



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105142627 B

(45)授权公告日 2019.06.21

(21)申请号 201480013223.X

费德列克·阿瑟·布鲁克菲尔德

(22)申请日 2014.01.17

史蒂芬·马汀·考特尼

(65)同一申请的已公布的文献号

莉萨·玛莉·弗罗斯特

申请公布号 CN 105142627 A

约翰·P·托斯卡诺

(43)申请公布日 2015.12.09

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(30)优先权数据

代理人 安佩东 黄革生

61/754,237 2013.01.18 US

(51)Int.Cl.

61/782,781 2013.03.14 US

A61K 31/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 307/64(2006.01)

2015.09.09

A61P 9/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07C 317/14(2006.01)

PCT/US2014/012089 2014.01.17

(56)对比文件

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 101874018 A, 2010.10.27,

WO2014/113700 EN 2014.07.24

CN 101472576 A, 2009.07.01,

(73)专利权人 卡尔迪奥克斯尔制药公司

WO 2011/063339 A1, 2011.05.26,

地址 美国北卡罗来纳州

审查员 万光

(72)发明人 文森·杰可·卡利什 约翰·瑞登

权利要求书4页 说明书95页 附图4页

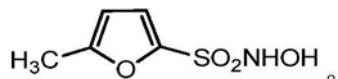
(54)发明名称

包含硝酰基供体的医药组合物

(57)摘要

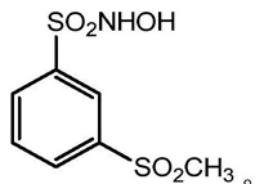
本发明提供包含N-经取代的羟基胺衍生物的供予硝酰基的医药组合物。所述组合物高度有效地用于治疗心血管疾病(例如心脏衰竭),具有适宜毒理学特征,并且对于静脉内或经口投与来说足够稳定。

1. 一种硝酰基供体组合物的用途, 其用于制备治疗心脏衰竭的药剂, 所述组合物包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精, 其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)

2. 一种硝酰基供体组合物的用途, 其用于制备治疗心脏衰竭的药剂, 所述组合物包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精, 其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)

3. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述环糊精是β-环糊精的磺基-正丁基醚衍生物, 其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

4. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述环糊精是CAPTISOL®。

5. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率是0.02:1到2:1。

6. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.05:1到1.5:1。

7. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.5:1到1:1。

8. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述组合物适于非经肠投与。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述组合物适于静脉内投与。

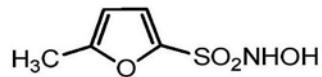
10. 根据权利要求8所述的用途, 其中在4到6的pH下调配所述组合物。

11. 根据权利要求8所述的用途, 其中在5到6的pH下调配所述组合物。

12. 根据权利要求8所述的用途, 其中在5.5到6的pH下调配所述组合物。

13. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述心脏衰竭是急性失代偿性心脏衰竭。

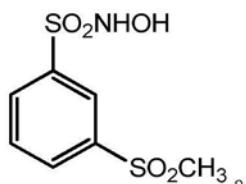
14. 一种硝酰基供体组合物的用途, 其用于制备治疗心脏衰竭的药剂, 所述组合物包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体, 其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)

且, 其中所述组合物经调配用于在5到6.5的pH下非经肠投与。

15. 一种硝酰基供体组合物的用途, 其用于制备治疗心脏衰竭的药剂, 所述组合物包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体, 其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)

且,其中所述组合物经调配用于在5到6.5的pH下非经肠投与。

16. 根据权利要求14或15所述的用途,其中所述组合物经调配用于静脉内投与。

17. 根据权利要求14或15所述的用途,其中所述组合物经调配用于在5.5到6的pH下投与。

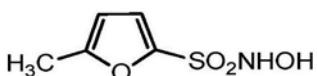
18. 根据权利要求14或15所述的用途,其中所述组合物经调配用于在6的pH下投与。

19. 根据权利要求14或15所述的用途,其中所述组合物进一步包含稳定剂。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述稳定剂是环糊精。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精。

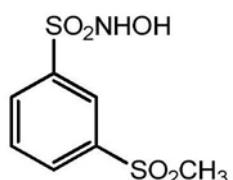
22. 一种医药组合物,其包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和水性缓冲液,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)

且其中所述组合物具有5到6.5的pH。

23. 一种医药组合物,其包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和水性缓冲液,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)

且其中所述组合物具有5到6.5的pH。

24. 根据权利要求22或23所述的医药组合物,其中所述水性缓冲液向所述组合物提供5.5到6.2的pH。

25. 根据权利要求22或23所述的医药组合物,其中所述水性缓冲液向所述组合物提供6的pH。

26. 根据权利要求22或23所述的医药组合物,其中所述缓冲液是磷酸盐或乙酸盐缓冲液。

27. 根据权利要求26所述的医药组合物,其中所述缓冲液是磷酸钾缓冲液。

28. 根据权利要求26所述的医药组合物,其中所述缓冲液是乙酸钾缓冲液。

29. 根据权利要求22或23所述的医药组合物,其进一步包含稳定剂。

30. 根据权利要求29所述的医药组合物,其中所述稳定剂是环糊精。

31. 根据权利要求30所述的医药组合物,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基-正丁基醚

衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

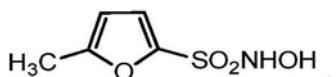
32.根据权利要求30所述的医药组合物,其中所述环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

33.根据权利要求30所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率是0.02:1到2:1。

34.根据权利要求30所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.05:1到1.5:1。

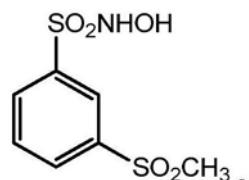
35.根据权利要求30所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.5:1到1:1。

36.一种医药组合物,其包含(i)N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和(ii)环糊精,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)

37.一种医药组合物,其包含(i)N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和(ii)环糊精,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)

38.根据权利要求36或37所述的医药组合物,其中所述环糊精是β-环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

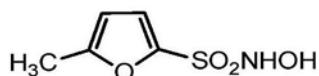
39.根据权利要求36或37所述的医药组合物,其中所述环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

40.根据权利要求36或37所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率是0.02:1到2:1。

41.根据权利要求36或37所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.05:1到1.5:1。

42.根据权利要求36或37所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.5:1到1:1。

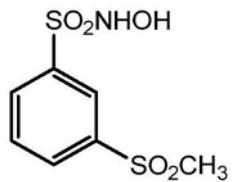
43.一种混合物,其包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)

且其中组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率是0.02:1到2:1。

44.一种混合物,其包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)

且其中组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率是0.02:1到2:1。

45. 根据权利要求43或44所述的混合物，其是通过冻干形成。
46. 根据权利要求43或44所述的混合物，其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.05:1到1.5:1。
47. 根据权利要求46所述的混合物，其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率是0.5:1到1:1。
48. 根据权利要求43或44所述的混合物，其进一步包含缓冲剂。
49. 根据权利要求48所述的混合物，其中所述缓冲剂是乙酸钾。
50. 一种根据权利要求22到42中任一权利要求所述的医药组合物的用途，其用以制造可用于治疗心血管疾病的医药。
51. 一种根据权利要求22到42中任一权利要求所述的医药组合物的用途，其用以制造可用于治疗心脏衰竭的医药。
52. 一种根据权利要求22到42中任一权利要求所述的医药组合物的用途，其用以制造可用于治疗急性失代偿性心脏衰竭的医药。
53. 根据权利要求22、23、36和37中任一权利要求所述的医药组合物，其用于治疗心脏衰竭。
54. 根据权利要求22、23、36和37中任一权利要求所述的医药组合物，其用于治疗急性失代偿性心脏衰竭。

## 包含硝酰基供体的医药组合物

### 背景技术

[0001] 硝酰基(HNO)已展示在心脏衰竭的活体外和活体内模型中具有正性心血管效应。然而,在生理学pH下,HNO二聚合成连二次亚硝酸,其随后脱水变成氧化亚氮;由于此亚稳定性,必须从供体化合物原位生成用于治疗应用的HNO。已描述各种能够供予硝酰基的化合物且提出将其用于治疗已知或怀疑对硝酰基具有反应的病症。例如参见美国专利第6,936,639号、第7,696,373号、第8,030,356号、第8,268,890号、第8,227,639号和第8,318,705号和美国预授权公开案第2009/0281067号、第2009/0298795号、第2011/0136827号和第2011/0144067号。尽管所有这些化合物都能够供予硝酰基,但其具有不同的各种物理化学性质,并且仍需鉴别物理化学性质最适于通过特定投与途径治疗特定临床病状的硝酰基供体。

[0002] 美国专利第8,030,056号描述皮洛蒂酸(Piloty's acid)类型化合物的衍生物的合成,所述衍生物能够在生理学条件下供予硝酰基且可用于治疗心脏衰竭和缺血/再灌注损伤。已在第I阶段安全性研究中于健康志愿者中和在实施于多个医院的第IIa阶段安慰剂对照、双盲、剂量递增研究中评估硝酰基供体CXL-1020(N-羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺)。萨巴赫(Sabbah)等人,“硝酰基(HNO),用于心脏衰竭的急性治疗的新颖方式(Nitroxyl (HNO) a novel approach for the acute treatment of heart failure)”,循环:心脏衰竭(Circ Heart Fail.),2013年10月9日在线公开,(在线ISSN:1941-3297,印刷ISSN:1941-3289)。研究显示,在患有收缩性心脏衰竭的患者中,在以水溶液形式于pH=4下经静脉内投与时,CXL-1020会减小左心脏和右心脏的填充压力和全身血管阻力,同时增加心脏和每搏输出量指数。因此,研究显示,CXL-1020增强患有心脏衰竭的人类患者中的心肌功能。然而,在产生血液动力学效应所需的CXL-1020的阈值剂量下,发现所述化合物会诱导副效应,包括在静脉内插入位点处和远离所述位点处具有不可接受程度的炎症性刺激,并且作者报道,因所述副效应,此化合物并非用于人类治疗的可行候选者。

[0003] 因此,需要研发可用于治疗心脏衰竭且具有适宜毒理学特征的新供予硝酰基的化合物(在本文中称为硝酰基供体)和组合物。所述化合物的研发需要理解与硝酰基供予有关的药物代谢动力学特征和影响毒理学特征的因素。不能理解这些因素已阻碍了用于临床应用的硝酰基供体的研发。

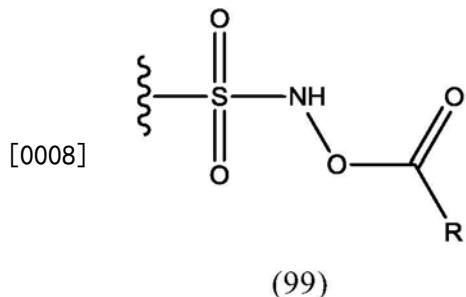
[0004] 另外,已证实调配硝酰基供体是极大挑战。许多当前硝酰基供体不溶于水溶液中和/或并不足够稳定。溶解性和稳定性问题通常妨碍所述化合物在用于非经肠和/或经口投与的医药组合物中的应用。因此,需要研发用于非经肠和/或经口投与的含有足够浓度硝酰基供体的组合物,其足够稳定且具有有益药理学和毒理学特征。

[0005] 本申请案第1部分中任一参考文献的引用不应解释为承认所述参考文献是本申请案的现有技术。

### 发明内容

[0006] 本发明涉及供予硝酰基的组合物的发现,所述组合物高度有效地治疗心血管疾病(例如心脏衰竭),具有适宜毒理学特征,并且对于静脉内或经口投与来说足够稳定。

[0007] 已发现,在生理学条件下具有足够长半衰期的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的毒理学特征显著优于具有较短半衰期的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体(例如CXL-1020)的毒理学特征。特定来说,已发现,在非经肠(例如静脉内)投与时,具有短半衰期(也就是根据在部分5.2中的实例2中描述的程序在7.4的pH下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或于血浆(例如人类血浆)中测量时,10分钟或更短)的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有不需要的毒性。应理解,术语“N-羟基磺酰胺型硝酰基供体”包括具有自由磺酰胺羟基(例如在部分4.2的表1和2中绘示的化合物)的化合物和磺酰胺的N-羟基发生酯化的化合物(如下文所绘示):



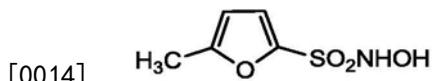
[0009] 其中 $\{\}$ 代表化合物的芳族、杂芳族或多环部分(参见部分4.2对于R的定义)。

[0010] 根据本发明,相对于半衰期小于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体(例如CXL-1020),半衰期大于10分钟(在PBS或人类血浆中测量时)的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体在毒理学特征方面展示显著增进,同时保留治疗心血管疾病(例如心脏衰竭)的高效能值。

[0011] 在某些实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中测量时,可用于本发明的医药组合物(也就是供予硝酰基的组合物)中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有大于10分钟的半衰期。在特定实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于充气PBS溶液中测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约150分钟的半衰期。在具体实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于充气PBS溶液中测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约15分钟到约70分钟的半衰期。本发明的所述化合物的具体实例列示于表1和表2中(参见部分4.2)。

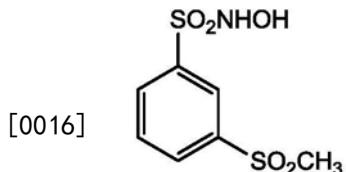
[0012] 在某些实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有大于10分钟的半衰期。在特定实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有大于10分钟到约85分钟的半衰期。在一些实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约85分钟的半衰期。在特定实施例中,在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。本发明的所述化合物的具体实例列示于表1和表2中。

[0013] 在一特定实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)。

[0015] 在另一实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)。

[0017] 另外已发现,相对于包含在较大酸性pH值下调配的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的组合物(例如在阶段I和阶段IIa临床试验中评估的CXL-1020组合物),包含在pH约为5或更大下调配的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的组合物具有显著增进的毒理学特征。因此,在各种实施例中,可在约5到约6的pH下(例如pH为约5、约5.5或约6)调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体以用于非经肠注射。在此pH范围内进行调配相对于较大酸性组合物能减轻潜在不需要的副效应(例如减小静脉刺激)。令人吃惊地,可在对于硝酰基供体的稳定性并无有害效应下于约5到约6的pH范围内的pH下调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

[0018] 另外,已发现,可使用特定赋形剂来稳定和/或溶解可用于本发明的组合物中的硝酰基供体。在各种实施例中,至少一种所述医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精。在一所述实施例中,赋形剂是 $\beta$ -环糊精。一种优选 $\beta$ -环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

[0019] 在环糊精(例如CAPTISOL<sup>®</sup>)用作所揭示医药组合物中的赋形剂的实施例中,环糊精在组合物中的量取决于硝酰基供体的溶解性和/或稳定性。举例来说,组合物中存在的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.02:1到约2:1。在特定实施例中,组合物中存在的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.05:1到约1.5:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.1:1到约1:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.5:1到约1:1。

[0020] 本发明的化合物和/或组合物可用于治疗各种对硝酰基疗法具有反应的病状。举例来说,本发明的化合物和/或组合物可用于治疗心血管疾病或预防其发生。在某些实施例中,本发明的供予硝酰基的组合物可用于治疗心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高血压或另一对硝酰基疗法具有反应的病状。在特定实施例中,本发明的供予硝酰基的组合物可用于治疗心脏衰竭。在一特定实施例中,本发明的化合物和/或组合物可用于治疗失代偿性心脏衰竭(例如急性失代偿性心脏衰竭)。在某些实施例中,本发明的化合物和/或组合物可用于治疗收缩性心脏衰竭。在特定实施例中,本发明的化合物和/或组合物可用于治疗舒张性心脏衰竭。

[0021] 在一方面中,可通过非经肠(例如皮下、肌内、静脉内或皮内)投与来投与本发明的化合物和/或组合物。在非经肠(例如静脉内)投与人类个体时,可以约5 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min的速率投用可用于(例如)本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

在某些实施例中,可以约 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 到约 $70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率向人类个体投用可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在某些实施例中,可以约 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 到约 $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率向人类个体投用可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在某些实施例中,可以约 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 到约 $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率向人类个体投用可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在某些实施例中,可以约 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 到约 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率向人类个体投用可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

[0022] 在另一实施例中,本发明的化合物和/或组合物可经调配用于经口投与。可将用于经口投与的化合物调配为液体或固体剂型。在将硝酰基供体调配为口服液体剂型的特定实施例中,聚乙二醇300(PEG300)可用作实例性赋形剂。

## 附图说明

[0023] 图1展示使用心脏衰竭的犬心动过速-起搏模型CXL-1020和可用于本发明的医药组合物中的5种化合物(式(1)、(2)、(83)、(84)和(85)的化合物)的血液动力学特征(参见实例3)。以 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率经静脉内投与每一化合物。在投与相应化合物之后180分钟获得血液动力学参数。

[0024] 图2展示使用犬周边静脉毒性模型在以多个剂量输注24小时后CXL-1020和可用于本发明的医药组合物中的化合物(式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)和(86)的化合物)的毒理学特征的评价(参见实例5)。所测量的主要炎症标记物包括白血细胞(WBC)、纤维蛋白原和C-反应蛋白(CRP)。

[0025] 图3展示使用犬植入中心导管72小时模型且使用不同剂量的CXL-1020和可用于本发明的医药组合物中的5种化合物(式(1)、(2)、(83)和(84)的化合物)所观察的炎症的量度(参见5)。表中所展示的评分是基于在导管尖端处和其周围以及邻近导管尖端处观察到的水肿、失血、血管炎症和血管周围炎症的显微病理学发现。

[0026] 图4展示在pH为4或6下调配的CXL-1020和本发明的两种化合物(式(2)和(86)的化合物)在以 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注24小时后毒理学特征的评价(参见实例4和6)。

## 具体实施方式

[0027] 本发明包括如下:

