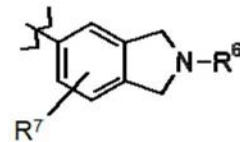
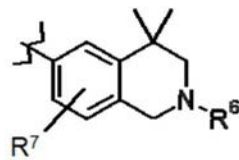
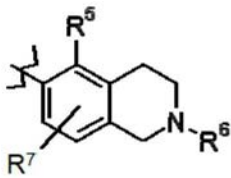
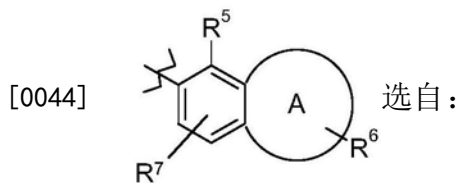
[0039] n是0、1或2;

[0040] 或其盐。

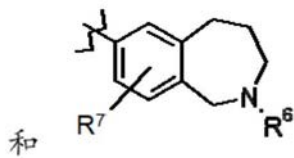
[0041] 在第四实施方案(实施方案四)中,本发明涉及实施方案一至三中任一项的方法,其中:

[0042]  $R^1$ 是甲基、乙基或异丙基;并且

[0043] 基团



[0045]



[0046] 或其盐。

[0047] 在第五实施方案(实施方案五)中,本发明涉及实施方案一至四中任一项的方法,其中:

[0048]  $R^2$ 选自- $CH_3$ 、F、Cl和- $CF_3$ ;并且

[0049]  $R^6$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、- $(CH_2)_n C_{3-6}$ 环烷基、-C(O) $C_{1-6}$ 烷基和- $(CH_2)_n$ 杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、- $(CH_2)_n$ 环烷基和- $(CH_2)_n$ 杂环基任选地被一至四个独立地选自 $C_{1-3}$ 烷基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷氧基、- $CF_3$ 、-OH和- $SO_2CH_3$ 的基团取代;

[0050] 或其盐。

[0051] 在第六实施方案(实施方案六)中,本发明涉及实施方案一至五中任一项的方法,其中在 $R^6$ 中提及的每个杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环

[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基、1-氧杂螺[4.5]癸基和吡咯烷-2-酮;

[0052]  $R^6$ 中提及的每个杂芳基选自咪唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和4,5,6,7-四氢苯并噻唑基;

[0053] 并且 $R^6$ 中提及的每个芳基是苯基;

[0054] 或其盐。

[0055] 在第七实施方案(实施方案七)中,本发明涉及实施方案一至六中任一项的方法,其中:

[0056]  $R^6$ 是 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中所述杂环基选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧杂双环[3.2.0]庚基、[1,4]二噁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基和1-氧杂螺[4.5]癸基;

[0057] 或其盐。

[0058] 在第八实施方案(实施方案八)中,本发明涉及实施方案一至七中任一项的方法,其中:

[0059]  $R^2$ 是 $-CH_3$ ;

[0060]  $R^3$ 是H;

[0061]  $R^4$ 是H或 $-CH_3$ ;

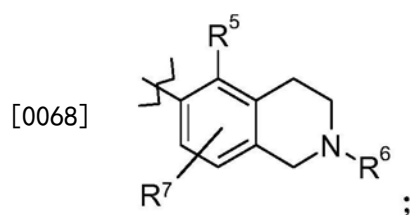
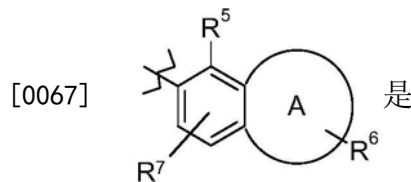
[0062]  $R^5$ 是H或 $-CH_3$ ;

[0063]  $R^7$ 位于 $R^5$ 的对位并且是H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ;

[0064] 或其盐。

[0065] 在第九实施方案(实施方案九)中,本发明涉及实施方案一至八中任一项的方法,其中:

[0066] 基团



[0069] 或其盐。

[0070] 在第十实施方案(实施方案十)中,本发明涉及实施方案一至九中任一项的方法,其中:

[0071]  $R^3$ 是H;并且

[0072]  $R^4$ 是H;

[0073] 或其盐。

**具体实施方式**

[0074] 如上所讨论,本发明涉及使用式 (I) 的化合物治疗可通过sGC激活或增强而减轻的疾病和障碍的方法(“本发明的方法”或“发明”)。

[0075] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述实施方案 (I) 的方法,其中式 (I) 的化合物选自表1中的任何一种化合物及其药学上可接受的盐。

[0076] 表1

[0077]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
-----------	----	-----------	----

[0078]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

[0079]

[0080]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

[0081]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

[0082]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
33		34	
35		336	
37		38	
39		40	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[0083]