[0028] (1.) 一种治疗心脏衰竭的方法,其包含向人类患者投与硝酰基供体组合物,所述组合物包含在7.4的pH下通过在实例2中描述的程序于人类血浆中测量时半衰期大于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精。

[0029] (2.) 根据上文(1.)所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约85分钟的半衰期。

[0030] (3.) 根据上文(1.)所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。

[0031] (4.) 根据上文(1.)所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有小于95分钟的半衰期。

[0032] (5.) 根据上文(1.)到(4.)中任一项所述的方法,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺

基-正丁基醚衍生物，其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

[0033] (6.) 根据上文(1.)到(4.)中任一项所述的方法，其中所述环糊精是 CAPTISOL<sup>®</sup>。

[0034] (7.) 根据上文(1.)到(6.)中任一项所述的方法，其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率为约0.02:1到约2:1。

[0035] (8.) 根据上文(1.)到(6.)中任一项所述的方法，其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.05:1到约1.5:1。

[0036] (9.) 根据上文(1.)到(6.)中任一项所述的方法，其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.5:1到约1:1。

[0037] (10.) 根据上文(1.)到(9.)中任一项所述的方法，其中所述组合物适于非经肠投与。

[0038] (11.) 根据上文(10.)所述的方法，其中所述组合物适于静脉内投与。

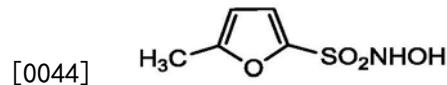
[0039] (12.) 根据上文(10.)或(11.)所述的方法，其中在约4到约6的pH下调配所述组合物。

[0040] (13.) 根据上文(10.)或(11.)所述的方法，其中在约5到约6的pH下调配所述组合物。

[0041] (14.) 根据上文(10.)或(11.)所述的方法，其中在约5.5到约6的pH下调配所述组合物。

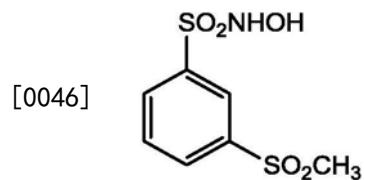
[0042] (15.) 根据上文(1.)到(14.)中任一项所述的方法，其中所述心脏衰竭是急性失代偿性心脏衰竭。

[0043] (16.) 根据上文(1.)到(15.)中任一项所述的方法，其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物：



(1)。

[0045] (17.) 根据上文(1.)至(15.)中任一项所述的方法，其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物：



[0047] (2)。

[0048] (18.) 一种治疗心脏衰竭的方法，其包含向人类患者投与硝酰基供体组合物，所述组合物包含在7.4的pH下通过在实例2中描述的程序于人类血浆中测量时半衰期大于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体，其中在约5到约6.5的pH下非经肠投与所述组合物。

[0049] (19.) 根据上文(18.)所述的方法，其中经静脉内投与所述组合物。

[0050] (20.) 根据上文(18.)或(19.)所述的方法，其中在约5.5到约6的pH下投与所述组合物。

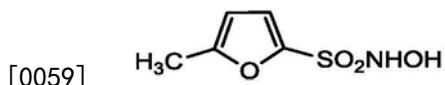
- [0051] (21.) 根据上文(18.)或(19.)所述的方法,其中在约6的pH下投与所述组合物。
- [0052] (22.) 根据上文(18.)到(21.)中任一项所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约85分钟的半衰期。
- [0053] (23.) 根据上文(18.)到(21.)中任一项所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。
- [0054] (24.) 根据上文(18.)到(21.)中任一项所述的方法,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有小于95分钟的半衰期。

[0055] (25.) 根据上文(18.)到(24.)中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含稳定剂。

[0056] (26.) 根据上文(25.)所述的方法,其中所述稳定剂是环糊精。

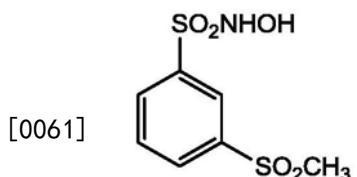
[0057] (27.) 根据上文(26.)所述的方法,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精。

[0058] (28.) 根据上文(18.)到(27.)中任一项所述的方法,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)。

[0060] (29.) 根据上文(18.)到(27.)中任一项所述的方法,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)。

[0062] (30.) 一种医药组合物,其包含在7.4的pH下通过在实例2中描述的程序于人类血浆中测量时半衰期大于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和水性缓冲液,其中所述组合物具有约5到约6的pH。

[0063] (31.) 根据上文(30.)所述的医药组合物,其中所述水性缓冲液向所述组合物提供约5.5到约6.2的pH。

[0064] (32.) 根据上文(30.)所述的医药组合物,其中所述水性缓冲液向所述组合物提供约6的pH。

[0065] (33.) 根据上文(30.)到(32.)中任一项所述的医药组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐或乙酸盐缓冲剂。

[0066] (34.) 根据上文(33.)所述的医药组合物,其中所述缓冲剂是磷酸钾缓冲剂。

[0067] (35.) 根据上文(33.)所述的医药组合物,其中所述缓冲剂是乙酸钾缓冲剂。

[0068] (36.) 根据上文(30.)到(35.)中任一项所述的医药组合物,其进一步包含稳定剂。

[0069] (37.) 根据上文(36.)所述的医药组合物,其中所述稳定剂是环糊精。

[0070] (38.) 根据上文(37.)所述的医药组合物,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

[0071] (39.) 根据上文(37.)或(38.)所述的医药组合物,其中所述环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

[0072] (40.) 根据上文(37.)到(39.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.02:1到约2:1。

[0073] (41.) 根据上文(37.)到(39.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.05:1到约1.5:1。

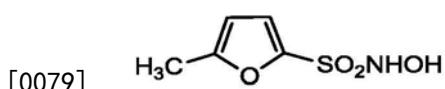
[0074] (42.) 根据上文(37.)到(39.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.5:1到约1:1。

[0075] (43.) 根据上文(30.)到(42.)中任一项所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约85分钟的半衰期。

[0076] (44.) 根据上文(30.)到(42.)中任一项所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。

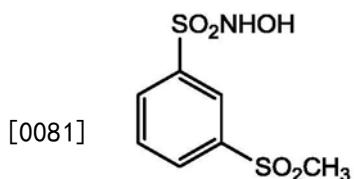
[0077] (45.) 根据上文(30.)到(42.)中任一项所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有小于95分钟的半衰期。

[0078] (46.) 根据上文(30.)到(42.)中任一项所述的医药组合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)。

[0080] (47.) 根据上文(30.)到(42.)中任一项所述的医药组合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)。

[0082] (48.) 一种医药组合物,其包含(i)在7.4的pH下通过在实例2中描述的程序于人类血浆中测量时半衰期大于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和(ii)环糊精。

[0083] (49.) 根据上文(48.)所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下

于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约12分钟到约85分钟的半衰期。

[0084] (50.) 根据上文(48.)所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。

[0085] (51.) 根据上文(48.)所述的医药组合物,其中在7.4的pH和实例2中指定的条件下于人类血浆中测量时,所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有小于95分钟的半衰期。

[0086] (52.) 根据上文(48.)到(51.)中任一项所述的医药组合物,其中所述环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

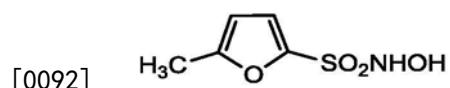
[0087] (53.) 根据上文(48.)到(51.)中任一项所述的医药组合物,其中所述环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

[0088] (54.) 根据上文(48.)到(53.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率为约0.02:1到约2:1。

[0089] (55.) 根据上文(48.)到(53.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.05:1到约1.5:1。

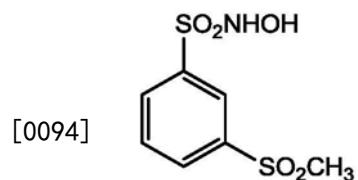
[0090] (56.) 根据上文(48.)到(53.)中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.5:1到约1:1。

[0091] (57.) 根据上文(48.)到(53.)中任一项所述的医药组合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



(1)。

[0093] (58.) 根据上文(48.)到(53.)中任一项所述的医药组合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)。

[0095] (59.) 一种混合物,其包含在7.4的pH下通过在实例2中描述的程序于人类血浆中测量时半衰期大于10分钟的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和环糊精,其中组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率为约0.02:1到约2:1。

[0096] (60.) 根据上文(59.)所述的混合物,其是通过冻干形成。

[0097] (61.) 根据上文(59.)或(60.)所述的混合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体与所述环糊精之间的摩尔比率为约0.05:1到约1.5:1。

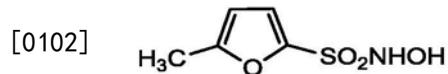
[0098] (62.) 根据上文(61.)所述的混合物,其中所述组合物中存在的所述N-羟基磺酰胺

型硝酰基供体与所述环糊精之间的所述摩尔比率为约0.5:1到约1:1。

[0099] (63.) 根据上文(59.)到(62.)中任一项所述的混合物,其进一步包含缓冲剂。

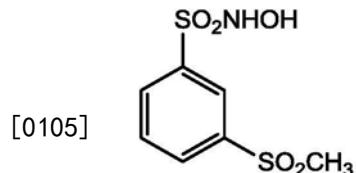
[0100] (64.) 根据上文(63.)所述的混合物,其中所述缓冲剂是乙酸钾。

[0101] (65.) 根据上文(59.)到(64.)中任一项所述的混合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(1)化合物:



[0103] (1)。

[0104] (66.) 根据上文(59.)到(64.)中任一项所述的混合物,其中所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体是式(2)化合物:



(2)。

[0106] (67.) 一种根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物的用途,其用以制造可用于治疗心血管疾病的医药。

[0107] (68.) 一种根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物的用途,其用以制造可用于治疗心脏衰竭的医药。

[0108] (69.) 一种根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物的用途,其用以制造可用于治疗急性失代偿性心脏衰竭的医药。

[0109] (70.) 根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物,其用于治疗心血管疾病。

[0110] (71.) 根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物,其用于治疗心脏衰竭。

[0111] (72.) 根据上文(30.)到(58.)中任一项所述的医药组合物,其用于治疗急性失代偿性心脏衰竭。

[0112] 4.1 定义

[0113] 除非另外明确指示,否则本文所用的下列术语具有下文所指示的含义。

[0114] “医药上可接受的盐”是指本文所揭示任一治疗剂的盐,所述盐可包括业内已知的各种有机和无机抗衡离子中的任一者且所述盐在医药上可接受。在治疗剂含有酸性官能基时,抗衡离子的各种实例性实施例钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵和诸如此类的离子。在治疗剂含有碱性官能基时,医药上可接受的盐可包括(举例来说)有机或无机酸的抗衡离子,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐和诸如此类。阐释性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐(besylate)、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucuronate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)和对甲苯磺酸盐。因此,盐可从本文所揭示具有酸性官能基(例

如羧酸官能基)的任一式的化合物和医药上可接受的无机或有机碱制得。适宜碱包括但不限于诸如钠、钾和锂等碱金属的氢氧化物;诸如钙和镁等碱土金属的氢氧化物;诸如铝和锌等其它金属的氢氧化物;氨和有机胺,例如未经取代或经羟基取代的单-、二-或三烷基胺、二环己基胺;三丁基胺;吡啶;N-甲基-N-乙基胺;二乙胺;三乙胺;单-、双-或三-(2-羟基-低碳数烷基胺),例如单-、双-或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基-叔丁基氨或三-(羟甲基)甲基胺、N,N-二-低碳数烷基-N-(羟基-低碳数烷基)-胺,例如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖氨;和氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸和诸如此类。盐还可从本文所揭示具有碱性官能基(例如氨基官能基)的任一式的化合物和医药上可接受的无机或有机酸制得。适宜酸包括氢硫酸、柠檬酸、乙酸、盐酸(HCl)、氢溴酸(HBr)、氢碘酸(HI)、硝酸、磷酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苯磺酸(besyllic acid)、延胡索酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸(glucaronic acid)、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)和对甲苯磺酸。

[0115] “医药上可接受的赋形剂”是指如下任一物质:其本身并非治疗剂,用作载剂、稀释剂、佐剂、粘合剂和/或媒剂,用于将治疗剂递送到患者,或添加到医药组合物中以增进其处置或储存性质或允许或促进化合物或医药组合物形成用于投与的单位剂型。医药上可接受的赋形剂为医药技术所习知且揭示于(例如)真纳罗(Gennaro)编辑,雷明顿:药物科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第20版(利平科特威廉姆斯与威尔金斯公司(Lippincott Williams&Wilkins),巴尔的摩(Baltimore),马里兰州(MD),2000)和医药赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),美国医药协会(American Pharmaceutical Association),华盛顿(Washington),D.C.,(例如分别在1986年、1994年和2000年的第1版、第2版和第3版)中。如所属领域技术人员已知,医药上可接受的赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、悬浮剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。医药上可接受的赋形剂的实例包括但不限于:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素;(4)黄蓍胶粉剂;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无致热源水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酰酐;和(22)其它用于医药调配物中的无毒相容物质。

[0116] “单位剂型”是指适于作为用于人类或动物的单剂量的物理离散单位。每一单位剂型可含有预定量的经计算产生所需效应的治疗剂。

[0117] 除非另外明确指示,否则“患者”是指动物,例如哺乳动物,包括但不限于人类。因此,本文所揭示的方法可用于人类疗法和兽医应用中。在特定实施例中,患者是哺乳动物。在某些实施例中,患者是人类。

[0118] “有效量”是指组合其效能参数和毒性可能以及基于实践专家的知识,所述量的治疗剂或其医药上可接受的盐应以给定治疗形式有效。如业内所理解,有效量可以一或多个剂量投与。

[0119] “治疗 (treatment、treating)” 和诸如此类是获得有益或所需结果 (包括临床结果) 的方式。出于本发明的目的, 有益或所需结果包括但不限于抑制和/或阻抑病状的发作和/或发生或减小所述病状的严重程度 (例如减小与所述病状有关的症状的数量和/或严重程度), 增加那些患有所述病状者的生活质量, 降低治疗所述病状所需的其它药剂的剂量, 增强患者所服用另一药剂对于所述病状的效应, 和/或延长患有所述病状的患者的存活。

[0120] “预防 (prevent、preventing)” 和诸如此类是指减小并未患有病状但处于发生病状的风险下的患者发生病状的概率。“处于风险下”的患者可或可不患有可检测病状, 并且在本文所揭示的治疗方法之前可或可不显示可检测病状。“处于风险下”表示患者具有一或多个所谓的风险因素, 其是与发生病状相关的可测量参数且为业内所习知。具有一或多个这些风险因素的患者发生病状的概率高于并无一或多个所述风险因素的患者。

[0121] “正性收缩影响剂”是指使得心肌收缩功能有所增加的药剂。实例性正性收缩影响剂是 $\beta$ -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。 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂尤其包括多巴胺 (dopamine)、多巴酚丁胺 (dobutamine)、特布他林 (terbutaline) 和异丙肾上腺素 (isoproterenol)。还打算涵盖所述化合物的类似物和衍生物。举例来说, 美国专利第4,663,351号揭示可经口投与多巴酚丁胺前药。

[0122] “对硝酰基疗法具有反应”的病状包括如下任一病状: 其中投与在生理学条件下供予有效量的硝酰基的化合物会治疗和/或预防所述病状, 那些术语定义于本文中。在投与硝酰基供体后症状得以阻抑或减弱的病状是对硝酰基疗法具有反应的病状。

[0123] “肺高血压”或“PH”是指肺动脉压升高的病状。PH的当前血液动力学定义是在大于或等于25mmHg的安静状态下的平均肺动脉压 (MPAP)。巴德斯切 (Badesch) 等人, 美国心血管病学会期刊 (J.Amer.Coll.Cardiol.) 54 (增刊) : S55-S66 (2009)。

[0124] “N/A”意指未评价。

[0125] “( $C_1-C_6$ ) 烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的饱和直链和具支链烃结构。在命名具有具体碳数的烷基时, 打算涵盖所有具有所述碳数的几何异构体; 因此, 举例来说, “丙基”包括正丙基和异丙基且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。 $(C_1-C_6)$  烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正己基和诸如此类。

[0126] “( $C_1-C_4$ ) 烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的饱和直链和具支链烃结构。 $(C_1-C_4)$  烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

[0127] “( $C_3-C_5$ ) 烷基”是指具有3、4或5个碳原子的饱和直链和具支链烃结构。在命名具有具体碳数的烷基时, 打算涵盖所有具有所述碳数的几何异构体; 因此, 举例来说, “丙基”包括正丙基和异丙基且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。 $(C_3-C_5)$  烷基的实例包括正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和诸如此类。

[0128] “( $C_2-C_4$ ) 烯基”是指具有2、3或4个碳原子和双键 (在任一位置) 的直链或具支链不饱和烃基团, 例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基 (烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基和诸如此类。

[0129] “( $C_2-C_3$ ) 炔基”是指具有2或3个碳原子且包括至少一个碳-碳双键的直链非环状烃。 $(C_2-C_3)$  炔基的实例包括-乙烯基、-烯丙基和1-丙-1-烯基。

[0130] “( $C_5-C_7$ ) 杂环烷基”是指含有1、2、3或4个各自独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的

5-、6-或7员饱和或不饱和桥接单环或双环杂环。 $(C_5-C_7)$  杂环烷基的实例包括吡唑基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、四氢噁嗪基、四氢呋喃、硫戊环、二硫戊环、吡咯啉、吡咯啶、吡唑啉、吡唑啶、咪唑啉、咪唑啶、四唑、哌啶、哌嗪、吡嗪、四氢呋喃酮、 $\gamma$ -丁内酯、 $\alpha$ -呋喃、 $\gamma$ -呋喃、二氧杂环戊烷、四氢呋喃、二噁烷、二氢噻吩、哌嗪、三嗪、四嗪、吗啉、硫代吗啉、二氮杂环庚烷、噁嗪、四氢-噁嗪基、异噁唑、吡唑啶和诸如此类。

[0131] “(5-或6元) 杂芳基”是指5或6个成员的单环芳族杂环,也就是包含至少一个环杂原子(例如1、2、3或4个环杂原子,其各自独立地选自氮、氧和硫)的单环芳族环。-(5-或6元) 杂芳基的实例包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三唑基、吡唑基、异噁唑基、哌嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,5-三嗪基和噻吩基。

[0132] “卤基”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0133] “ $\beta$ -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物”是指通过使用- $(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 或- $(CH_2)_4-S(O)_2-O^-Z^+$ 代替其氢原子以分别提供- $O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 或- $O-(CH_2)_4-S(O)_2-O^-Z^+$ 基团衍生的具有至少一个-OH基团的 $\beta$ -环糊精,其中 $Z^+$ 是阳离子,例如钠、钾、铵、四甲基铵和诸如此类的阳离子。在一实施例中,每一Z是钠。

[0134] 4.2 N-羟基磺酰胺型硝酰基供体

[0135] 已发现,与具有较短半衰期的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体(例如CXL-1020)相比,在生理学条件下具有足够长半衰期的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有显著优选毒理学特征。在经静脉内投与时,这些较长半衰期硝酰基供体提供类似于CXL-1020的效能值,但展示显著减小的副效应(例如刺激和/或炎症)(参见实例4-6)。另外,这些硝酰基供体使得血液动力学效应在1小时或更短时间内发作,此在临幊上较为所需。

[0136] 不受限于理论,在本发明的实例中报告的实验表明,半衰期实质上短于10分钟(在PBS或人类血浆中测量时(参见实例2))的硝酰基供体(例如CXL-1020)在投与后产生高局部浓度的硝酰基,并且高局部浓度的硝酰基是所观察副效应的起因。高浓度的硝酰基发生二聚合,从而形成连二次亚硝酸,其能够产生羟基自由基。另一选择为或此外,源于白血细胞的过氧化物可与硝酰基反应形成羟基。羟基可对内皮细胞有毒,从而导致炎症或不耐症。尽管具有较长半衰期的硝酰基化合物可在理论上通过类似机制产生羟基,但所述基团的形成预计因低浓度的硝酰基而有所减小,由此减小硝酰基发生二聚合或与过氧化物反应的能力。具有极长半衰期(例如在根据在实例2中描述的方法于人类血浆中测量时,大于95分钟)的化合物由此预计具有有益毒理学特征;然而,因这些化合物可在实质性硝酰基形成之前从循环清除和/或稀释,故预计所述化合物具有低效能。

[0137] 因此,本发明提供包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的医药组合物,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的半衰期大于约10分钟。在特定实施例中,本发明提供包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的医药组合物,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),所述N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的半衰期大于约17分钟。

[0138] 已发现,半衰期在约12分钟到约85分钟范围内(在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序))的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体相对于具有较短半衰期的化合物具有有益效能和增进的毒理学特征。在某些实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体具有约15分钟到约80分钟的半衰期。在特定实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的硝酰基供体具有约25分钟到约75分钟的半衰期。在特定实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的硝酰基供体具有约25分钟到约60分钟的半衰期。在特定实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的硝酰基供体具有约35分钟到约60分钟的半衰期。在特定实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的硝酰基供体具有约35分钟到约50分钟的半衰期。在特定实施例中,在pH 7.4下于充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中或在pH 7.4下于人类血浆中在抗凝血剂(例如肝素或柠檬酸钠)存在下测量时(各自根据在实例2中描述的程序),可用于本发明的医药组合物中的硝酰基供体具有约40分钟到约50分钟的半衰期。

[0139] 可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体能够在生理学pH(也就是约7.4的pH)和生理学温度(也就是约37°C的温度)(统称为“生理学条件”)下供予硝酰基。可将硝酰基供予能力值表示为N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的理论化学计量最大值的百分比。在各种实施例中,供予“显著量硝酰基”的化合物意指在生理学条件下供予硝酰基理论最大量的约40%或更高、约50%或更高、约60%或更高、约70%或更高、约80%或更高、约90%或更高或约95%或更高的可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在特定实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体供予其硝酰基理论最大量的约70%到约90%。在特定实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体供予其硝酰基理论最大量的约85%到约95%。在特定实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体供予其硝酰基理论最大量的约90%到约95%。供予硝酰基理论最大量的小于约40%或小于约50%的化合物仍是硝酰基供体且可用于所揭示方法中。供予硝酰基理论量的小于约50%的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可用于所揭示方法中,但与供予较高硝酰基量的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体相比可能需要较高投药量。

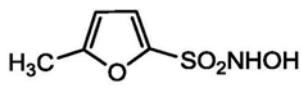
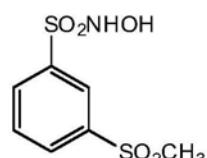
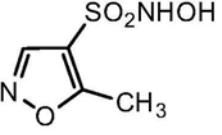
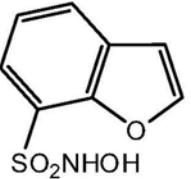
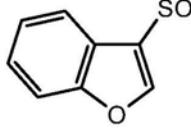
[0140] 应理解,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体还可供予限制量的一氧化氮,只要硝酰基供予量超过一氧化氮供予量。在某些实施例中,可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约25摩尔%或更少

的一氧化氮。在特定实施例中，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约20摩尔%或更少的一氧化氮。在特定实施例中，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约15摩尔%或更少的一氧化氮。在特定实施例中，可用于本发明供予化合物的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约10摩尔%或更少的一氧化氮。在特定实施例中，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约5摩尔%或更少的一氧化氮。在特定实施例中，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予约2摩尔%或更少的一氧化氮。在一特定实施例中，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在生理学条件下供予极少量(例如约1摩尔%或更少)的一氧化氮。

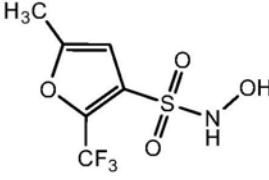
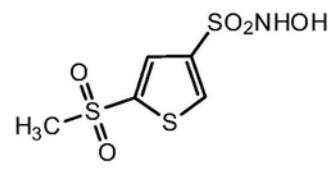
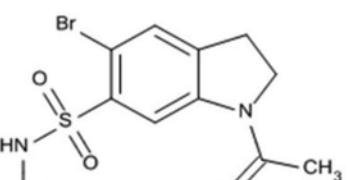
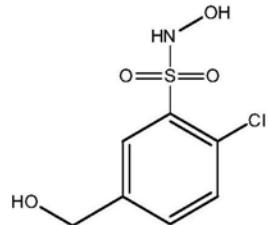
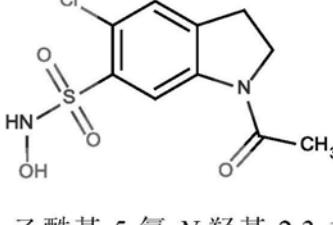
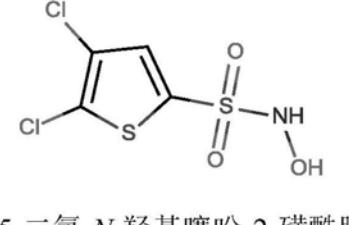
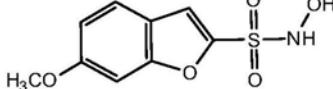
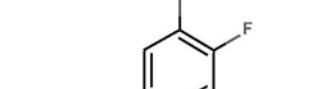
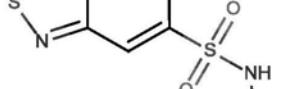
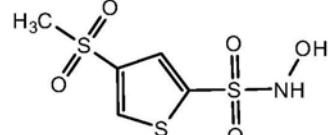
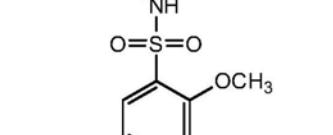
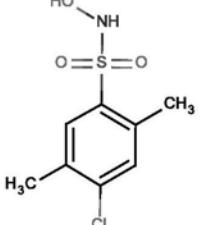
[0141] 可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的特定实施例提供于表1和表2中。根据本发明目标中的一者，已研发在表1中列示的化合物以优化硝酰基供体的半衰期和毒理学特征。先前已描述在表2中列示的化合物(例如参见美国专利第8,030,356号，其全部内容以引用方式并入本文中)。在充气磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中和/或在血浆中测量时，在表1和表2中列示的化合物通常具有大于10分钟的半衰期(参见部分5.2中的表4)。

[0142] 表1. 本发明的代表性新颖N-羟基磺酰胺化合物

[0143]

 N-羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺(1)	 N-羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(2)	 N-羟基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺(3)
 N-羟基-1-苯并呋喃-7-磺酰胺	 4-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(5)	 N-羟基-1-苯并呋喃-3-磺酰胺(6)

[0144]

胺(4)		
 N-羟基-5-甲基-2-(三氟甲基) 呋喃-3-磺酰胺(7)	 N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-3-磺 酰胺(8)	 1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二 氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(9)
 2-氯-N-羟基-5-(羟甲基)苯 -1-磺酰胺(10)	 1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二 氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(11)	 4,5-二氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺 (12)
 N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋 喃-2-磺酰胺(13)	 2-氟-N-羟基-4-甲基苯-1-磺 酰胺(14)	 N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-5-磺 酰胺(15)
 N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2- 磺酰胺(16)	 5-溴-N-羟基-2-甲氧基苯-1- 磺酰胺(17)	 4-氯-N-羟基-2,5-二甲基苯-1- 磺酰胺(18)

[0145]

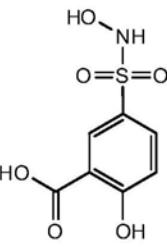
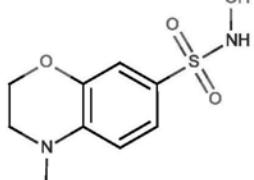
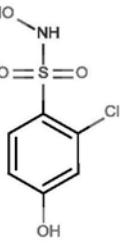
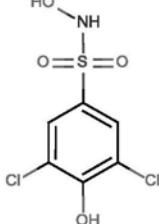
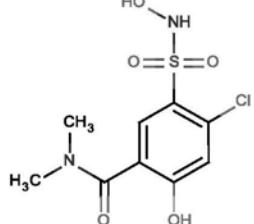
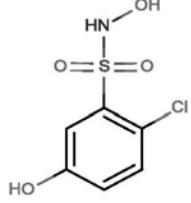
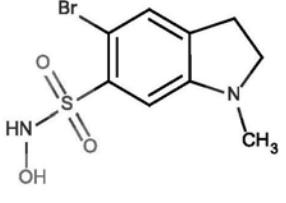
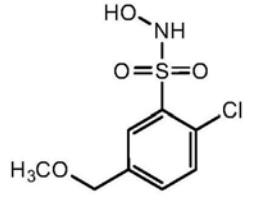
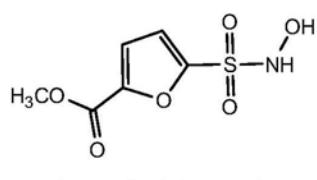
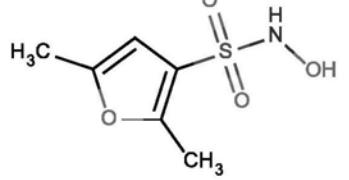
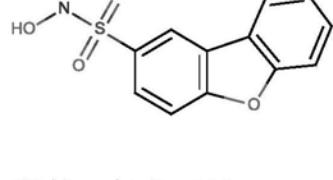
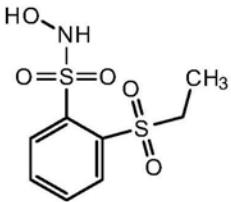
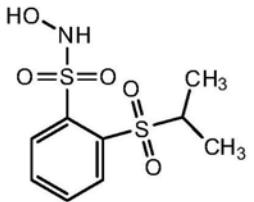
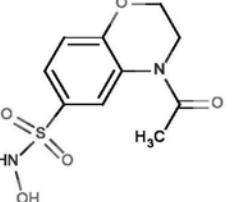

[0146]

吡唑-4-磺酰胺(30)	酰胺(31)	
3-溴-N-羟基吡啶-2-磺酰胺 (33)	4-N-羟基噻吩-2,4-二磺酰胺 (34)	N-羟基-4-(吗啉-4-羧基)噻吩-2-磺酰胺(35)
4-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺(39)	N-羟基-5-(1,3-恶唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺(40)	N-羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺(41)
5-(羟基胺磺酰基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(42)	5-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(43)	N-羟基-5-(1,2-恶唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺(44)

[0147]

5-溴-N-羟基噻吩-2-磺酰胺 (45)	3,5-二溴-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(46)	5-氯-N-羟基-4-硝基噻吩-2-磺酰胺(47)
3-氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺 (48)	N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺(49)	5-氯-N-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺(50)
4-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(51)	N-羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺酰胺(52)	N-羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰胺(53)
N-羟基-3,5-双(三氟甲基)苯-1-磺酰胺(54)	4-氯-3-(羟基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(55)	2-氟-N-羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺(56)
4-氯-N-(3-氯丙基)-3-(羟基胺磺酰基)-苯甲酰胺(57)	2-氯-N-羟基-5-[4-(羟基亚氨基)哌啶-1-羰基]苯-1-磺酰胺(58)	4-氯-3-(羟基胺磺酰基)-N-(2-甲氧乙基)-N-甲基苯甲酰胺(59)

[0148]

		
2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)苯 甲酸(60)	N-羟基-4-甲基-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺 (61)	2-氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺 (62)
		
3,5-二氯-N,4-二羟基苯-1-磺 酰胺(63)	4-氯-2-羟基-5-(羟基胺磺酰 基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(64)	5-氯-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢 -1H-吡唑-6-磺酰胺(65)
		
2-氯-N,5-二羟基苯-1-磺酰胺 (66)	5-溴-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢 -1H-吡唑-6-磺酰胺(67)	2-氯-N-羟基-5-(甲氧基甲基)苯 -1-磺酰胺(68)
		
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲 酸甲酯(69)	N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺 酰胺(70)	N-羟基-8-氧杂三环[7.4.0.0]十 三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4- 磺酰胺(71)
		
2-(dimethylsulfonyl)-5-hydroxy-N -羟基-2-磺酰基苯-1-磺酰胺(72)	2-(dimethylsulfonyl)-5-hydroxy-N -羟基-2-磺酰基苯-1-磺酰胺(73)	2-(dimethylsulfonyl)-5-hydroxy-N -羟基-2-磺酰基苯-1-磺酰胺(74)

[0149]

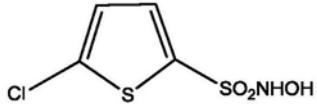
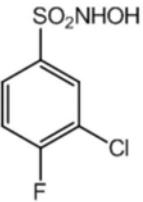
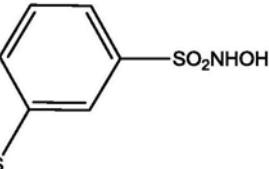
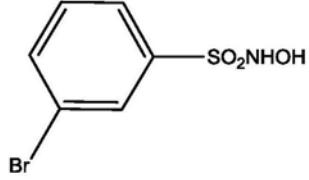
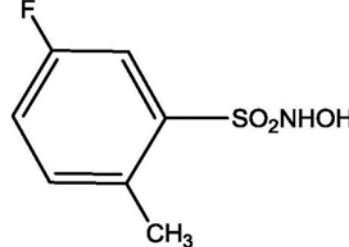
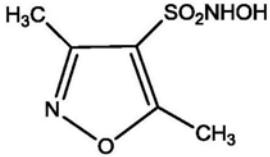
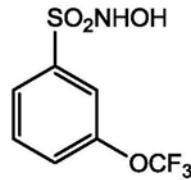
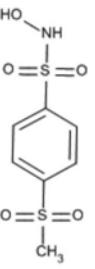
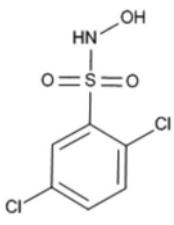
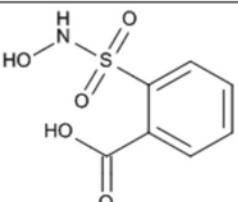
2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺(72)	N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺(73)	4-乙酰基-N-羟基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺(74)
5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(75)	N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(76)	N-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羧基)呋喃-3-磺酰胺(77)
5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯(78)		

[0150] 表2. 具有所需半衰期的其它N-羟基磺酰胺供体

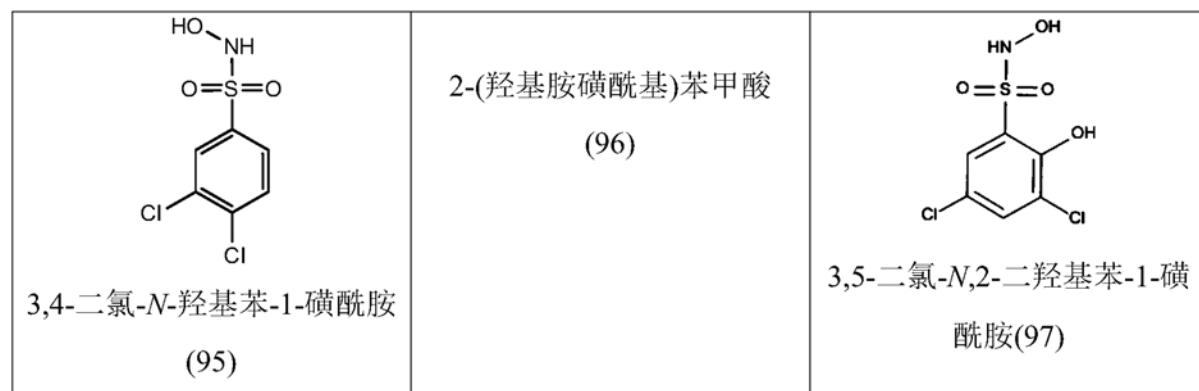
[0151]