[0084]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

[0085]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

[0086]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

[0087]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

[0088]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

[0089]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

[0090]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

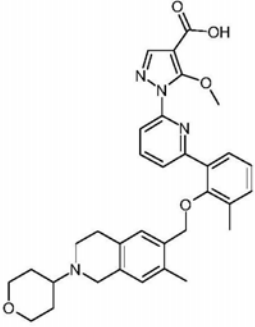
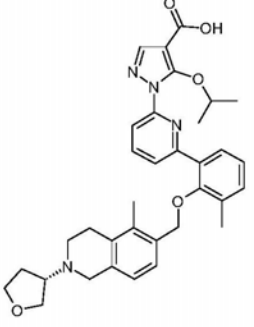
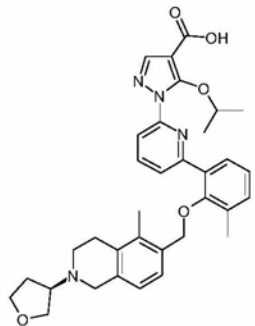
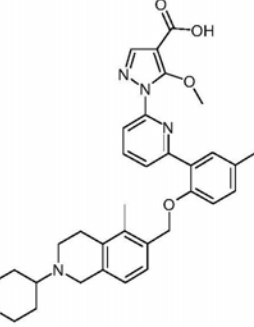
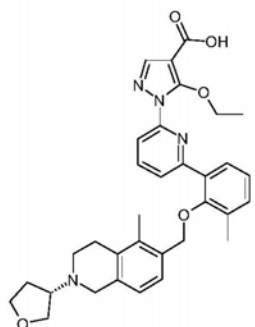
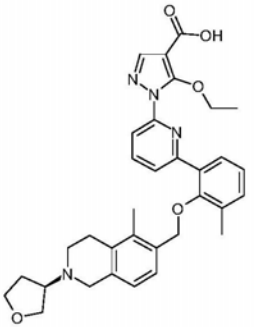
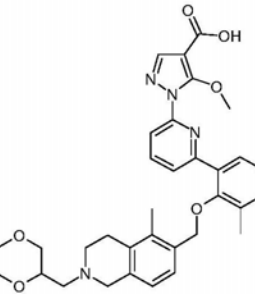
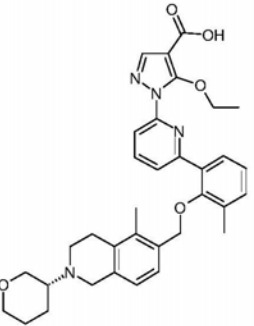
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

[0091]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

[0092]

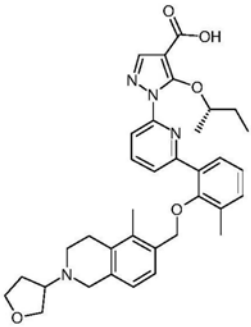
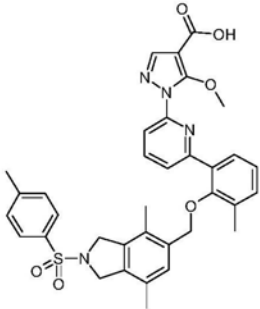
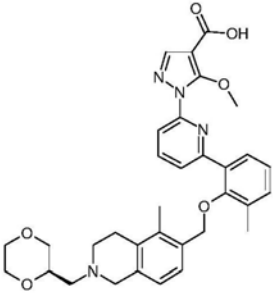
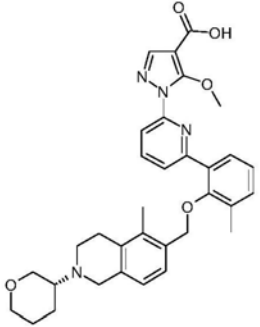
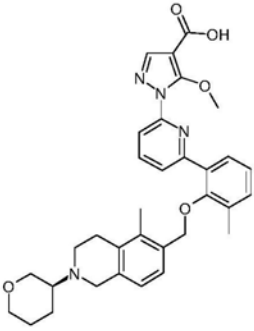
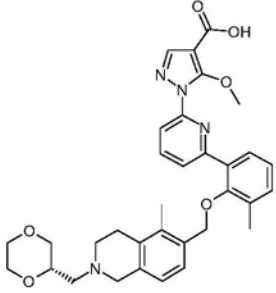
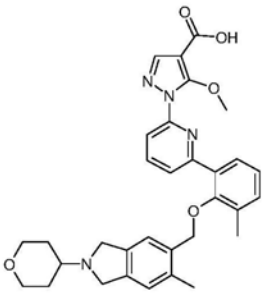
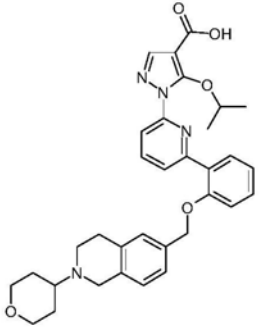
[0093]

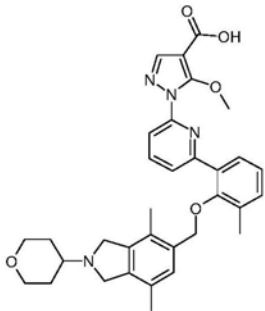
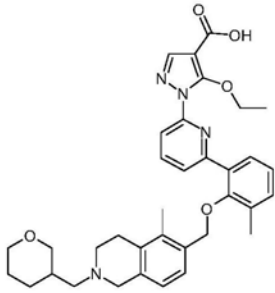
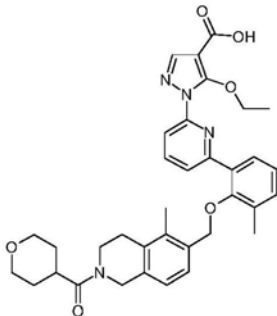
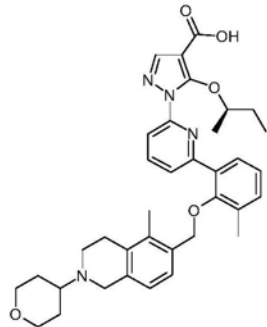
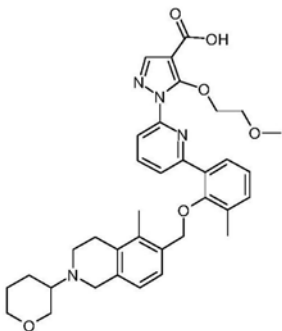
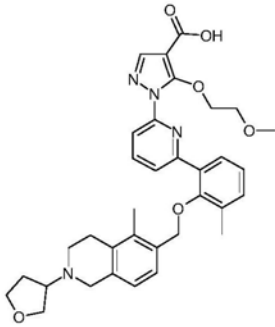
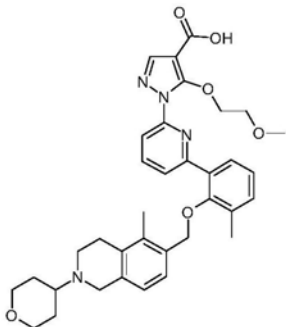
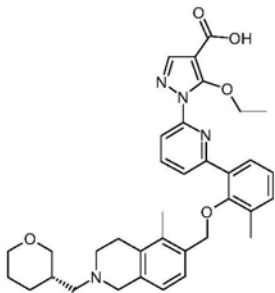
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

[0094]

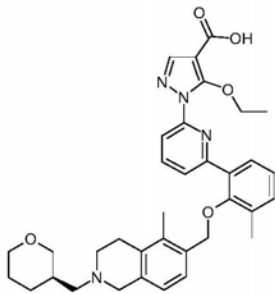
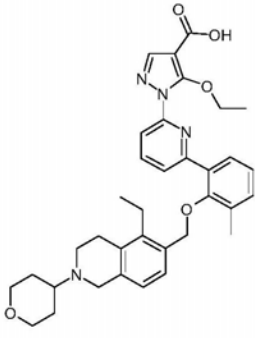
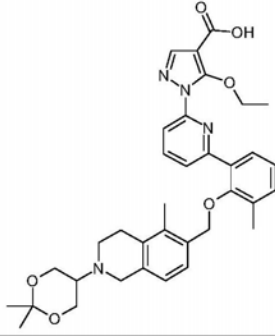
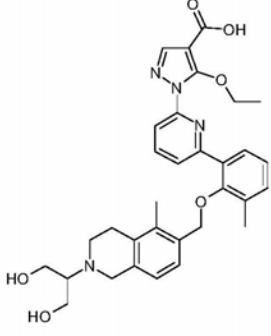
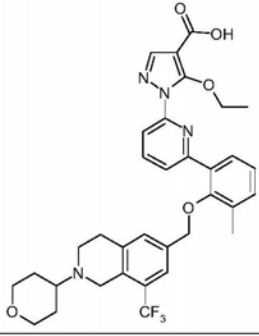
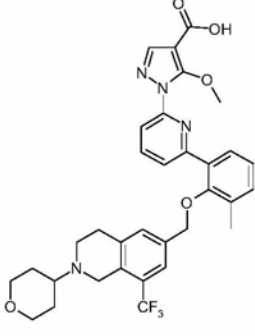
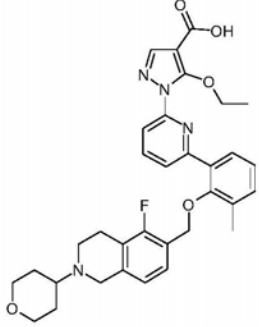
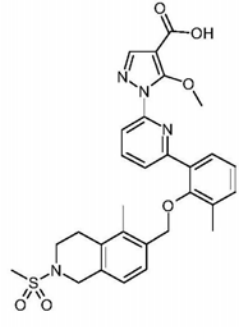
[0095]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

[0096]

[0097]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

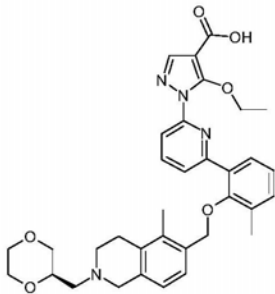
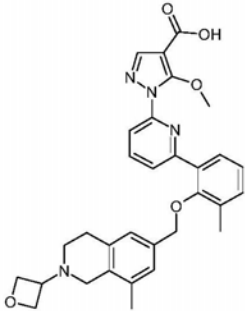
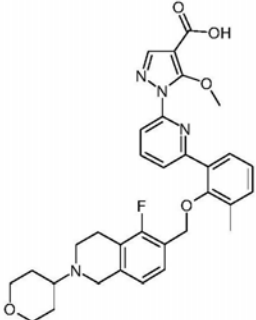
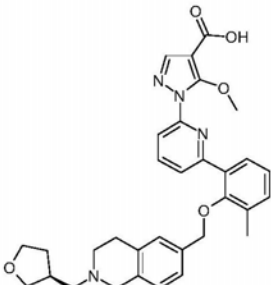
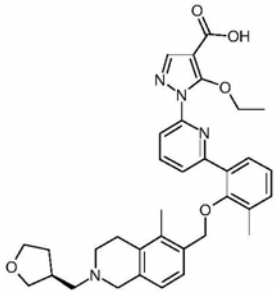
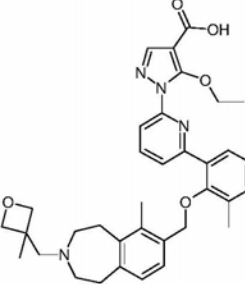
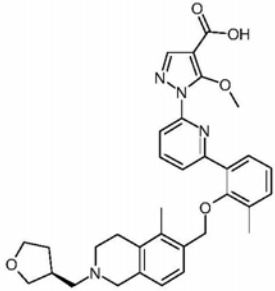
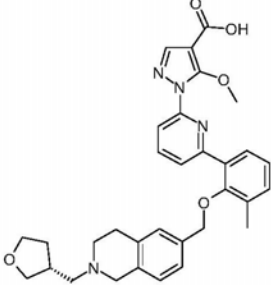
[0098]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