--	--	--

[0152]

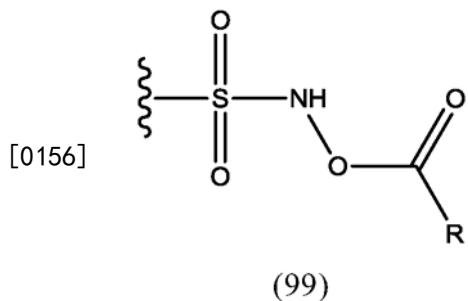
		<i>N</i> -羟基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-磺酰胺(85)
		
5-氯- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺 (86)	3-氯-4-氟- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺(87)	1- <i>N,N</i> -二羟基苯-1,3-二磺酰胺(88)
		
3-溴- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺(89)	5-氟- <i>N</i> -羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺(90)	<i>N</i> -羟基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺(91)
		
<i>N</i> -羟基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺(92)	<i>N</i> -羟基-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(93)	2,5-二氯- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺 (94)
		

[0153]



[0154] 在某些实施例中,可将在表1和表2中列示的硝酰基供体转化成其医药上可接受的盐。代表性盐包括但不限于草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱酸盐、乳酸盐、谷氨酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0155] 在一些实施例中,可使表1和表2中所列示化合物的N-羟基发生酯化以产生下文所指示通式(99)的化合物:



[0157] 其中 $\{\}$ 代表表1和表2中所绘示化合物的芳族、杂芳族或多环部分-包括在表1和表2中绘示的取代基(如果存在)-且其中R是氢、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、苯基、苄基、环戊基、环己基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)杂环烷基、苄氧基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>,其中所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、苯基、苄基、环戊基、环己基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)杂环烷基、苄氧基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>可未经取代或经一或多个选自以下的取代基取代:卤基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)炔基、-(5-或6元)杂芳基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(卤基)<sub>3</sub>、-CH(卤基)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(卤基)、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-N(-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或-S(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。在特定实施例中,R是甲基、乙基、苄基或苯基。在特定实施例中,R是甲基或乙基。在特定实施例中,R是甲基。在特定实施例中,R是乙基。在特定实施例中,R是苄基或苯基。在特定实施例中,R是苄基。在特定实施例中,R是苯基。

[0158] 4.3 测量硝酰基供予能力

[0159] 易于通过常规实验测试化合物的硝酰基供予。因通常实际上不能直接测量是否供

予硝酰基,故接受若干分析方式作为用于测定化合物是否供予硝酰基的适宜代替方式。举例来说,可将所关注化合物置于密封容器中的溶液中,例如在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中或pH为约7.4的磷酸盐缓冲溶液中。在足够解离时间逝去后(例如数分钟到数小时),汲取顶部空间气体并分析以测定其组成(例如通过气相色谱和/或质谱)。如果形成气体N<sub>2</sub>O(其通过HNO二聚合发生),那么测试对于硝酰基供予来说是阳性且所述化合物可视为硝酰基供体。

[0160] 对于N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的N-羟基发生酯化的化合物来说,可向储备溶液中添加猪肝酯酶(PLE)以用于执行顶部空间分析。

[0161] 如果所需,那么还可通过将测试化合物暴露于高铁肌红蛋白(Mb<sup>3+</sup>)来检测硝酰基供予。参见巴林斯基(Bazylinski)等人,美国化学学会期刊(J.Amer.Chem.Soc.)107(26):7982-7986(1985)。硝酰基与Mb<sup>3+</sup>反应形成Mb<sup>2+</sup>-NO络合物,其可通过紫外/可见光谱变化或通过电子顺磁共振(EPR)来进行检测。Mb<sup>2+</sup>-NO络合物具有定中心于约2的g值周围的EPR信号。另一方面,一氧化氮与Mb<sup>3+</sup>反应形成Mb<sup>3+</sup>-NO络合物,其具有可忽略(如果存在)EPR信号。因此,如果化合物与Mb<sup>3+</sup>反应形成可通过常用方法(例如紫外/可见光谱或EPR)检测的络合物,那么所述测试对于硝酰基供予来说是阳性。

[0162] 4.4医药组合物

[0163] 本发明涵盖包含硝酰基供体和至少一种医药上可接受的赋形剂的医药组合物。医药上可接受的赋形剂的实例包括那些描述于上文中者,例如载剂、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、矫味剂、涂覆剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂和其任一组合。医药上可接受的赋形剂的选择和使用教示于(例如)特罗伊(Troy)编辑,雷明顿:药物科学与实践,第21版(利平科特威廉姆斯与威尔金斯公司,巴尔的摩,马里兰州,2005)中。

[0164] 医药组合物可经调配用于以固体或液体形式进行投与,包括那些适于下列方式者:(1)经口投与,例如兽用顿服药(例如水性或非水性溶液或悬浮液)、锭剂(例如那些目标是用于经颊、舌下和全身吸收者)、囊片、大丸剂、粉剂、粒剂、用于施加到舌的膏糊、硬质明胶胶囊、软质明胶胶囊、口喷雾剂、含片、菱形锭剂、丸剂、糖浆、悬浮液、酏剂、液体、乳液和微乳液;或(2)非经肠投与(例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射),例如无菌溶液或悬浮液。医药组合物可用于立即、持续或受控释放。

[0165] 本文所揭示的化合物和医药组合物可制成任一适当单位剂型,例如胶囊、药囊、锭剂、粉剂、粒剂、溶液、存于水性液体中的悬浮液、存于非水性液体中的悬浮液、水包油型液体乳液、油包水型液体乳液、脂质粒或浓注剂。

[0166] 4.4.1用于非经肠投与的组合物

[0167] 本发明提供用于非经肠(例如静脉内)投与的供予硝酰基的组合物。在一实施例中,医药组合物经调配用于通过连续输注经静脉内投与。

[0168] 适于非经肠投与的各种医药组合物实施例包括但不限于水性无菌注射溶液或非水性无菌注射溶液,其各自含有(例如)抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得调配物与预期接受者的血液等渗的溶质;和水性无菌悬浮液与非水性无菌悬浮液,其各自含有(例如)悬浮剂和增稠剂。所述调配物可以单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿(ampule)或小瓶)呈现,并且其可储存于冷冻干燥(冻干)条件下且仅需在即将使用前添加无菌液体载剂(例如水)。另一选择为,调配物可呈液体形式。

[0169] 可以酸性、中性或碱性溶液形式投与非经肠投与的医药组合物。在一实施例中,可将包含硝酰基供体的医药组合物调配成pH为约4到约5(举例来说,pH为约4、约4.5、约4.8或约5,包括其间的值)的酸性溶液。尽管约4的pH通常视为最适于调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体以实现供体的合适稳定性,但已发现,在所述酸性条件下进行调配可在非经肠投与后潜在地引起或加重静脉刺激。可通过在较小酸性介质中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体来减弱刺激量(参见实例6和图4)。

[0170] 因此,在某些实施例中,在以下pH下调配可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体以用于非经肠注射:在一些实施例中约5到约6.5、在一些实施例中约5到约6、在一些实施例中约5.5到约6、在一些实施例中约5到约5.5、在一些实施例中约5.2到约6.2、在一些实施例中约5.5到约6.2、在一些实施例中约5.8到约6.2并且在特定实施例中pH为约6。在另一实施例中,在约5的pH下调配可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体以用于非经肠注射。

[0171] 为实现医药组合物的所需pH,可在水性缓冲液中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。举例来说,可在磷酸盐或乙酸盐缓冲剂中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在特定实施例中,在磷酸钾或磷酸钠缓冲剂中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在其它实施例中,在磷酸钾缓冲剂或磷酸钠缓冲剂中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在其它实施例中,在柠檬酸钾缓冲剂或柠檬酸钠缓冲剂中调配N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

[0172] 水性缓冲液还可包括适当糖以维持适当渗透压。举例来说,医药组合物可包括适当量的右旋糖。通常通过以下方式来制备在本发明的实例中例示的医药组合物:将包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体、任选地环糊精(参见部分4.4.3)和适当缓冲剂的浓缩液稀释到包含5%右旋糖(D5W)或2.5%右旋糖(D2.5W)的水溶液中。

#### [0173] 4.4.2 用于经口投与的组合物

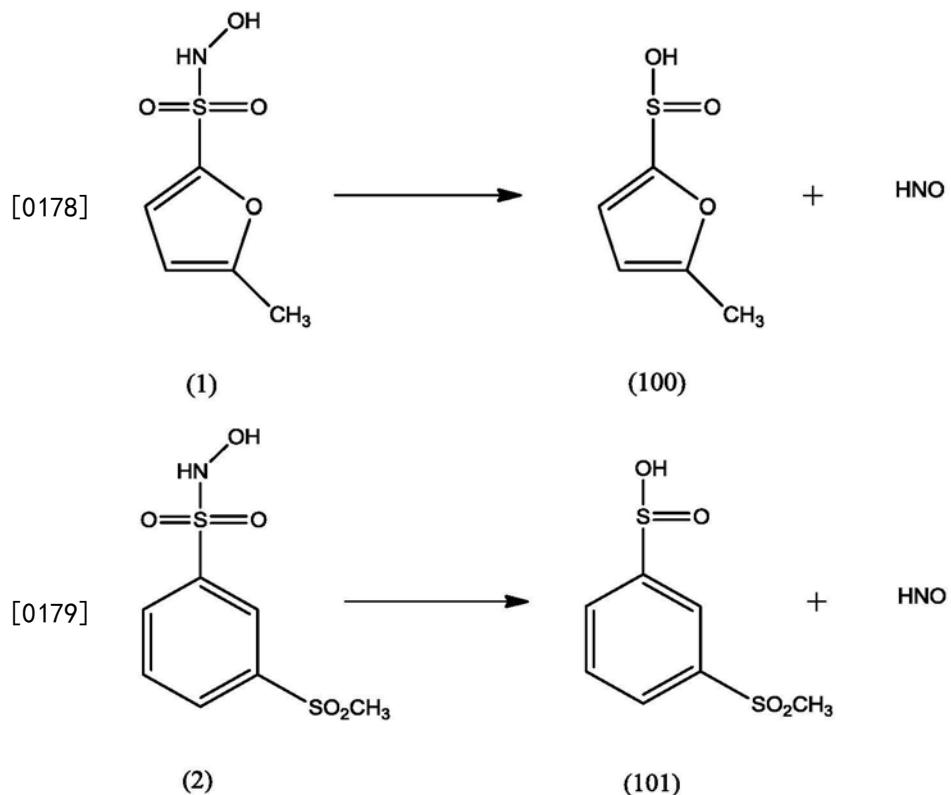
[0174] 包含N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的医药组合物可经调配用于经口投与。可将用于经口投与的化合物调配为液体或固体剂型。在将硝酰基供体调配为口服液体剂型的特定实施例中,聚乙二醇300(PEG300)可有用地用作赋形剂。

[0175] 用于经口投与的锭剂可通过压制或模制任选地与一或多种辅助成份一起制得。压制锭剂可通过在适宜机器中压制呈自由流动形式(例如粉末或粒子)的一或多种活性剂来制得,活性剂任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂一起混合。模制锭剂可通过在适宜机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制得。可任选地涂覆或刻痕锭剂且可加以调配以提供其中活性成份的缓慢或受控释放。业内已知调配医药活性成份(例如本文的治疗剂和业内已知的其它化合物)的所述缓慢或受控释放组合物的方法且揭示于所颁布美国专利(其中的一些包括但不限于美国专利第4,369,174号、第4,842,866号)和其中引用的参考文献。可使用涂覆剂来将化合物递送到肠中(例如参见美国专利第6,638,534号、第5,217,720号、第6,569,457号和其中引用的参考文献)。所属领域技术人员将认识到,除锭剂外,可调配其它剂型以提供活性成份的缓慢或受控释放。所述剂型包括但不限于胶囊、粒剂和凝胶药丸。

#### [0176] 4.4.3 稳定性和溶解性增强剂

[0177] 已发现,在经调配用于非经肠投与和经口投与时,N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可具有稳定性问题。特定来说,N-羟基磺酰胺型硝酰基供体逐渐释放医药组合物中的硝酰基

和至少一种副产物，此可危害组合物的效能和安全性。举例来说，式(1)和式(2)的化合物根据下列反应图释放硝酰基和亚磺酸副产物(分别是式(100)和式(101)的化合物)。



[0180] 另外,N-羟基磺酰胺型硝酰基供体还可具有溶解性问题,此限制或妨碍了其口服或非经肠剂型的应用。因此,在N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可用于治疗应用中之前,增加所述供体的稳定性和溶解性可较为重要。

[0181] 根据本发明的一方面,已发现,可使用环糊精显著增强N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的稳定性和/或溶解性。具体来说,在投与患者之前储存期间,环糊精可减轻或消除医药组合物中硝酰基和亚磺酸副产物(例如式(100)和(101)的化合物)的形成。环糊精的存在还使得一些N-羟基磺酰胺型硝酰基供体在较高pH(例如pH介于5与6之间)下较为稳定,出于在部分4.4.2中论述的原因,此将使得产生具有增进毒理学特征的组合物。

[0182] 在各种实施例中,至少一种医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精。在一特定实施例中,环糊精是具有通过 $\alpha(1-4)$ 链接连接的葡萄糖单元的环状结构。在另一实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精,也就是具有7个通过 $\alpha(1-4)$ 链接连接的葡萄糖单元的环状结构。在另一实施例中,通过在环糊精的每一吡喃葡萄糖单元上衍生三个可用羟基的任一组合来对环糊精进行化学改质。

[0183] 在医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精的一些实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚衍生物。在某些这些实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有约6到约7个磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚基团。在各种实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子平均具有约6到约7个磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个磺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚基团。

[0184] 在医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精的特定系列实施例中,环糊

精是 $\beta$ -环糊精的碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚衍生物。在一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有约6到约7个碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚基团。在各种所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子平均具有约6到约7个碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个碘基( $C_3-C_5$ )烷基醚基团。

[0185] 在医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精的特定实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基丁基醚衍生物。在某些这些实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有约6到约7个碘基丁基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子平均具有约6到约7个碘基丁基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个碘基丁基醚基团。

[0186] 在医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精的某些实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基-正丁基醚衍生物。在一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有约6到约7个碘基-正丁基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子平均具有约6到约7个碘基-正丁基醚基团。在另一所述实施例中,环糊精是 $\beta$ -环糊精的碘基-正丁基醚衍生物,其中每个环糊精分子具有6或7个碘基-正丁基醚基团。

[0187] 在医药上可接受的赋形剂包含至少一种类型的环糊精的各种特定实施例中,环糊精在诸如以下生理学相容pH值下包含多个负电荷:在一些实施例中pH为约5.0到约6.8、在一些实施例中约5.5到约6.5、在一些实施例中约5.7到约6.3、在一些实施例中约5.8到约6.2、在一些实施例中约5.9到约6.1和在特定实施例中约6.0。在一所述实施例中,至少一种医药上可接受的赋形剂包含 CAPTISOL<sup>®</sup> 环糊精(配体制药公司(Ligand Pharmaceuticals),拉霍亚(La Jolla),加利福尼亚州(CA))。

[0188] 组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.02:1到约2:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.05:1到约1.5:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.1:1到约1:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.5:1到约1:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.7:1到约1:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.1:1到约0.8:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.1:1到约0.6:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.2:1到约1:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.2:1到约0.8:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.4:1到约0.8:1。在某些实施例中,组合物中存在的N-羟基碘酰胺型硝酰基供体与环糊精之间的摩尔比率可为约0.4:1到约0.6:1。在特定实施例中,环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。出于计算摩尔量的目的,假设CAPTISOL<sup>®</sup>具有2163g/mol的平均分子量(MW)。

[0189] 在以水性组合物形式非经肠(例如静脉内)投与N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的实施例中,环糊精可以约0.001%环糊精(w/v)到约10%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在一些实施例中,环糊精可以约0.005%环糊精(w/v)到约8%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在某些实施例中,环糊精可以约0.010%环糊精(w/v)到约6%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在某些实施例中,环糊精可以约0.5%环糊精(w/v)到约8%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在某些实施例中,环糊精可以约1%环糊精(w/v)到约8%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在某些实施例中,环糊精可以约2%环糊精(w/v)到约8%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在某些实施例中,环糊精可以约2%环糊精(w/v)到约6%环糊精(w/v)的范围存在于组合物中。在特定实施例中,环糊精是CAPTISOL<sup>®</sup>。

[0190] 如实例7中所描述,可在特定pH下将包含硝酰基供体和环糊精的组合物制成浓缩物。可通过在特定pH(例如pH为4)下向环糊精水溶液中添加硝酰基供体来制备所述浓缩物。然后可将浓缩物稀释成适当水溶液(例如缓冲液)且投与患者。另一选择为,可冻干包含硝酰基供体和环糊精的浓缩物以形成粉剂。可在投与之前于适当水性媒剂中重构冻干的粉剂。

#### [0191] 4.5本发明的化合物和医药组合物的使用方法

[0192] 在一方面中,本发明提供增加活体内硝酰基含量的方法,其包含向有需要的患者投与有效量的如本文所揭示的化合物或医药组合物。在各种实施例中,患者患有、怀疑患有对硝酰基疗法具有反应的病状,或处于患有或发生所述病状的风险下。

[0193] 在特定实施例中,本发明提供治疗、预防病状或延迟病状的发作和/或发生的方法,其包含向患者(包括鉴别为需要所述治疗、预防或延迟的患者)投与有效量的如本文所揭示的化合物或医药组合物。鉴别有需要的患者可由医师、临床员工、应急人员或其它健康护理专业人员进行判断且可为主观性(例如意见)或客观性(例如可通过测试或诊断方法测量)。