[0099]

[0100]

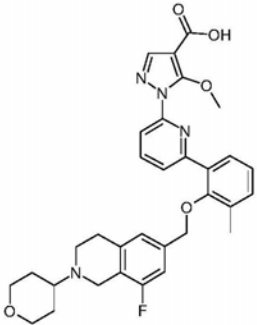
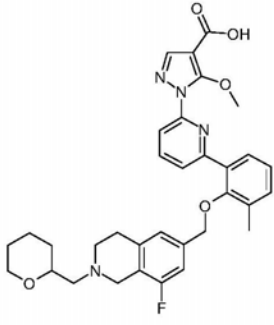
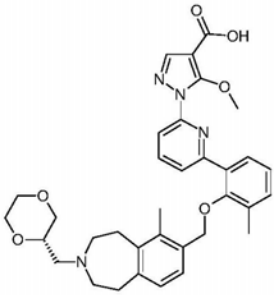
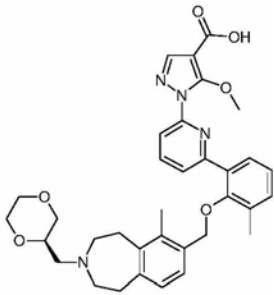
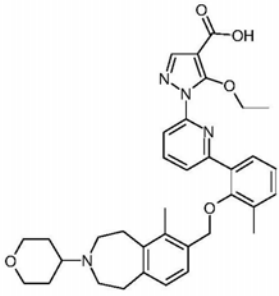
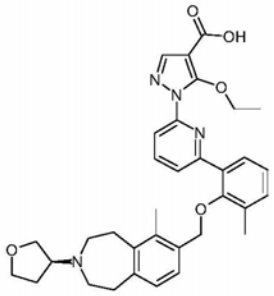
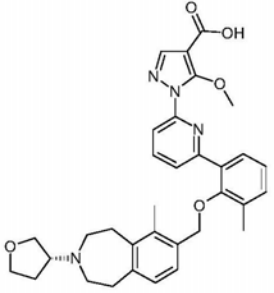
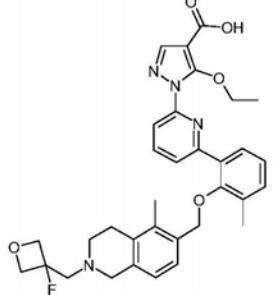
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

[0101]

[0102]

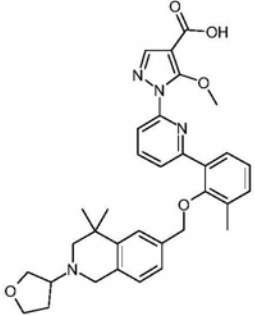
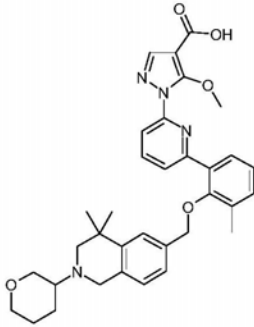
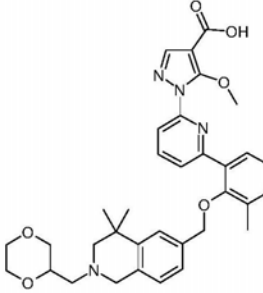
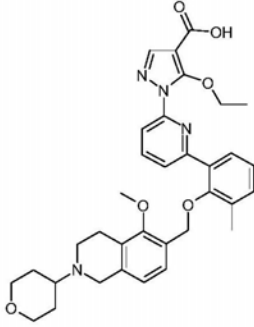
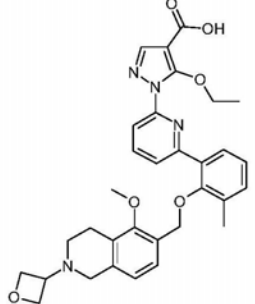
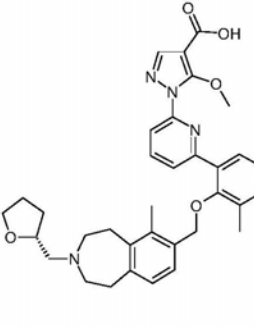
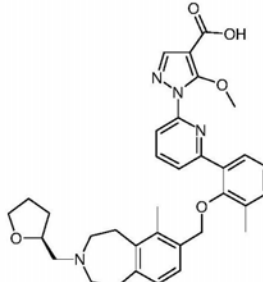
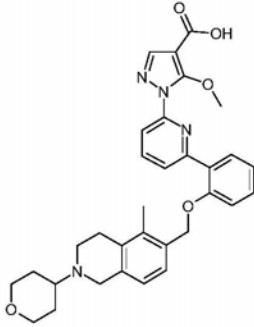
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

[0103]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

[0104]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

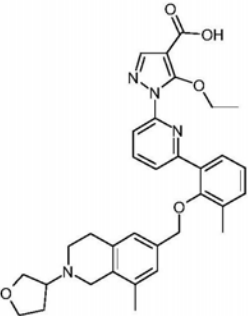
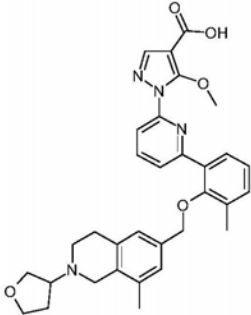
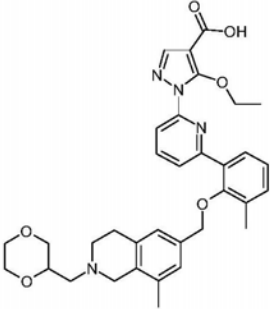
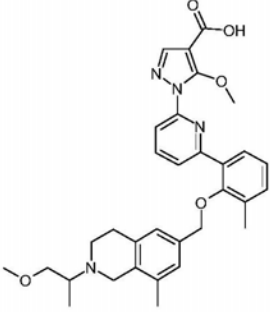
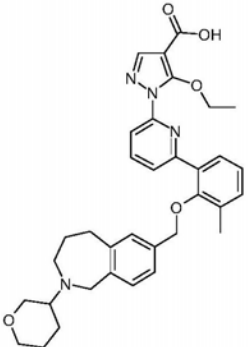
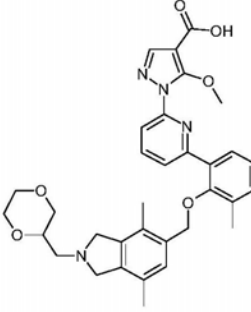
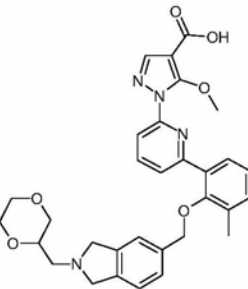
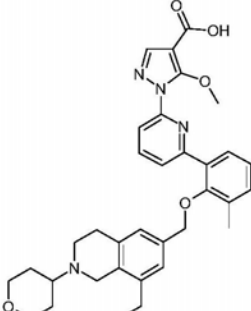
[0105]

[0106]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

[0107]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

[0108]

[0109]

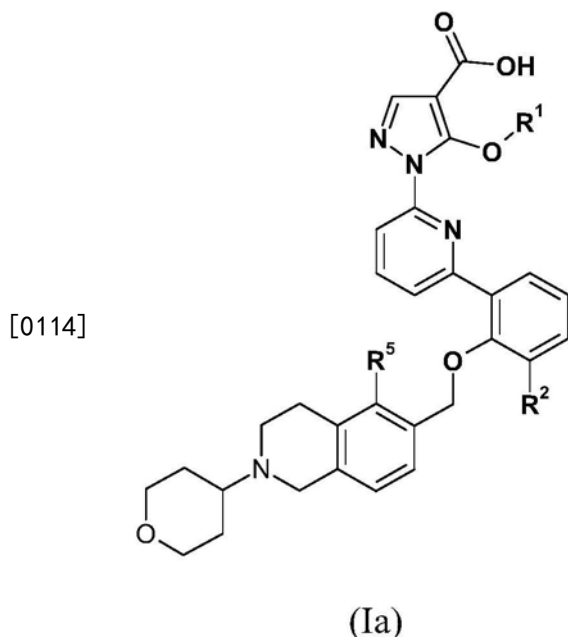
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
[0110] 257		258	

[0111] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述实施方案(I)的方法,其中式(I)的化合物选自化合物编号1、2、3、4、5、7、8、9、12、15、16、18、21、27、28、30、31、35、36、39、41、42、44、45、46、47、48、57、59、62、68、77、78、79、80、82、83、84、85、86、88、92、93、和94及其药学上可接受的盐。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述实施方案(I)的方法,其中式(I)的化合物选自化合物编号95、97、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、136、137、139、140、141、142、145、146、152、153、154、155、157、158、159、161、162、163、164、165、166、167、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、184、185、186、187、188、189、191、193、194、195、196、197、198、199、201、202、203、204、205、206、207、208、210、211、212、213、214、215、216、220、222、223、224、225、227、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257及其药学上可接受的盐。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗可通过sGC激活或增强而减轻的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用药学有效量的式(Ia)的化合物



[0115] 或其药学上可接受的盐,其中

[0116]  $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基;

[0117]  $R^2$ 是 $C_{1-3}$ 烷基;并且

[0118]  $R^5$ 选自F、Cl、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ ,

[0119] 其中所述疾病或障碍选自慢性肝病、NASH、肝硬化和门静脉高压。

[0120] 在另一个实施方案中,本发明涉及以上刚刚描述的实施方案,其中式(Ia)的化合物选自化合物编号18、27、84、114、133、134、136、148、154、165和167及其药学上可接受的盐。

[0121] 除非明确指出,否则贯穿整个说明书和所附权利要求,给出的化学式或名称应包括互变异构体和所有立体异构体、光学异构体和几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体以及处于不同比例的单独的对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、或任何前述形式的混合物,其中存在这样的异构体和对映异构体,以及盐,包括其药学上可接受的盐和其溶剂化物,如例如水合物,包括游离化合物的溶剂化物或化合物的盐的溶剂化物。

[0122] 式(I)的化合物中的一些可以以多于一种互变异构形式存在。本发明包括使用所有此类互变异构体的方法。

[0123] 本发明包括式(I)的化合物的药学上可接受的衍生物。“药学上可接受的衍生物”是指任何药学上可接受的盐或酯,或任何其他化合物,其在施用至患者后能够提供(直接或间接)可用于本发明的化合物或所述化合物的药理学活性代谢物或药理学活性残余物。药理学活性代谢物应理解为意指本发明的任何化合物,所述化合物可通过酶或化学方式进行代谢。这包括,例如,式(I)的羟基化或氧化衍生化合物。