[0194] 由本文所揭示方法涵盖的特定病状包括但不限于心血管疾病、缺血/再灌注损伤和肺高血压(PH)。

##### [0195] 4.5.1心血管疾病

[0196] 在一实施例中,本发明提供治疗心血管疾病的方法,其包含向有需要的患者投与有效量的如本文所揭示的化合物或医药组合物。

[0197] 可有用地使用本文所揭示的化合物和组合物进行治疗的心血管疾病和症状的实例包括对硝酰基疗法具有反应的心血管疾病、冠状动脉阻塞、冠状动脉疾病(CAD)、心绞痛、心脏病发作、心肌梗塞、高血压、缺血性心肌病和梗塞、肺充血、肺水肿、心脏纤维变性、心脏瓣膜病、心包疾病、循环充血状态、周边水肿、腹水、查加斯病(Chagas' disease)、心室肥大、心脏瓣膜病、心脏衰竭、舒张性心脏衰竭、收缩性心脏衰竭、充血性心脏衰竭、急性充血性心脏衰竭、急性失代偿性心脏衰竭和心脏肥大。

###### [0198] 4.5.1.1心脏衰竭

[0199] 可使用本发明的供予硝酰基的组合物来治疗患有心脏衰竭的患者。心脏衰竭可为任一类型或形式,包括本文所揭示心脏衰竭中的任一者。心脏衰竭的非限制性实例包括早期心脏衰竭、种类I、II、III和IV心脏衰竭、急性心脏衰竭、充血性心脏衰竭(CHF)和急性充血性心脏衰竭。在一实施例中,可使用本发明的化合物和组合物来治疗急性失代偿性心脏

衰竭。

[0200] 在使用本发明的供予硝酰基的组合物来治疗患有心脏衰竭的患者的实施例中,还可投与另一治疗心脏衰竭的活性剂。在一所述实施例中,可结合正性收缩影响剂(例如 $\beta$ -激动剂)投与硝酰基供体。 $\beta$ -激动剂的实例包括但不限于多巴胺、多巴酚丁胺、异丙肾上腺素、所述化合物的类似物和所述化合物的衍生物。在另一实施例中,可结合 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂(在本文中还称为 $\beta$ -拮抗剂或 $\beta$ -阻断剂)投与硝酰基供体。 $\beta$ -拮抗剂的实例包括但不限于普萘洛尔(propranolol)、美托洛尔(metoprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、布新洛尔(bucindolol)和卡维地洛(carvedilol)。

[0201] 如实例3中所描述,使用心脏衰竭模型评估包含若干较长半衰期硝酰基供体的组合物的血液动力学特征。如图1(其论述于实例3中)中所展示,本发明的组合物显著增强收缩力和舒张力且在并无心动过速下适度减小血压。另外,显著血液动力学效应的发作较为迅速(例如在1小时内)且对于所有组合物来说在2小时内实现近最大效应。

[0202] 尽管在经静脉内投与时本发明的组合物的血液动力学活性类似于包含硝酰基供体CXL-1020的组合物,但与包含CXL-1020的组合物相比,半衰期长于CXL-1020的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的毒理学特征得以显著增进(参见实例5和6以及图2-4)。举例来说,可用于本发明的组合物中的硝酰基供体的“无可观察不良效应量”(NOAEL)实质上高于CXL-1020的NOAEL(参见描述NOAEL测定的实例5)。特定来说,式(1)化合物具有迄今所测试所有N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的最有益毒理学特征,并且展示在以至少高达30 $\mu$ g/kg/min的浓度经静脉内投与时对于炎症的临床标记物并无不良效应(图2)。与之相反,CXL-1020在低达0.3 $\mu$ g/kg/min的浓度下即开始展示不需要的副效应。

#### [0203] 4.5.1.2 缺血/再灌注损伤

[0204] 在另一实施例中,所揭示标的物提供治疗、预防缺血/再灌注损伤或延迟其发作和/或发生的方法,其包含向有需要的个体投与有效量的如本文所揭示的化合物或医药组合物。

[0205] 在一特定实施例中,所述方法是用于预防缺血/再灌注损伤。在一特定实施例中,在缺血发作之前投与本发明的医药组合物。在一特定实施例中,在可发生心肌缺血的程序(例如血管成形术或手术,例如冠状动脉旁路移植手术)之前投与本发明的医药组合物。在一特定实施例中,在缺血之后但在再灌注之前投与本发明的医药组合物。在一特定实施例中,在缺血和再灌注之后投与本发明的医药组合物。

[0206] 在另一实施例中,可向处于缺血事件的风险下的患者投与本发明的医药组合物。在一特定实施例中,向处于未来缺血事件的风险下但并无当前缺血证据的患者投与本发明的医药组合物。可通过业内已知的任一方法来确定患者是否处于缺血事件的风险下,例如通过检验患者或患者病史。在一特定实施例中,患者具有先前缺血事件。因此,患者可处于第一或后续缺血事件的风险下。处于缺血事件的风险下的患者的实例包括具有以下状况的患者:已知高胆固醇血症、与缺血有关的EKG变化(例如在适当临床背景中的尖峰或倒立T波或ST段升高或降低)、并非与活动性缺血有关的异常EKG、升高的CKMB、缺血临床证据(例如压榨性胸骨下胸痛或臂痛、呼吸短促和/或发汗)、心肌梗塞先前病史、升高的血清胆固醇、久坐生活方式、部分冠状动脉阻塞的血管造影证据、心肌损害的超声心动图证据或未来缺血事件风险的任一其它证据。缺血事件的实例包括但不限于心肌梗塞(MI)和神经血管缺血

(例如脑血管意外(CVA))。

[0207] 在另一实施例中,治疗个体是拟移植器官。在一特定实施例中,可在移植接受者中再灌注器官之前投与本发明的医药组合物。在一特定实施例中,可在(例如)通过在器官取出过程中使用的灌注插管从供体取出器官之前投与本发明的医药组合物。如果器官供体是活供体(例如肾脏供体),那么可将本发明的化合物或医药组合物投与器官供体。在一特定实施例中,通过将器官储存于包含本发明的化合物或医药组合物的溶液中来投与所述化合物或医药组合物。举例来说,本发明的化合物或医药组合物可包括于器官保存溶液(例如威斯康辛大学(University of Wisconsin)(“UW”)溶液,其是包含羟乙基淀粉的实质上不含乙二醇、氯乙烯醇和丙酮的溶液)中(参见美国专利第4,798,824号)。在一特定实施例中,投与本发明的医药组合物,从而在移植器官的接受者中再灌注后减小器官组织的缺血/再灌注损伤。在一特定实施例中,所述方法减小风险组织中的组织坏死(梗塞大小)。

[0208] 缺血/再灌注损伤可损害除那些心肌组织外的组织且所揭示标的物涵盖治疗或预防所述损害的方法。在各种实施例中,缺血/再灌注损伤是非心肌性。在特定实施例中,所述方法减小脑、肝、肠管、肾脏、肠或除心肌外的任一身体部分的组织中来自缺血/再灌注的损伤。在另一实施例中,患者处于所述损伤的风险下。选择处于非心肌性缺血的风险下的人员可包括测定用于评价心肌缺血风险的指示剂。然而,其它因素可指示其它组织中的缺血/再灌注风险。举例来说,手术患者通常经历手术相关性缺血。因此,打算进行手术的患者可视为处于缺血事件的风险下。下列中风风险因素(或这些风险因素的子组)可显示患者的脑组织缺血风险:高血压、吸烟、颈动脉狭窄、体力活动缺乏、糖尿病、高脂血症、短暂性缺血发作、心房颤动、冠状动脉疾病、充血性心脏衰竭、陈旧性心肌梗塞、具有附壁血栓的左心室功能障碍和二尖瓣狭窄。英戈尔(Ingall),研究生医学期刊(Postgrad. Med). 107 (6):34-50 (2000)。另外,老人中未治疗感染性腹泻的并发症可包括心肌、肾脏、脑血管和肠缺血。斯洛文涅(Slotwiner-Nie)等人,北美临床胃肠病学(Gastroenterol. Clin. N. Amer.) 30 (3): 625-635 (2001)。另一选择为,可基于关于肠、肾脏和/或肝缺血疾病的风险因素来选择患者。举例来说,在处于低血压性发作(例如手术血液损失)的风险下的老年患者中开始治疗。因此,呈现所述适应症的患者可视为处于缺血事件的风险下。在另一实施例中,患者患有本文所列示病状中的任一者或多者,例如糖尿病和高血压。其它可导致缺血的病状(例如脑动静脉畸形),可显示患者的缺血事件风险。

#### [0209] 4.5.2肺高血压

[0210] 在另一实施例中,可使用本发明的医药组合物来预防肺高血压或延迟其发作和/或发生。在一所述实施例中,可使用本发明的医药组合物来预防肺动脉高血压(PAH)或延迟其发作和/或发生。

[0211] 在另一实施例中,本发明提供减小平均肺动脉压(MPAP)的方法,其包含向有需要的患者投与有效量的本文所揭示的化合物或医药组合物。在另一实施例中,MPAP减小至多约50%。在另一实施例中,MPAP减小至多约25%。在另一实施例中,MPAP减小至多约20%。在另一实施例中,MPAP减小至多约15%。在另一实施例中,MPAP减小至多10%。在另一实施例中,MPAP减小至多约5%。在另一实施例中,将MPAP从约12mmHg减小到约16mmHg。在另一实施例中,将MPAP减小到约15mmHg。

#### [0212] 4.6投与模式、方案和剂量值

[0213] 可通过非经肠(例如皮下、肌内、静脉内或皮内)投与来投与本发明的化合物和医药组合物。在某些实施例中,通过静脉内输注来投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在其它实施例中,可通过经口投与来投与本发明的化合物和医药组合物。

[0214] 在投与包含本发明的化合物的医药组合物时,基于活性医药成份的量(也就是医药组合物中存在的本发明的硝酰基供体化合物的量)来表示剂量。

[0215] 对于静脉内投与来说,剂量可有用地根据单位时间以每单位时间的固定量或每单位时间的基于重量的量的形式来表示。

[0216] 在各种实施例中,以下量经静脉内投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:至少约0.1 $\mu$ g/kg/min、至少约0.2 $\mu$ g/kg/min、至少约0.3 $\mu$ g/kg/min、至少约0.4 $\mu$ g/kg/min、至少约0.5 $\mu$ g/kg/min、至少约1 $\mu$ g/kg/min、至少约2.5 $\mu$ g/kg/min、至少约5 $\mu$ g/kg/min、至少约7.5 $\mu$ g/kg/min、至少约10 $\mu$ g/kg/min、至少约11 $\mu$ g/kg/min、至少约12 $\mu$ g/kg/min、至少约13 $\mu$ g/kg/min、至少约14 $\mu$ g/kg/min、至少约15 $\mu$ g/kg/min、至少约16 $\mu$ g/kg/min、至少约17 $\mu$ g/kg/min、至少约18 $\mu$ g/kg/min、至少约19 $\mu$ g/kg/min、至少约20 $\mu$ g/kg/min、至少约21 $\mu$ g/kg/min、至少约22 $\mu$ g/kg/min、至少约23 $\mu$ g/kg/min、至少约24 $\mu$ g/kg/min、至少约25 $\mu$ g/kg/min、至少约26 $\mu$ g/kg/min、至少约27 $\mu$ g/kg/min、至少约28 $\mu$ g/kg/min、至少约29 $\mu$ g/kg/min、至少约30 $\mu$ g/kg/min、至少约31 $\mu$ g/kg/min、至少约32 $\mu$ g/kg/min、至少约33 $\mu$ g/kg/min、至少约34 $\mu$ g/kg/min、至少约35 $\mu$ g/kg/min、至少约36 $\mu$ g/kg/min、至少约37 $\mu$ g/kg/min、至少约38 $\mu$ g/kg/min、至少约39 $\mu$ g/kg/min或至少约40 $\mu$ g/kg/min。

[0217] 在各种实施例中,以下量经静脉内投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:不高于约100 $\mu$ g/kg/min、不高于约90 $\mu$ g/kg/min、不高于约80 $\mu$ g/kg/min、不高于约70 $\mu$ g/kg/min、不高于约60 $\mu$ g/kg/min、不高于约50 $\mu$ g/kg/min、不高于约49 $\mu$ g/kg/min、不高于约48 $\mu$ g/kg/min、不高于约47 $\mu$ g/kg/min、不高于约46 $\mu$ g/kg/min、不高于约45 $\mu$ g/kg/min、不高于约44 $\mu$ g/kg/min、不高于约43 $\mu$ g/kg/min、不高于约42 $\mu$ g/kg/min、不高于约41 $\mu$ g/kg/min、不高于约40 $\mu$ g/kg/min、不高于约39 $\mu$ g/kg/min、不高于约38 $\mu$ g/kg/min、不高于约37 $\mu$ g/kg/min、不高于约36 $\mu$ g/kg/min、不高于约35 $\mu$ g/kg/min、不高于约34 $\mu$ g/kg/min、不高于约33 $\mu$ g/kg/min、不高于约32 $\mu$ g/kg/min、不高于约31 $\mu$ g/kg/min或不高于约30 $\mu$ g/kg/min

[0218] 在一些实施例中,以下范围的量经静脉内投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:约0.1 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min、约1 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min、约2.5 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min、约5 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min、约10 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min、约1.0 $\mu$ g/kg/min到约80 $\mu$ g/kg/min、约10.0 $\mu$ g/kg/min到约70 $\mu$ g/kg/min、约20 $\mu$ g/kg/min到约60 $\mu$ g/kg/min、约15 $\mu$ g/kg/min到约50 $\mu$ g/kg/min、约0.01 $\mu$ g/kg/min到约1.0 $\mu$ g/kg/min、约0.01 $\mu$ g/kg/min到约10 $\mu$ g/kg/min、约0.1 $\mu$ g/kg/min到约1.0 $\mu$ g/kg/min、约0.1 $\mu$ g/kg/min到约10 $\mu$ g/kg/min、约1.0 $\mu$ g/kg/min到约5 $\mu$ g/kg/min、约70 $\mu$ g/kg/min到约100 $\mu$ g/kg/min或约80 $\mu$ g/kg/min到约90 $\mu$ g/kg/min。

[0219] 在特定实施例中,以下范围的量经静脉内投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:约10 $\mu$ g/kg/min到约50 $\mu$ g/kg/min、约20 $\mu$ g/kg/min到约40 $\mu$ g/kg/min、约25 $\mu$ g/kg/min到约35 $\mu$ g/kg/min或约30 $\mu$ g/kg/min到约40 $\mu$ g/kg/min。在特定实施

例中,以约20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 到约30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量经静脉内投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

[0220] 在各种实施例(包括各种经口投与实施例)中,根据基于重量的日投药方案以单一日剂量(QD)或多个分开剂量来投与本发明的化合物或医药组合物,例如以每天两次(BID)、每天三次(TID)或每天四次(QID)的形式投与。

[0221] 在某些实施例中,以以下剂量投与可用于本发明的医药组合物中的供予硝酰基的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:至少约0.5mg/kg/d、至少约0.75mg/kg/d、至少约1.0mg/kg/d、至少约1.5mg/kg/d、至少约2mg/kg/d、至少约2.5mg/kg/d、至少约3mg/kg/d、至少约4mg/kg/d、至少约5mg/kg/d、至少约7.5mg/kg/d、至少约10mg/kg/d、至少约12.5mg/kg/d、至少约15mg/kg/d、至少约17.5mg/kg/d、至少约20mg/kg/d、至少约25mg/kg/d、至少约30mg/kg/d、至少约35mg/kg/d、至少约40mg/kg/d、至少约45mg/kg/d、至少约50mg/kg/d、至少约60mg/kg/d、至少约70mg/kg/d、至少约80mg/kg/d、至少约90mg/kg/d或至少约100mg/kg/d。

[0222] 在某些实施例中,以以下剂量投与可用于本发明的医药组合物中的供予硝酰基的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:不高于约100mg/kg/d、不高于约100mg/kg/d、不高于约90mg/kg/d、不高于约80mg/kg/d、不高于约80mg/kg/d、不高于约75mg/kg/d、不高于约70mg/kg/d、不高于约60mg/kg/d、不高于约50mg/kg/d、不高于约45mg/kg/d、不高于约40mg/kg/d、不高于约35mg/kg/d、不高于约30mg/kg/d。

[0223] 在各种实施例中,剂量为约0.001mg/kg/d到约10,000mg/kg/d。在某些实施例中,剂量为约0.01mg/kg/d到约1,000mg/kg/d。在某些实施例中,剂量为约0.01mg/kg/d到约100mg/kg/d。在某些实施例中,剂量为约0.01mg/kg/d到约10mg/kg/d。在某些实施例中,剂量为约0.1mg/kg/d到约1mg/kg/d。在某些实施例中,剂量小于约1g/kg/d。

[0224] 在某些实施例中,以如下剂量范围投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:其中所述范围的下端是约0.1mg/kg/天到约90mg/kg/天的任一量且所述范围的上端是约1mg/kg/天到约100mg/kg/天的任一量(例如在一系列实施例中为约0.5mg/kg/天到约2mg/kg/天且在另一系列实施例中为约5mg/kg/天到约20mg/kg/天)。

[0225] 在特定实施例中,以约3mg/kg到约30mg/kg的剂量范围投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体,以每天一次(QD)到每天三次(TID)的形式投与。

[0226] 在某些实施例中,根据平坦(也就是非基于重量)投药方案以单一日剂量(QD)或多个分开剂量来投与本发明的化合物或医药组合物,例如以每天两次(BID)、每天三次(TID)或每天四次(QID)的形式投与。

[0227] 在各种实施例中,以以下剂量投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:至少约0.01克/天(g/d)、至少约0.05g/d、至少约0.1g/d、至少约0.5g/d、至少约1g/d、至少约1.5g/d、至少约2.0g/d、至少约2.5g/d、至少约3.0g/d或至少约3.5g/d。