[0124] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的例子包括但不限于如胺等碱性残基的矿物酸盐或有机酸盐;如羧酸等酸性残基的碱盐或有机盐等。例如,此类盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物/氢溴酸盐、乙二胺四乙酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物/盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙烷二磺酸盐、依托酸盐乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、羟乙磺酸盐、己基间苯二酚酸盐、羟胺、羟马来酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、泛酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、磺酰胺、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘、铵、苜星、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺和普鲁卡因。另外的药学上可接受的盐可以与来自像铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等金属的阳离子形成。(还参见Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 等人, J.Pharm.Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0125] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过在水中或有机稀释剂(如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中使这些化合物的游离酸或碱形式与足够数量的适当碱或酸反应来制备。

[0126] 除上述那些之外的其他酸的盐(其例如可用于纯化或分离本发明的化合物(例如三氟乙酸盐))也构成本发明的一部分。

[0127] 此外,在本发明范围内还有式(I)的化合物的前药的用途。前药包括那些经过简单的化学转化而被修饰以产生本发明化合物的化合物。简单的化学转化包括水解、氧化和还原。具体地说,当向患者施用前药时,前药可以转化为上述公开的化合物,从而赋予所需的药理作用。

[0128] 本发明的化合物只是那些被认为是“化学稳定”的化合物,如本领域技术人员所理解的。例如,具有“悬挂化合价(dangling valency)”或“负碳离子”的化合物不是本文公开的本发明方法所设想的化合物。

[0129] 对于本申请中上文所公开的所有化合物,如果命名法与结构相冲突,则应理解化合物是由结构定义的。

[0130] 除非另有说明,否则本说明书中使用的所有术语应以其在本领域已知的普通含义理解。例如,“C<sub>1-4</sub>烷基”是含有1-4个碳的饱和脂肪烃单价基团,如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基或叔丁基;“C<sub>1-4</sub>烷氧基”是具有末端氧的C<sub>1-4</sub>烷基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。所有烷基、烯基和炔基在结构上可能的情况下应被理解为支链或非支链、环化或非环化,除非另有规定。其他更具体的定义如下:

[0131] 术语“C<sub>1-n</sub>-烷基”(其中n是从2至n的整数)单独地或与另一个基团组合地表示一个无环的、饱和的、支链的或线性的具有1至n个C原子的烃基。例如,术语“C<sub>1-5</sub>-烷基”涵盖基团H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-和H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-。

[0132] 术语“C<sub>1-n</sub>-亚烷基”(其中n是整数1至n)单独地或与另一个基团组合地表示无环的、直链的或支链的包含1至n个碳原子的二价烷基。例如术语C<sub>1-4</sub>-亚烷基包括-(CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-、-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>))-、-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-、-(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-、-(CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-和-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-。

[0133] 术语“C<sub>3-n</sub>-环烷基”(其中n为4至n的整数)单独地或与另一个基团组合地表示具有3至n个C原子的环状、饱和、非支链烃基。例如,术语C<sub>3-7</sub>-环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0134] 如本文所用的术语“杂原子”应理解为意指碳以外的原子,如O、N、S和P。

[0135] 在所有烷基或碳链中,一个或多个碳原子可任选地被杂原子O、S或N替代,应理解,如果N不被取代,则它是NH,也应理解,杂原子可以替代末端碳原子或支链或非支链碳链内的内部碳原子。这些基团可以如本文上文所述被如氧代基的基团取代,从而得到如但不限于以下的定义:烷氧基羰基、酰基、酰胺和硫氧代。

[0136] 如本文所用的术语“芳基”,单独地或与另一个基团组合地表示含有6个碳原子的碳环芳香族单环基团,所述碳环芳香族单环基团可以进一步与第二个5元或6元的碳环基团

(其可以是芳香族的、饱和的或不饱和的)融合。芳基包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基、蒽基、菲基、四氢萘基和二氢萘基。

[0137] 术语“杂芳基”是指芳香族5至6元单环杂芳基或芳香族7至11元杂芳基双环,其中这些环中的至少一个是芳香族环,其中杂芳基环含有1-4个杂原子如N、O和S。5至6元单环杂芳基环的非限制性例子包括咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基和嘌呤基。7至11元杂芳基双环杂芳基环的非限制性例子包括苯并咪唑基、喹啉基、二氢-2H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、吲唑基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基和苯并噻唑基。

[0138] 术语“杂环基”意指稳定的非芳香族4-8元单环杂环基团,或稳定的非芳香族6至11元融合双环、桥接双环或螺环杂环基团。5至11元杂环由碳原子以及一个或多个优选一个至四个选自氮、氧和硫的杂原子组成。杂环可以是饱和的或部分不饱和的。非芳香族4-8元单环杂环基团的非限制性例子包括四氢咪唑基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基和氮杂卓基。非芳香族6至11元融合双环基团的非限制性例子包括八氢吲哚基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并苯硫基。非芳香族6至11元桥接双环基团的非限制性例子包括2-氮杂二环[2.2.1]庚基、3-氮杂二环[3.1.0]己基和3-氮杂二环[3.2.1]辛基。非芳香族6至11元螺环杂环基团的非限制性例子包括7-氮杂-螺[3,3]庚基、7-螺[3,4]辛基和7-氮杂-螺[3,4]辛基。术语“杂环基”旨在包括所有可能的异构体形式。

[0139] 如本说明书中使用的术语“卤素”应理解为意指溴、氯、氟或碘。定义“卤化的”、“部分或完全卤化的”;部分或全部氟化的;“被一个或多个卤素原子取代的”包括例如一个或多个碳原子上的单、二或三卤代衍生物。对于烷基,非限制性例子是-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>等。