[0228] 在各种实施例中,以以下剂量投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:不高于约5g/d、不高于约4.5g/d、不高于约4g/d、不高于约3.5g/d、不高于约3g/d、不高于约2.5g/d或不高于约2g/d。

[0229] 在某些实施例中,以约0.01克/天到约4.0克/天的剂量投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在某些实施例中,可以如下剂量范围投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体:其中所述范围的下端是约0.1毫克/

天到约400毫克/天的任一量，并且所述范围的上端是约1毫克/天到约4000毫克/天的任一量。在某些实施例中，以约5毫克/天到约100毫克/天的剂量投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。在各种实施例中，以约150毫克/天到约500毫克/天的剂量投与可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体。

[0230] 可根据患者需要来调节非经肠或经口投与的投药间隔。对于较长投与间隔来说，可使用延迟释放或储积调配物。

[0231] 如本文所揭示可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体可在投与其它治疗剂之前、实质上同时或之后投与。投与方案可包括使用其它治疗剂预治疗和/或共投与。在所述情形下，可用于本发明的医药组合物中的N-羟基磺酰胺型硝酰基供体和其它治疗剂可同时、单独或依序投与。

[0232] 投与方案的实例包括(但不限于)：以依序方式投与每一化合物、医药组合物或治疗剂；和以实质上同时方式(例如以单一单位剂型)或以多个用于每一化合物、医药组合物或治疗剂的单独单位剂型共投与每一化合物、医药组合物或治疗剂。

[0233] 所属领域技术人员应了解，“有效量”或“剂量”(“剂量水平”)取决于各种因素，例如所选择的特定投与模式、投与方案、化合物和医药组合物以及所治疗的特定病状和患者。举例来说，适当剂量水平可根据以下因素有所变化：所采用本发明医药组合物中使用的具体N-羟基磺酰胺型硝酰基供体的活性、排泄速率和毒性可能；所治疗患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；投与频率；共投与的其它治疗剂；和病状的类型和严重程度。

#### [0234] 4.7 包含化合物或医药组合物的试剂盒

[0235] 本发明提供包含本文所揭示的化合物或医药组合物的试剂盒。在一特定实施例中，试剂盒包含本文所揭示的化合物或医药组合物(各自呈干燥形式)和医药上可接受的液体稀释剂。

[0236] 呈干燥形式的化合物或呈干燥形式的医药组合物含有约2.0重量%或更少水、约1.5重量%或更少水、约1.0重量%或更少水、约0.5重量%或更少水、约0.3重量%或更少水、约0.2重量%或更少水、约0.1重量%或更少水、约0.05重量%或更少水、约0.03重量%或更少水或约0.01重量%或更少水。

[0237] 业内已知医药上可接受的液体稀释剂且包括但不限于无菌水、盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油、甘油溶液和诸如此类。适宜液体稀释剂的其它实例揭示于奈恩(Nairn)，“(溶液、乳液、悬浮液和萃取物(Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts))”，第721-752页，真纳罗编辑，雷明顿：药物科学与实践，第20版(利平科特威廉姆斯与威尔金斯公司，巴尔的摩，马里兰州，2000)中。

[0238] 在一实施例中，试剂盒进一步包含使用化合物或医药组合物的说明书。说明书可呈任一适当形式，例如书面或电子形式。在另一实施例中，说明书可为书面说明书。在另一实施例中，说明书含于电子储存介质(例如磁盘或光盘)中。在另一实施例中，说明书包括关于化合物或医药组合物和将化合物或医药组合物投与患者的方式的信息。在另一实施例中，说明书涉及本文所揭示的使用方法(例如治疗、预防选自心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高血压和其它对硝酰基疗法具有反应的病状的病状和/或延迟其发作和/或发生)。

[0239] 在另一实施例中，试剂盒进一步包含适宜封装。在试剂盒包含一种以上的化合物或医药组合物的情形下，可将化合物或医药组合物耐心地封装于单独容器中，或组合于一

个容器(在交叉反应性和储架寿命允许时)中。

[0240] 5. 实例

[0241] 呈现下列实例以用于阐释性目的且不应用于限制所揭示标的物的范围。

[0242] 5.1 实例1: 如通过N<sub>2</sub>O量化所测定的HNO产生

[0243] 氧化亚氮(N<sub>2</sub>O)是通过HNO的二聚合和脱水产生,并且是用于硝酰基产生的最常见标记物(服藤(Fukuto)等人,毒理学中的化学研究(Chem.Res.Toxicol.)18:790-801(2005))。然而,硝酰基还可部分地由氧淬灭以提供并不产生N<sub>2</sub>O的产物(参见明乔内(Mincione)等人,酶抑制期刊(J.Enzyme Inhibition)13:267-284(1998);和斯科扎法瓦(Scozzafava)等人,医药化学期刊,43:3677-3687(2000))。使用氧化亚氮气体或安格里盐(Angeli's salt,AS)作为标准,通过气相色谱(GC)顶部空间分析来检验从本发明的化合物释放的N<sub>2</sub>O的相对量。

[0244] 用于测定从本发明的化合物释放的N<sub>2</sub>O的相对量的程序如下。在安捷伦(Agilent)气相色谱上执行GC,所述安捷伦气相色谱配备有分流注射器(10:1分流)、微电子捕获检测器和HP-MOLSIV 30m×0.32mm×25μm分子筛毛细管柱。使用氦作为载剂(4mL/min)气体且使用氮作为补充(20mL/min)气体。将注射器烘箱和检测器烘箱分别保持于200℃和325℃。使用保持于200℃的恒定温度下的管柱烘箱执行所有氧化亚氮分析。

[0245] 使用自动化顶部空间分析仪进行所有气体注射。小瓶加压为15psi。将分析仪的试样烘箱、取样阀门和转移管线分别保持于40℃、45℃和50℃。烘箱稳定、小瓶加压、回路填充、回路平衡和试样注射时间分别为1.00min.、0.20min.、0.20min.、0.05min.和1.00min.。

[0246] 所有测定都使用标称20mL顶部空间小瓶批次且出于试样均匀性对体积进行预测量(实际小瓶体积变化≤2.0%相对标准偏差(n=6))。通过以下方式从6个随机选择小瓶测定批次的平均小瓶体积:使用去离子水的已知密度计算加盖且密封空(也就是空气填充)小瓶与加盖并且密封去离子水填充小瓶之间的重量差,然后平均化。通过以下方式来制备空白试样:密封且加盖两个小瓶,然后各自使用轻微氩流吹扫20秒。通过以下方式来制备硝酰基标准:密封且密封4个小瓶,然后各自从贮气瓶使用3000ppm硝酰基标准的轻微流吹扫1分钟。

[0247] 通过一式两份准确称量10±0.5mg CXL-1020且将其添加到每一4mL小瓶中来制备CXL-1020(N-羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺)“标准”。使用自动吸管,将1mL氩吹扫无水DMF(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))添加到每一4mL小瓶中以形成用于每一试样的CXL-1020储备溶液,并且将小瓶加盖并摇动和/或超声波处理以确保在目测观察时完全溶解。使用自动吸管,向20mL小瓶中装填5mL PBS(在使用之前使用氩吹扫至少30min.),使用氩吹扫至少20sec.,并且使用橡胶隔片密封。使用50μL注射器,将50μL CXL-1020储备溶液注射到每一含有PBS的20mL小瓶中。

[0248] 如下所述来制备试样。一式两份,将18±1mg每一试样准确称量到每一4mL小瓶中。使用自动吸管,将1mL氩吹扫无水DMF添加到每一4mL小瓶中以形成用于每一试样的试样储备溶液,并且将小瓶加盖并摇动和/或超声波处理以确保在目测观察时试样完全溶解。使用自动吸管,向20mL小瓶中装填5mL PBS(在使用之前使用氩吹扫至少30min.),使用氩吹扫至少20sec.,并且使用橡胶隔片密封。将小瓶在37℃下于干块加热器中平衡至少10min.。然后,使用50μL注射器,将50μL试样储备溶液注射到每一含有PBS的20mL小瓶中。然后将小瓶

在37℃下于干块加热器中保持一定时间段,从而在干块加热器中消耗的时间加上在试样注射之前于自动化顶部空间分析仪烘箱中消耗的时间的总和等于所需培育时间。

[0249] 自动注射的顺序如下:空白复制品1,空白复制品2,N<sub>2</sub>O标准复制品1,N<sub>2</sub>O标准复制品2,CXL-1020标准复制品1,CXL-1020标准复制品2,试样1复制品1,试样1复制品2,试样2复制品1,试样2复制品2等,最后是N<sub>2</sub>O标准复制品3和N<sub>2</sub>O标准复制品4。使用EXCEL试算表来输入由此测得的数据并计算对于每一培育时间来说每一试样的相对N<sub>2</sub>O产率(以百分比表示)。所获得结果提供于表3中。“-”指示结果未测得。

[0250] 表3.N<sub>2</sub>O顶部空间分析的结果

[0251]

化合物编号	化合物	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (90 分钟培 育)	相对 N <sub>2</sub> O 产 率 (360 分钟培 育)
1	<i>N</i> -羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺	52%	-
2	<i>N</i> -羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺	82%	94%
3	<i>N</i> -羟基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺	45%	56%
4	<i>N</i> -羟基-1-苯并呋喃-7 磺酰胺	64%	-
5	4-(羟基胺磺酰基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰 胺	48%	72%
6	<i>N</i> -羟基-1-苯并呋喃-3-磺酰胺	85%	-
7	<i>N</i> -羟基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰胺	51%	-
8	<i>N</i> -羟基-5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰胺	77%	-

[0252]

化合物编号	化合物	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (90 分钟培养)	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (360 分钟培养)
9	1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二氢-1H-𫫇唑-6-磺酰胺	53%	71%
10	2-氯-N-羟基-5-(羟甲基)苯-1-磺酰胺	91%	-
11	1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二氢-1H-𫫇唑-6-磺酰胺	55%	81%
12	4,5-二氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺	29%	-
13	N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	86%	-
14	2-氟-N-羟基-4-甲基苯-1-磺酰胺	48%	70%
15	N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-5-磺酰胺	59%	71%
16	N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺	86%	-
17	5-溴-N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺	53%	77%
18	4-氯-N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺	56%	73%
19	N,N-二乙基-5-(羟基胺磺酰基)噻吩-2-甲酰胺	77%	-
20	5-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	90%	-
21	N-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺	73.5%	-
22	5-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺	85%	-
24	N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺	60%	69%
25	N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺	7%	28%
26	N-羟基吡啶-3-磺酰胺	73.5%	-
27	N-羟基-3,5-二甲基-1,2-𫫇唑-4-磺酰胺	35.5%	66%
28	N-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-3-磺酰胺	74%	-
30	5-氯-N-羟基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	27%	-
32	N-羟基吡啶-2-磺酰胺	71%	-
33	3-溴-N-羟基吡啶-2-磺酰胺	85.5%	-
34	4-N-羟基噻吩-2,4-二磺酰胺	100%	-

[0253]

化合物编号	化合物	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (90 分钟培养)	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (360 分钟培养)
35	<i>N</i> -羟基-4-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺	100%	-
36	<i>N</i> -羟基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺酰胺	51%	-
37	6-氯- <i>N</i> -羟基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰胺	51%	-
38	<i>N</i> -羟基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺	25%	-
39	4-氟- <i>N</i> -羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	60%	75%
40	<i>N</i> -羟基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺	50%	-
41	<i>N</i> -羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺	13%	-
42	5-(羟基胺磺酰基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯	91%	-
43	5-(苯磺酰基)- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺	82%	-
44	<i>N</i> -羟基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺	81%	-
45	5-溴- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺	76%	-
46	3,5-二溴- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺	95%	-
47	5-氯- <i>N</i> -羟基-4-硝基噻吩-2-磺酰胺	58%	70%
48	3-氯- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺	82%	-
49	<i>N</i> -羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺	42%	68%
50	5-氯- <i>N</i> -羟基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺	31%	-
51	4-(苯磺酰基)- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺	96%	-
52	<i>N</i> -羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺酰胺	11%	-
53	<i>N</i> -羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰胺	70%	-
54	<i>N</i> -羟基-3,5-双(三氟甲基)苯-1-磺酰胺	2%	-
55	4-氯-3-(羟基胺磺酰基)苯甲酸甲酯	87%	-
56	2-氟- <i>N</i> -羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺	72%	78%
58	2-氯- <i>N</i> -羟基-5-[4-(羟基亚胺基)哌啶-1-羰基]苯-1-磺酰胺	92%	-

[0254]

化合物编号	化合物	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (90 分钟培养)	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (360 分钟培养)
59	4-氯-3-(羟基胺磺酰基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺	82%	-
60	2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)苯甲酸	9%	-
61	N-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺	11%	-
62	2-氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺	28%	-
64	4-氯-2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	36%	-
65	5-氯-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺	71%	-
66	2-氯-N,5-二羟基苯-1-磺酰胺	80%	-
67	5-溴-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺	59%	-
68	2-氯-N-羟基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺酰胺	86%	-
69	5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯	100%	-
70	N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺酰胺	6%	-
72	2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺	97%	-
73	N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺	97%	-
74	4-乙酰基-N-羟基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺	17%	-
75	5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯	4%	-
76	N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺	76%	-
77	N-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羧基)呋喃-3-磺酰胺	14%	-
78	5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯	86%	-

[0255]

化合物编号	化合物	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (90 分钟培养)	相对 N <sub>2</sub> O 产率 (360 分钟培养)
83	<i>N</i> -羟基呋喃-2-磺酰胺	42%	86%
84	<i>N</i> -羟基-5-甲基噻吩-2-磺酰胺	52%	67%
85	<i>N</i> -羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	33.5%	-
87	3-氯-4-氟- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺	53%	79%
88	1- <i>N,N</i> -二羟基苯-1,3-二磺酰胺	53%	100%
90	5-氟- <i>N</i> -羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	90%	-
92	<i>N</i> -羟基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺	59%	-
93	<i>N</i> -羟基-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺	86%	-

[0256] 对于式(99)化合物来说,如上所述进行测定,只是还如下所述来制备酶活化试样:(i)将50mg猪肝酯酶(PLE,E3019-20KU,粗制物,西格玛-奥德里奇公司)准确称量到20mL顶部空间小瓶中;(ii)使用自动吸管,添加5mL氩吹扫无水PBS以形成PLE储备溶液;(iii)将小瓶加盖且摇动以确保在目测观察时完全溶解;(iv)如上文所揭示来制备硝酰基供体的试样,只是添加4.75mL PBS而非5mL;和(v)使用自动吸管,然后向20mL小瓶中装填250μmL PLE储备溶液,随后添加试样。自动注射的顺序如下:空白复制品1,空白复制品2,N<sub>2</sub>O标准复制品1,N<sub>2</sub>O标准复制品2,CXL-1020标准复制品1,CXL-1020标准复制品2,试样1(无PLE)复制品1,试样1(无PLE)复制品2,试样1(具有PLE)复制品1,试样1(具有PLE)复制品2,试样2(无PLE)复制品1,试样2(无PLE)复制品2,试样2(具有PLE)复制品1,试样2(具有PLE)复制品2等,最后是N<sub>2</sub>O标准复制品3和N<sub>2</sub>O标准复制品4。

[0257] 用于测定从本发明的化合物释放的N<sub>2</sub>O的相对量的另一程序如下。在配备有1041人工注射器、电子捕获检测器和25m<sup>5</sup>Å分子筛毛细管柱的瓦里安(Varian)CP-3800仪器上执行GC。使用5.0级氮作为载剂(8mL/min)和补充(22mL/min)气体。将注射器烘箱和检测器烘箱分别保持于200℃和300℃。使用保持于150℃的恒定温度的管柱烘箱执行所有氧化亚氮分析。使用具有试样锁的100μL气密性注射器进行所有气体注射。在15mL琥珀色顶部空间小瓶中制备试样且出于试样均匀性对体积进行预测量(实际小瓶体积介于15.19mL到15.20mL之间)。向小瓶中装填5mL含有二亚乙基三胺五乙酸酐(DTPA)的PBS,使用氩吹扫,并且使用橡胶隔片密封。将小瓶在37℃下于干块加热器中平衡至少10分钟。在10mM氢氧化钠中制备AS的10mM储备溶液,并且在乙腈或甲醇中制备硝酰基供体的溶液且在制备之后立即使用。从这些储备溶液,使用具有试样锁的100μL气密性注射器将50μL引入个别热平衡顶部空间小瓶中以提供0.1mM的最终基质浓度。然后将基质培育90分钟或360分钟。然后从顶部空间(60μL)取样且使用具有试样锁的气密性注射器连续5次注射到GC装置中。对于每一供体来说,重复此程序两个或更多个小瓶。

[0258] 5.2实例2: 硝酰基供体在血浆中的活体外稳定性

[0259] 测试来自表1和表2的某些化合物和CXL-1020在磷酸盐缓冲盐水(PBS)和血浆中的稳定性。分析系统包含(i) PBS或来自大鼠、狗或人类的血浆(至少3个供体,雄性,汇集),pH 7.4下,和(ii)对于在血浆中实施的测试来说,抗凝血剂(肝素钠或柠檬酸钠)。在37°C下于PBS或血浆中且在THERMOMIXER®上于摇动下培育每一测试化合物(5μM)。在7个以下取样时间点中的每一者处获取三份试样(n=3):0分钟、10分钟、30分钟、60分钟、90分钟、180分钟和360分钟。将试样立即与3体积(也就是3倍于PBS或血浆体积)含有1%甲酸的乙腈和内部标准组合以终止反应。在并无标准曲线下,执行测试化合物的AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS分析。使用峰面积反应比从剩余值百分比的图形来测定测试化合物的半衰期( $T_{1/2}$ )。所测得半衰期提供于表4中。对于测试多次的化合物来说,在表中提供的值代表重复分析的平均值。

[0260] 表4. 硝酰基供体的半衰期( $T_{1/2}$ )