[0140] 本文所述的每个烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基、或其类似物,应理解为任选地被部分或完全卤化。

[0141] 如本文所用,“氮”或N和“硫”或S包括氮和硫的任何氧化形式以及任何碱性氮的季铵盐形式。例如,对于-S-C<sub>1-6</sub>烷基,除非另有规定,否则应理解为包括-S(O)-C<sub>1-6</sub>烷基和-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基,同样,当Ra是苯基并且m是0、1或2时,-S-Ra可以表示为苯基-S(O)<sub>m</sub>-。

[0142] 治疗使用的方法

[0143] 本文公开的化合物有效地激活可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性鸟苷酸环化酶的激活或增强是用于预防和治疗某些疾病和障碍的有吸引力的手段。

[0144] 根据此方面的一个实施方案,本发明涉及一种在有需要的患者中对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)进行治疗、预防、延缓进展的方法,其特征在于,向患者施用如上文和下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0145] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以用于治疗伴有纤维化例如F1至F4的NASH。

[0146] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗伴有或不伴有临床显著门静脉高压的肝硬化。

[0147] 在另一个实施方案中,本发明涉及对患有伴有临床显著门静脉高压(CSPH)的代偿性NASH肝硬化的患者的治疗。门静脉压是肝门静脉的血压,通常在5-10mmHg之间。门静脉高

压升高称为门静脉高压,并有许多后遗症,如腹水和肝性脑病。在本发明的一个实施方案中,CSPH定义为肝静脉压梯度(HVPG)  $\geq 10\text{mm/Hg}$ 。因此,本发明的另一个实施方案涉及对患有伴有静脉压梯度(HVPG)  $\geq 10\text{mm/Hg}$ 的代偿性NASH肝硬化的患者的治疗。

[0148] 在另一个实施方案中,本发明涉及在肝硬化患者中对门静脉高压的治疗,其中肝硬化是由于任何病因引起的(全因肝硬化)。病因包括但不限于NASH、酒精性肝病(ALD)、丙型肝炎、乙型肝炎、慢性原发性胆汁性肝病(原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化)。

[0149] 根据另一方面,本发明涉及一种在有需要的患者中治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH,  $\text{NAS} \geq 4$ ),特别是伴有肝纤维化的NASH,例如伴有肝纤维化2期和3期的NASH的方法,其特征在于,向患者施用包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐作为活性药物成分(API)的药物组合物,优选根据本发明的药物组合物。

[0150] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明化合物用于制备对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)进行治疗、预防或延缓进展的药物的用途。

[0151] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)进行治疗、预防或延缓进展的本发明化合物。

[0152] 可以通过改变特别是降低肝脏炎症和/或肝功能的相关生物标记物(例如ALT(丙氨酸转氨酶)、AST(天冬氨酸转氨酶)、AP(碱性磷酸酶)、 $\gamma$ -GT( $\gamma$ -谷氨酰胺转移酶)、CK-18(细胞角蛋白18)片段或HVPG(肝静脉压梯度))来观察向患有NASH和/或肝纤维化的患者施用所述药物组合物的效果。

[0153] 此外,可以通过改善例如脂肪变性、纤维化、肝僵硬或健康相关生活质量的程度或阶段来观察向患有NASH和/或肝纤维化的患者施用所述药物组合物的效果。

[0154] 这些障碍在人中已经被很好地表征,而在其他哺乳动物中也以相似的病因存在,并且可以通过本发明的药物组合物治疗。

[0155] 对于治疗用途,可以将本发明的化合物以任何常规方式通过任何常规药物剂型的药物组合物施用。常规剂型通常包括适合于所选特定剂型的药学上可接受的载体。施用的途径包括但不限于静脉内、肌内、皮下、滑膜内、输注、舌下、透皮、口服、局部、或吸入。优选的施用方式是口服和静脉内。

[0156] 每日一次口服施用的本发明化合物的优选剂量是0.1至100mg;或1至25mg;或1至10mg;或2至5mg。在另一个实施方案中,每日一次口服施用的API的优选剂量选自1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、和10mg。

[0157] 可以将本发明的化合物单独或与佐剂(包括其他活性成分)组合施用,所述佐剂在某些实施方案中增强抑制剂的稳定性,促进含有它们的药物组合物的施用,提供增加的溶解或分散,增加抑制活性,提供辅助治疗等。

[0158] 如上所述,本发明化合物的剂型可包括本领域普通技术人员已知的并且适合于剂型的药学上可接受的载体和佐剂。这些载体和佐剂包括例如离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白、缓冲物质、水、盐或电解质以及纤维素基物质。优选的剂型包括片剂、胶囊、囊片、液体、溶液、悬浮液、乳剂、锭剂、糖浆、可重构的粉末、颗粒剂、栓剂和透皮贴剂。制备这种剂型的方法是已知的(参见例如H.C. Ansel和N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版, Lea and Febiger(1990))。本领域普

通技术人员可从适用于特定患者的可用方法和技术中选择本发明化合物的剂量水平和要求。在一些实施方案中,70kg患者的剂量水平范围为约1-1000mg/剂量。虽然一个剂量/天可能是足够的,但每天最多可给5个剂量。对于口服剂量,可能需要高达2000mg/天。如熟练技术人员将理解的,取决于特定因素,可能需要更低或更高的剂量。例如,具体的剂量和治疗方案将取决于患者的总体健康状况、患者的障碍的严重程度和病程或对该障碍的处置、以及治疗医生的判断等因素。