[0261]

化合物编号	化合物	$T_{1/2}$ (分钟) PBS	$T_{1/2}$ (分钟) 大鼠	$T_{1/2}$ (分钟) 狗	$T_{1/2}$ (分钟) 人类
CXL-1020	<i>N</i> -羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺	2			2
1	<i>N</i> -羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺	68	40	25	65
2	<i>N</i> -羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺	50	20	33	37
3	<i>N</i> -羟基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺	98	37	38	71
4	<i>N</i> -羟基-1-苯并呋喃-7-磺酰胺	149			
5	4-(羟基胺磺酰基)- <i>N</i> -(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺	136	104	28	24

[0262]

化合物编号	化合物	T <sub>1/2</sub> (分钟) PBS	T <sub>1/2</sub> (分钟) 大鼠	T <sub>1/2</sub> (分钟) 狗	T <sub>1/2</sub> (分钟) 人类
7	N-羟基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰胺	224		56	
8	N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰胺	42		27	
9	1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺	2	>360		
10	2-氯-N-羟基-5-(羟甲基)苯-1-磺酰胺	5			
11	1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺	5	<5		
12	4,5-二氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺	20			
13	N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	42			
14	2-氟-N-羟基-4-甲基苯-1-磺酰胺	75	13		
15	N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-5-磺酰胺	63			
16	N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺	20			
17	5-溴-N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺	59	>360		
18	4-氯-N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺	56	>360		
19	N,N-二乙基-5-(羟基胺磺酰基)噻吩-2-甲酰胺	44			
20	5-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	25	7		

[0263]

化合物编号	化合物	T <sub>1/2</sub> (分钟) PBS	T <sub>1/2</sub> (分钟) 大鼠	T <sub>1/2</sub> (分钟) 狗	T <sub>1/2</sub> (分钟) 人类
21	N-羟基-5-(吗啉-4-羧基)噻吩-2-磺酰胺	39	36		
22	5-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺	33	23		
23	N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺	66			
24	N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺	37	14		
25	N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺	86			
26	N-羟基吡啶-3-磺酰胺	53	29		45
27	N-羟基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺	225	75		99
28	N-羟基-5-(吗啉-4-羧基)噻吩-3-磺酰胺	136			
30	5-氯-N-羟基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	385			
31	N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	745			
32	N-羟基吡啶-2-磺酰胺	61	32		
35	N-羟基-4-(吗啉-4-羧基)噻吩-2-磺酰胺	58	19		
39	4-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	30	29		
47	5-氯-N-羟基-4-硝基噻吩-2-磺酰胺	11	<5		
49	N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺	87	13		
51	4-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺	15	7		

[0264]

化合物编号	化合物	T <sub>1/2</sub> (分钟) PBS	T <sub>1/2</sub> (分钟) 大鼠	T <sub>1/2</sub> (分钟) 狗	T <sub>1/2</sub> (分钟) 人类
	酰胺				
56	2-氟-N-羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺	34	8		
83	N-羟基呋喃-2-磺酰胺	37	43	38	16
84	N-羟基-5-甲基噻吩-2-磺酰胺	125	65	55	60
85	N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	59		72	
86	5-氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺	38		12	18
87	3-氯-4-氟-N-羟基苯-1-磺酰胺	101	49	24	
88	1-N,3-N-二羟基苯-1,3-二磺酰胺	38		16	
89	3-溴-N-羟基苯-1-磺酰胺	76	38.4	34	
90	5-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺	25.1	6.8	21	
91	N-羟基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺	211	176	54.4	
92	N-羟基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺	58	35	19	40
92	N-羟基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺	57.9	35.1	18.5	
93	N-羟基-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺	68	38		35
95	3,4-二氯-N-羟基苯-1-磺酰胺	>360	>360		
95	3,4-二氯-N-羟基苯-1-磺酰胺	>360	>360		

[0265] 为测量式(99)化合物的半衰期,在添加所述化合物之前,将猪肝酯酶(PLE)的储备溶液添加到PBS或血浆中。

[0266] 5.3实例3:硝酰基供体在正常和心脏衰竭犬(心动过速-起搏模型)中的血液动力学效能

[0267] 5.3.1材料和方法

[0268] 借助压力-体积(PV)曲线(回路)分析在清醒、吊索束缚小猎犬中检验硝酰基供体的心血管效应。使动物在标准实验室条件下自由获取饮水和商业犬饮食。通过自动化计时器提供荧光照明大约12小时/天。偶尔地,暗循环因研究相关性活动而间歇性地中断。每天监测并记录温度和湿度且最大可能程度地分别维持于介于64°F与84°F之间和介于30%到70%之间。使狗在手术之前适应至少1周的时段。在手术和回收后,使动物适应吊索束缚长达4.5小时的时段。在手术之前使动物禁食过夜。

[0269] 手术程序

[0270] 麻醉

[0271] 将留置静脉导管置于周边静脉(例如头部静脉)中以用于投与麻醉剂。使用丁丙诺啡(buprenorphine)(约0.015mg/kg)和随后的丙泊酚(propofol)静脉内浓注(约6mg/kg)经静脉内(浓注)诱导全身麻醉。另外,在诱导后给予预防性抗生素(20mg/kg到50mg/kg头孢唑林(cefazolin),通过静脉内方式投与)。置放套囊气管导管且用于使用100%O<sub>2</sub>通过体积循环动物呼吸机使肺以机械方式换气(约12呼吸数/分钟且潮气量为约12.5mL/kg)以将PaCO<sub>2</sub>值维持于生理学范围内。使用吸入的异氟烷(1%到3%)维持麻醉。

[0272] 心血管仪器装备

[0273] 在已确立稳定(手术)麻醉平面后,执行左胸廓切开术(在严格无菌条件下)且对每一动物长期使用声纳微测量晶体仪器,从而提供左心室(LV)尺寸/体积。另外,将流体填充导管和固态压力计置于左心室中以用于压力监测。将流体填充导管置于右心室(RV)和主动脉(Ao)中以用于压力监测/测试物品投与。将水囊(因维美追思(In-Vivo Metrics))缩窄器置于/固定于下腔静脉(IVC)周围,从而使其在异量性自我调控期间可受控性地收缩以生成LV压力-体积曲线。使导管/导线以无菌方式在肩胛骨之间穿隧并外露。在研究过程中,定期(至少每周一次)使用封管溶液冲洗流体填充导管以防止凝血和细菌生长(2-3mL牛磺酸(Taurolidine)-柠檬酸盐溶液,TCS-04;爱克斯技术公司(Access Technologies))。

[0274] 起搏器植入

[0275] 在心血管仪器装备后,小心暴露右颈静脉且插入双极起搏引线/导管(CAPSUREFIX®诺乌斯(Novus);美敦力(Medtronic))。在透视导向下,将此起搏引线以顺行性推进到右心室中且以活动方式附着(拧入)到顶心内膜。将引线的近端固定到起搏器件(卡帕(Kappa)900;美敦力)。随后,将起搏器置入/固定于颈部的皮下袋。

[0276] 考虑到通过胸廓切开术暴露心脏,将双极起搏导线固定于右心室中层心肌中。使此起搏引线在肩胛骨之间穿隧/外露,并且与外部脉冲生成器/起搏器结合使用。使用植入的心内膜起搏器作为外部/心外膜起搏器之后备。

[0277] 恢复

[0278] 在从胸廓切开术缝合胸腔之前,置入胸管以用于抽取任何从手术程序累积的流体和/或气体。每天使用管吸取两次直到在大约24小时时段内所取出流体的量小于35mL/吸取为止。然后去除胸腔管。

[0279] 向所有动物投与预防性抗生素(20mg/kg到50mg/kg头孢唑林,通过静脉内方式投与)和疼痛剂(约0.2mg/kg美洛昔康(meloxicam),通过静脉内方式投与)。如果需要,那么还投与其它镇痛剂,包括芬太尼(fentanyl)贴剂(25mcg/小时到50mcg/小时)。将所有手术切口缝合成层;使用可吸收缝线缝合底层肌肉组织且使用钉缝合皮肤。

[0280] 在手术后,使动物恢复至少14天。每天两次在至少7天内经口投与头孢氨苄(cephalexin) (20mg/kg到50mg/kg),并且在手术之后每天一次在至少2天内经口或经皮下投与美洛昔康(0.1mg/kg)。在整个恢复阶段,每天观察动物的常规恢复体征且观察伤口位点的潜在感染的任一体征。将经历疼痛、窘迫和/或感染的动物提请主治兽医和研究主管的注意。在手术之后使皮肤切口钉保持并不去除至少7天。

[0281] 心脏衰竭的诱导

[0282] 在从手术恢复和/或从使用硝酰基供体投药的足够清除期后,对动物实施3周超速起搏(210ppm)方案以旨在触发与心脏衰竭综合症一致的左心室功能障碍/重塑。简单来说,通过植入的起搏器/右心室引线,使心室以210次心跳/分钟(bpm)异步且连续地起搏。通过在大约3周起搏之后超声心动图(例如射血分数EF从约60%降低到约35%的目标,左心室LV扩张)和神经介质(例如N-末端前脑钠尿肽(NT proBNP)从约300pM/L的基线升高到大于1800pM/L)变化来证实左心室重塑(和心脏衰竭诱导)。在不存在起搏下(至少15min)收集超声心动图和血样。

[0283] 5.3.2结果

[0284] 血液动力学效能评价

[0285] 在使用媒剂(对照)和硝酰基供体(CXL-1020或式(1)、(2)、(83)、(84)或(85)的化合物)治疗期间研究动物(正常或心脏衰竭)。在每一投药时段中,连续监测清醒吊索束缚动物长达二到三小时。在血液动力学稳定后,开始输注媒剂。然后立即借助简短腔静脉闭塞(通过血管闭塞器的短暂膨胀)急剧减小左心室前负荷以生成一系列力-体积曲线/回路;执行至多三个闭塞,从而实现测试之间的血液动力学恢复。继续输注媒剂且在30min之后收集另一组血液动力学数据(基线)。在收集基线血液动力学数据后,开始输注所测试的硝酰基供体化合物且在选自下列的至多四(4)个时间点获得/执行类型血液动力学/功能参数:在开始输注媒剂/测试化合物之后30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和180分钟。对于安慰剂或时间对照治疗组来说,经至多180分钟向每一动物投与适当安慰剂的输注。在所有情形下,以1mL/kg/hr的恒定静脉内输注速率递送测试化合物且在摩尔等效或大约2/3摩尔等效的投药速率下进行比较。

[0286] 分析所得左心室压力和体积数据以生成代表心肌的收缩和能量状态的关系。收集收缩性动脉压(SAP)、舒张性动脉压(DAP)和平均动脉压(MAP)。从压力(ESP、EDP、dP/dt<sub>max/min</sub>、弛豫时间常数-τ[基于具有非零渐近线的单指数衰变])和体积(收缩末期体积(ESV)、舒张末期体积(EDV)、每搏输出量(SV))信号获得左心室机械和/或几何指数。此外,从在前负荷减小的短暂时段期间生成的左心室压力-体积数据(PV回路)类型下列测量:压力体积面积(PVA)和每搏作功(SW)、收缩末期(ESPVR)和舒张末期(EDPVR)压力体积关系和收缩末期压力和每搏输出量关系(动脉弹性(Ea))。从正常狗和心脏衰竭狗中的研究获得的代表性数据展示于表5和表6中。心脏衰竭狗的代表性数据还展示于图1中。SVR(全身血管阻力)降低与血管舒张相关。

[0287] 表5.正常犬中的硝酰基供体的血液动力学参数(从基线的变化%)

[0288]

	化合物					
	对照	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
投药速率 ( $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ )	0	100	50	100	65	77
动物数量	3	6	8	4	4	4
HR	-2.21±1.51	6.71±4.72	-4±2	-6.17±5.58	2.89±2.94	4.31±2.98
ESP	-1.8±0.58	-17.79±3.09	-18±2	-15.22±2.39	-21.99±3.32	-16.85±2.33
EDV	2.62±0.42	-20.51±7.63	-6±2	-17.41±1.58	-16.88±1.69	-10.99±2.33
$\tau$	11.14±1.15	-6.58±4.53	-6±1	-6.40±7.11	-10.10±1.56	-9.60±6.06
SW	-2.80±1.26	-13.96±5.51	-11±4	-17.56±2.66	-19.18±6.70	-13.98±1.14
ESPVR	-3.20±1.15	28.25±8.69	19±1	25.87±5.04	29.33±8.36	50.71±8.14
PRSW	-0.78±0.38	12.60±2.96	12±1	12.88±1.12	19.79±3.39	17.70±2.35

缩写:

HR: 心率。增加的 HR (源于对低血压的反射性反应或源于对心脏的主要药物效应)有害。

ESP: 收缩末期压力-类似于下文的 MAP。

EDP 或 LVEDP: 舒张末期压力(左心室)。与肺压力相关。其降低指示肺充血减少(急性心脏衰竭疗法的主要目标)。

[0289]

$\tau$ : 在心舒期期间心脏的舒张力或弛豫指数。其降低较为有利并且指示增进的舒张性性能。

SW: 每搏作功。心脏为产生给定量顺流所施加功的量度。

ESPVR: 收缩末期压力体积关系。收缩力/收缩性的量度(急性心脏衰竭疗法的主要目标)。其增加指示增进的心脏性能和效率。

PRSW: 前负荷补充每搏作功-类似于上文的 ESPVR。

SV: 每搏输出量。在每次心跳时自左心室喷出的血液量。考虑到相同负载条件, 收缩影响剂应增加此参数。

MAP 或 MBP: 平均动脉压或平均血压。较小降低较为有利并且为血管舒张的证据。

EDV 或 LVEDV: 舒张末期体积(左心室)。心舒期的填充程度的指数。其降低指示体积超负荷的减小。

[0290] 表6. 心脏衰竭犬中的硝酰基供体的血液动力学参数(从基线的变化%)

[0291]

化合物	对照	CXL-1020	(1)	(2)	(83)	(84)
投药速率(μmol/kg/min)	0	100	75	100	65	77
动物数量	3	6	6	4	4	4
ESP	3.89±2.11	-14.78±3.24	-17±1	-13.83±3.30	-18.52±2.59	-13.72±2.83
HR	-5.08±5.83	-0.23±2.25	-6±2	-1.36±2.06	0.05±1.25	3.72±2.45
EDV	0.86±0.86	-12.03±3.72	-9±2	-3.26±1.05	-4.91±0.57	-13.43±4.63
SW	1.83±1.87	-12.01±4.24	10±5	-9.41±2.84	-9.63±1.70	-5.96±1.58
τ	4.05±4.72	-17.27±1.39	-16±4	-12.51±2.72	-18.32±3.06	15.61±1.58
ESPRV	-3.14±0.87	45.42±16.48	29±1	22.84±5.69	38.06±8.79	51.01±5.85
PRSW	-0.88±0.68	21.97±3.79	22±1	17.91±1.47	14.90±2.27	25.03±2.52
	缩写: HR, 心率; ESP, 收缩末期压力; EDV, 舒张末期体积; τ, 弛豫时间常数; SW, 每搏作功; ESPVR, 收缩末期压力体积关系; PRSW, 前负荷补充每搏作功。					

[0292] 结果(例如在图1中)显示,式(1)、(2)、(83)、(84)和(85)的化合物与CXL-1020在正常和衰竭犬模型中具有相当的血液动力学活性。

[0293] 5.4 使用硝酰基供体的毒理学研究

[0294] 5.4.1 实例4: 使用CXL-1020的活体内试验

[0295] 在硝酰基供体CXL-1020(N-羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺)的活体内试验期间,实施14天研究以评估以至多90μg/kg/min的投药速率使用CXL-1020的连续输注治疗的狗的耐受性。此第一研究发现,在以60μg/kg/min的投药速率投与时,CXL-1020较为耐受。然而,出人意料地,在60μg/kg/min投药速率下观察到与炎症过程一致的临床病理学变化,如炎症的临床病理学标记物变化所反映。为进一步探究此不需要的副效应,开始狗的随访14天研究。随访研究需要在仅4天之后终止,这是因为出现以下其它不需要的副效应:在以手术方式植入输注导管的狗后肢中意外发生显著肿胀和炎症,其不时地干扰正常肢功能;在腹股沟区域中皮肤褪色;活动性降低;无食欲;和在最高剂量组中,皮肤冷触摸。

[0296] 为确定炎症和后肢肿胀的病因,在随后6个月中实施一系列72小时连续输注探究性研究。那些研究的结果展示,在以稀释到5%右旋糖水溶液中的CXL-1020:CAPTISOL®摩尔比率为1:1的pH 4调配物投与时,CXL-1020引起与在狗中在大于或等于0.03μg/kg/min的投药速率下的炎症过程一致的临床病理学变化。在股静脉中的导管插入位点周围(导管尖端上游15cm)、导管尖端和导管尖端下游观察到血管炎症。第一炎症位点(导管插入位点)导致在早期终止的随访研究中观察到的狗后肢肿胀和炎症。将输注液的pH从4增加到6会降低炎症,从而将炎症性特征改良大约3倍(参见图4)。然而,在狗中在以大于或等于3μg/kg/min的投药速率投与CXL-1020时,仍显示显著不需要的副效应。

[0297] 为避免导管插入位点的相关副效应且评价血管炎症是否是由植入导管的设计所致,使用置于周边(头部)静脉中的经皮导管在狗中实施24小时连续输注研究。在6小时输注之后,在导管尖端下游的上前肢中观察到显著水肿。在24小时输注之后,检测到类似于在使

用植入中心导管的先前研究中所观察的那些结果的临床病理学变化。还检测显微病理学，其显示在导管尖端处具有严重血栓性静脉炎且进一步显示在导管尖端下游具有减轻严重程度的梯度。