[0159] 在一个实施方案中,例如,可以施用多种本发明的化合物。有利地,这种组合法使用较低剂量的常规治疗剂,从而避免产生当这些常规治疗剂用作单一疗法时的可能毒性和不良副作用。本发明的化合物可以与常规治疗剂或其他佐剂物理组合成单一药物组合物。有利地,然后将这些化合物以单一剂型一起施用。在一些实施方案中,包含此类化合物组合的药物组合物含有至少约5%,但更优选至少约20%的式(I)的化合物(w/w)或其组合。本发明的化合物的最佳百分比(w/w)可以变化,并且在本领域技术人员的权限范围内。可替代地,本发明的化合物和常规治疗剂或其他佐剂可以分开(连续地或平行地)施用。分开给药使给药方案具有更大的灵活性。

[0160] 可以将本发明的化合物与用于改善患者的代谢(例如肥胖症、糖尿病、炎症)状况的化合物组合施用。此类化合物的非限制性例子包括例如SGLT2抑制剂(例如恩格列净、达格列净和坎格列净)、DPP-IV抑制剂(例如利格列汀、西格列汀、沙格列汀、维格列汀和阿格列汀)和格列酮/噻唑烷二酮(例如吡格列酮和罗格列酮)。

[0161] 还可以将本发明的化合物与可用于治疗NASH的化合物(包括代谢调节剂RAAS抑制剂、脂质调节剂抗纤维化剂、抗炎剂和免疫调节剂)组合施用。此类NASH组合配偶物的非限制性例子包括:

[0162] PF-05221304 (Pfizer)、奥贝胆酸 (Intercept)、GS-0976 (Gilead)、GS-9674 (Gilead)、LJN452 (Novartis)、LMB763 (Novartis)、MSDC-0602K/Metabolic Solutions (Octeca)、EDP-305 (Enanta)、INT-767 (Intercept)、0304 (Betagenon)、PF-06835919 (Pfizer)、瑟玛鲁肽 (Novo Nordisk)、BMS-986036 (BMS)、NGM282 (NGM)、BMS-986171 (BMS)、PF-06865571 (Pfizer)、LIK066 (Novartis)、ORMD 0801 (Oramed)、CER-209 (Cerenis)、TVB-2640 (3-V Bioscience)、DS102 (Afimmune)、MGL-3196 (Madrigal/Roche)、VK2809 (Viking)、沃立昔巴 (Sanofi/Shire)、IONIS-DGAT2Rx (Ionis)、AKCEA-ANGPTL3-LRx (Akcea)、吉卡宾 (Gemcabene) (Gemphire)、MT-3995 (Mitsubishi Tanabe)、DUR-928 (Durect)、CORT118335 (Corcept)、amacizumab (BirdRock/Janssen)、依拉雷诺 (Genfit)、GRI-0621 (GRI Bio)、瑟隆舍替 (Gilead)、塞尼韦洛 (Takeda/Allergan)、JKB 121 (Taiwan)、沙格列扎 (Zydus)、IMM-124E (Immuron)、兰尼雷诺 (IVA337) (Inventiva)、GR-MD-02 (Galectin)、恩利卡桑 (VAY785) (Novartis)、泰鲁司特 (Tipelukast) (Kyorin/MediciNova)、BMS986263 (ND-L02-s201) (BMS)、PF-06667272 (Pfizer)、弗雷鲁单抗 (Tiziana)、和DRX-065 (DeuteRx)。

[0163] 在另一个实施方案中,NASH组合配偶物选自:

[0164] 乙酰CoA羧化酶 (ACC) 抑制剂(例如GS-0976);

[0165] 含铜胺氧化酶3 (AOC3) 抑制剂的铜(例如BI 1467335 (旧称PXS-4728A));

[0166] 类法尼醇X受体 (FXR) 激动剂(例如奥贝胆酸);

[0167] 细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 抑制剂(例如瑟隆舍替);

- [0168] C-趋化因子受体2型 (CCR2) 和5型 (CCR5) 拮抗剂 (例如塞尼韦洛) ;
- [0169] 半胱天冬酶抑制剂 (例如恩利卡桑) ;
- [0170] 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR) 激动剂 (例如依拉雷诺) ;
- [0171] 硬脂酰CoA去饱和酶-1抑制剂 (例如aramchol) ;
- [0172] 血管粘附蛋白-1 (VAP-1) 抑制剂 (例如PXS4728A) ;以及
- [0173] 吡格列酮/维生素。
- [0174] 生物活性评估
- [0175] 肝硬化门静脉高压:
- [0176] 可以在肝硬化门静脉高压 (PHT) 的胆管结扎 (BDL) 大鼠模型中测试本发明的化合物,以显示所述化合物可用于治疗伴有门静脉高压或肝纤维化/肝硬化的疾病,如非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 或任何其他病因引起的疾病。从第2-4周每天两次灌服 (BDL) 本发明的化合物 (3mg/kg和10mg/kg) 或媒介物 (VEH)。测量平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、门静脉压 (PP)。通过羟脯氨酸 (HP) 和铬苯胺蓝 (CAB) 染色定量肝纤维化。还可以测量肝转氨酶 (AST和ALT) 和靶标参与生物标记物、肝cGMP。
- [0177] 羟脯氨酸浓度、纤维化区域 (铬苯胺染料)、门静脉压和/或肝转氨酶的变化证明本发明的化合物可用于治疗伴有门静脉高压或肝纤维化/肝硬化的疾病,如非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 和任何其他病因引起的慢性肝病。