[0298] 为确定在较长持续时间投药后在人类中是否发生局部静脉炎，在健康志愿者中实施较长持续时间研究。较长持续时间研究包括剂量递增研究，其中以 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和 $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的投药速率向10名志愿者的小组依序投与CXL-1020的24小时连续输注，并且在每一小组之间进行安全性评价。每一小组由2个安慰剂治疗和8个活性剂治疗组成，其具有1个活性剂和1个安慰剂的标记对和随后1个安慰剂治疗和7个活性剂治疗的主组。输注是通过插入前臂静脉的经皮导管进行。在12小时输注之后，将导管转向对侧臂。发现 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的投药速率(24小时)耐受良好。在第二小组中，经24小时投与 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的剂量，在2名安慰剂治疗的志愿者中并无不良发现，但在具有输注位点静脉炎的所有8名个体中具有轻微发现(临床体征和/或临床病理学变化)。基于这些结果，中止较长持续时间安全性研究。

[0299] 继续探索性研究以确定CXL-1020在较高但仍在临幊上所需剂量下的不需要的副效应的病因。使用CXL-1020副产物(在硝酰基供予之后剩余的部分)实施的研究为阴性，从而指示CXL-1020的副效应可归因于母体化合物CXL-1020或从其产生的HNO。使用在结构上与CXL-1020无关但针对硝酰基供予具有类似半衰期(约2分钟的半衰期)的替代硝酰基供体来实施研究。在所有情况下，在导管尖端处观察到局部血管副效应。这些结果表明，炎症是由从短半衰期硝酰基供体迅速释放的硝酰基引起。

[0300] 5.4.2实例5：较长半衰期N-羟基磺酰胺型硝酰基供体相对于CXL-1020拥有增进的毒理学特征

[0301] 在雄性和雌性小猎犬中实施研究。使动物在标准实验室条件下自由获取饮水和商业犬饮食。在由研究方案指示进行血样收集之前，使动物禁食。通过自动化计时器提供荧光照明大约12小时/天。偶尔地，暗循环因研究相关性活动而间歇性地中断。每天监测并记录温度和湿度且最大可能程度地分别维持于介于 $64^{\circ}\text{F}$ 到 $84^{\circ}\text{F}$ 之间和介于30%到70%之间。使狗适应至少1周的时段。在此时段期间，每周称量动物并观察总体健康状况和任一疾病体征。使动物在剂量投与之前适应戴夹套至少三天。另外，还使动物在夹套适应期间适应戴伊式颈圈(Elizabethan collar)(e-颈圈)。

[0302] 手术程序和投药程序

[0303] 在剂量投与之前一天向动物插入导管。将经皮导管置入(使用无菌技术和无菌绷带包扎)于肘部远端的头部静脉中。在连续输注剂量投与期间，动物在其笼中自由移动。为促进连续输注剂量投与，将周边导管附接到取道犬夹套下方的延长部分且然后附接到系链输注系统。为防止动物接近/去除周边置放的经皮导管，在治疗持续时间(也就是插入导管时段)内使用维特卷(Vet Wrap)包扎导管位点且将e-颈圈置于动物上。在预治疗时段期间，以大约 $2\text{-}4\text{mL}/\text{hr}$ 的速率向静脉导管连续输注0.9%注射用氯化钠(USP，盐水)以维持导管通畅。在投药之前，使用相应投药溶液预填充输注系统(缓慢浓注输注)以确保在开启输注泵后立即开始投药。将输注管线连结到含有对照或测试化合物的储存器且开始输注。以预定恒定输注速率( $1\text{mL}/\text{kg}/\text{hr}$ 或 $2\text{mL}/\text{kg}/\text{hr}$ )将测试组合物连续输注24小时，并且在摩尔等效投药速率下进行比较。

[0304] 临床观察、临床病理学和显微病理学

[0305] 每天两次执行每一动物的详细临床检验且在投药前和开始组合物输注后6小时、12小时、24小时和72小时从所有动物收集体温测量和用于临床病理学的血样。在终止研究之后，在预定尸检时将所有动物无痛致死且执行完整尸检检验。收集所选组织，固定并储存以用于可能的未来显微检验。沿臂静脉完整解剖含有输注导管的头部静脉并沿其整个长度进行检验。将导管尖端的位置标志于未固定样品上。在固定之后，修整样品并滑动处理以提供代表导管尖端和导管尖端的近端和远端的周围组织（也就是在导管尖端远端1cm处；在导管尖端处，和在导管尖端近端1cm、5cm、10cm、15cm和20cm处）的横切组织学切片。相对于导管尖端，“近端”定义为更接近心脏且“远端”定义为远离心脏。

[0306] 安全性评价

[0307] 在式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)、(86)的化合物和CXL-1020的一些投药速率下观察到与炎症性综合症一致的临床病理学变化。将每一化合物与CAPTISOL<sup>®</sup> (7% w/v) 在pH4下于无菌水中一起调配。炎症的最敏感生物标记物为：(1)白血细胞计数(WBC, 通过使图2最右端部分中的值乘以103以(白血细胞数)/ $\mu$ L形式来获得)，(2)纤维蛋白原浓度(以mg/dL形式在图2的最右端部分中给出)，和(3)C-反应蛋白(CRP)浓度(以mg/L形式在图2的最右端部分中给出)。变化严重程度取决于化合物的身份和投与所述化合物的投药速率(图2)。在图2中，根据所述图中的最右端部分，将介于0(低严重程度)到2(高严重程度)之间的评分指配到炎症的这些生物标记物中的每一者。从这些标记物评分的总和计算累积评分。NOAEL(基于这些临床病理学标记物测定并表示为CXL-1020的摩尔等效投药速率( $\mu$ g/kg/min))提供于表7中。

[0308] 表7. 硝酰基供体的无可观察不良效应量(NOAEL)

[0309]

化合物	NOAEL ( $\mu$ g/kg/min) (实际值)
N-羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(CXL-1020)	< 0.03
N-羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺(1)	> 20
N-羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(2)	3
N-羟基呋喃-2-磺酰胺(83)	3
N-羟基-5-甲基噻吩-2-磺酰胺(84)	10
N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(85)	3
5-氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(86)	3

[0310] 对于CXL-1020来说，即使在低达0.03 $\mu$ g/kg/min的浓度下，还观察到WBC、纤维蛋白原和CRP显著升高。式(1)、(2)、(83)、(84)、(85)和(86)的较长半衰期化合物在各剂量下都具有显著高于CXL-1020的NOAEL。式(1)化合物具有最有益毒理学特征，其展示在至少高达

20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的剂量下并无不良效应。此代表式(1)化合物相对于CXL-1020增进大于660倍。  
 [0311] 总而言之,这些发现表明,CXL-1020输注会引起炎症性综合症,使用本发明的较长半衰期硝酰基供体会实质上减少此情形。

[0312] 所述发现表明,在导管尖端、导管尖端下游和(在某些情况下)导管尖端上游与CXL-1020有关的血管毒性是由硝酰基释放引起的局部炎症所致。另外,据假设,在这些位点处使用较长半衰期硝酰基供体可显著减轻炎症。此可通过以下方式来证实:借助血管系统在股静脉插入位点处(在导管尖端远端15cm)、沿导管到导管尖端的轨迹和越过尖端下游20cm处的详细组织病理学来评估硝酰基供体。在硝酰基供体的特定投药速率下测定水肿、失血、血管炎症和血管周围炎症的显微病理学发现。

[0313] 图3绘示展示显微病理学发现的综合评分的“热图”,其中在如上文所描述的血管系统的切片中对血管炎症、失血、血栓和血管退化/再生的严重程度进行评分。在始于导管尖端远端1cm(上游)且前进到导管尖端近端20cm(下游)的血管切片中对(1)水肿、(2)血管和血管周围炎症和(3)失血的发现进行评分(各自指配选自以下的值:0=在正常限值内;1=最小;2=轻度;3=中等;4=严重)。从这些发现评分的总和计算综合评分。在图3中,累积组织学综合评分介于0-2(低严重程度)到11-12(高严重程度)之间。据观察,显微变化的严重程度和距导管尖端的距离(其中检测所述显微变化)取决于硝酰基供体的身份和投与硝酰基供体的投药速率。NOAEL值(基于用于一系列硝酰基供体的这些显微病理学标记物测定并表示为CXL-1020的摩尔等效投药速率( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )提供于表8中。

[0314] 表8. 硝酰基供体的无可观察不良效应量(NOAEL)

[0315]

化合物	NOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) (莫耳等效于 CXL-1020)
<i>N</i> -羟基-2-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(CXL-1020)	< 3
<i>N</i> -羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺(1)	$\geq$ 180
<i>N</i> -羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(2)	$\geq$ 180
<i>N</i> -羟基呋喃-2-磺酰胺(83)	$\geq$ 90
<i>N</i> -羟基-5-甲基噻吩-2-磺酰胺(84)	$\geq$ 60
<i>N</i> -羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(85)	$\geq$ 180
5-氯- <i>N</i> -羟基噻吩-2-磺酰胺(86)	$\geq$ 180

[0316] 发现呈现于表8中,即较长半衰期硝酰基供体(例如式(83)、(84)、(85)和(86)的化合物)相对于CXL-1020具有实质上增进的毒理学特征。任一剂量下的副效应的特征严重程度随距导管尖端的距离而降低,并且血管副效应的严重程度随剂量的降低而降低。这些发现证实,式(83)、(84)、(85)和(86)的化合物具有较大安全余裕,此可转变为在人类中实质

上增进的治疗指数和用于以治疗有效的剂量和投药速率经静脉内投与的适用性。

[0317] 5.5实例6:增加pH会增进毒理学特征

[0318] 在pH 4和pH 6下(于乙酸钾缓冲剂中)调配三种硝酰基供体(CXL-1020、化合物(2)和化合物(86))且评价组合物的毒理学特征。对于pH 4下的试样来说,通过以下方式来制备组合物:混合1:1摩尔比率的硝酰基供体:**CAPTISOL®**,冻干混合物,然后将经冻干混合物稀释到D5W中。对于pH 6下的试样来说,通过以下方式来制备组合物:混合1:1摩尔比率的硝酰基供体:**CAPTISOL®**,冻干混合物,然后将经冻干混合物稀释到含有5mM磷酸钾的D5W中。以3 $\mu$ g/kg/min的速率输注化合物。如图4中所展示,将输注液pH从大约4增加到大约6会增进三种化合物的毒理学。

[0319] 5.6浓缩物稳定性评价

[0320] 5.6.1实例7:式(1)化合物

[0321] 评估式(1)化合物和**CAPTISOL®**的液体浓缩物的稳定性。评价式(1)化合物的下列三种浓度:21.2mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。在4种水性媒剂中制备三中目标浓度的包含不同百分比**CAPTISOL®**的试样,如表9中所汇总。组合适当量的固体和媒剂,并且在完全溶解后,通过添加1N NaOH来将每一试样的pH调节到4.0。制备1.5-mL规模的试样。将等分试样储存于2°C-8°C和25°C下。

[0322] 表9. 用于评价式(1)化合物浓缩物稳定性的制备试样

试样编号	式(1)化合物的浓度 (mg/mL)	CAPTISOL®% (w/v)
C1	21.2	0
C2		30
C3	50	0
C4		10
C5	50	20
C6		30
C7	100	0
C8		10

试样编号	式(1)化合物的浓度 (mg/mL)	CAPTISOL®% (w/v)
C9		20
C10		30

[0325] 在制备后和在储存1天、3天和7天之后,从相应温度条件取出试样且目测其外观。通过HPLC(西丽格(XBridge)苯基管柱(沃特斯(Waters)) ;UV吸光度检测器,272nm;流动相:含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度) 分析试样,并且测量每一试样的pH。结果汇总于表10和表11中。将回收值正规化到在制备浓缩物之后即刻( $t=0$ ) 观察到的浓度。在所有储存于2°C–8°C下保持7天的试样中都实现完全回收(在方法的准确度内),但在所有储存于25°C下的试样中并非如此。

[0326] 相应地,致冷试样中pH降低和黄色强度增加的明显程度小于储存于25°C温度下的试样。在7天之后于21.2mg/mL和50mg/mL试样(在30% CAPTISOL® 中制得) 中和在3天之后于100mg/mL试样(在相同媒剂中制得) 中观察到完全回收。在三天之后于制备于20% CAPTISOL® 中的50mg/mL试样中还观察到大于90%的回收率。在较低浓度、较高CAPTISOL® 百分比和较低温度下稳定性最大。

[0327] 表10.浓缩物稳定性试样的目测外观

[0328]

试样 编号	CAPTISOL® % (w/v)	式(1)化 合物浓 度 (mg/mL)	储存温度 (°C)	目测外观			
				$t = 0$	$t = 1\text{ d}$	$t = 3\text{ d}$	$t = 7\text{ d}$
C1	0	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	B	C
C2	30	21.2	2-8	A	A	A	A
			25		A	A	A
C3	0	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C4	10	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	C	D
C5	20	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	C
C6	30	50	2-8	B	B	B	B
			25		B	B	B
C7	0	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D

[0329]

试样 编号	CAPTISOL® % (w/v)	式(1)化 合物浓 度 (mg/mL)	储存温度 (°C)	目测外观			
				t = 0	t = 1 d	t = 3 d	t = 7 d
C8	10	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C9	20	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	D	D
C10	30	100	2-8	B	B	B	B
			25		C	C	C

[0330] A=澄清,无色

[0331] B=澄清,极浅黄色

[0332] C=澄清,浅黄色

[0333] D=澄清,黄色

[0334] 表11.浓缩物稳定性试样的分析结果

[0335]

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

[0336] 5.6.2 实例8:式(2)化合物

[0337] 在4°C和25°C下于7天内使用1天、3天和7天后的时间点评价在pH 4.0下存于媒剂30% CAPTISOL® (w/v) 中的式(2)化合物(30mg/mL)的液体浓缩物的储存稳定性。在每一时间点,评价试样的目测外观、pH和浓度且通过HPLC(西丽格苯基管柱(沃特斯);UV吸光度检测器,272nm;流动相:含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度)评价纯度。

[0338] 通过将30克 CAPTISOL® 准确称量到150mL烧杯中并使用45mL水溶解来制备所选媒剂CAPTISOL® (30% w/v, 存于水中, 并且将pH调节到4.0)。通过添加0.1N HCl来将pH调节到pH 4.0。随后, 将媒剂转移到容量瓶中并通过添加水达到100mL最终体积。在约25°C的温度下培育30分钟之后, 通过添加0.1N HCl来将媒剂pH再调节到pH4.0。媒剂形成澄清、无色溶液。

[0339] 如下所述来制备式(2)化合物的浓缩溶液。将搅拌棒和30mL媒剂添加到150mL烧杯中。在轻微到中等搅拌下分配大约1.8g式(2)化合物并转移到烧杯中。在约25°C的温度下搅拌45分钟之后(避光), 浓缩物形成澄清、无色溶液, 并且式(2)化合物的一些较小白色团块漂浮于溶液中。使用刮勺轻轻打破剩余团块。再搅拌45分钟后, 浓缩物形成澄清、无色溶液且并无任何可见固体。然后通过0.22μm PVDF唧筒过滤器过滤(0.2μm)浓缩物。

[0340] 对于t=0h测试来说, 将等分试样分布到小瓶中并通过HPLC(西丽格苯基管柱(沃特斯);UV吸光度检测器,272nm;流动相:含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度)分析且测定试样pH。将1mL浓缩物的12份等分试样分布到微离心管中用于在4°C和25°C下储存。在储存大约24小时、72小时和168小时之后, 从每一储存条件取出两份等分试样且评价目测外观、pH和浓度且通过HPLC分析纯度。所有试样都是澄清、无色溶液。储存于4°C和25°C下的试样的pH在7天内从3.7分别降低到3.6和3.3。两种媒剂都在7天内将式(2)化合物的浓度维持于30mg/mL, 如表12中所汇总。在表12中, 术语“c/c”是指澄清和无色。并未观察到可检测含量的已知降解物(式(101)化合物)。

[0341] 表12. 在7天储存期间式(2)化合物的浓缩物溶液的观察性质的汇总

[0342]

储存 条件	参数	试样	时间点			
			0 h	24 h	72 h	168 h
4°C	浓度, mg/mL	1	30.3	30.6	29.6	29.7
		2		30.2	29.4	29.9
	pH	1	3.71	3.70	3.66	3.58
		2		3.70	3.66	3.61
	外观	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
25°C	式(101)的所观察降解物化合物, mg/mL	1	无	无	无	无
		2		无	无	无
	浓度, mg/mL	1	30.3	30.2	29.4	29.5
		2		30.2	29.8	29.4
	pH	1	3.71	3.47	3.34	3.32
		2		3.48	3.34	3.30
	外观	1	c/c	c/c	c/c	c/c
		2		c/c	c/c	c/c
25°C	式(101)的所观察降解物化合物, mg/mL	1	无	无	无	无
		2		无	无	无

[0343] 5.7静脉内投药溶液的稳定性

[0344] 5.7.1实例9: 储存于25°C下的式(1)化合物-投药溶液

[0345] 在25°C下于48小时内评价从稀释到市售IV稀释剂中的CAPTISOL®浓缩物制得的式(1)化合物的投药溶液的稳定性, 并且分析点位于稀释之后0、8、12、16、24和48小时。因所需的分析点, 使用单独投药溶液组实施两个研究。第一组(A组)涵盖除16小时外的所有时间点。第二组(B组)仅需在0小时和16小时下进行分析。从相同批号的冻干药物产品(24mg/mL式(1)化合物/30% CAPTISOL®)的两个单独小瓶来制备用于制备两组投药溶液的浓缩物。

[0346] 浓缩物制备

[0347] 使用10mL注射质量水(WFI)重构一小瓶冻干药物产品(24mg/mL式(1)化合物/30% CAPTISOL®, pH 4)以制备每一浓缩物(用于投药溶液的A组和B组)。测量所得溶液的pH值, 并且经测定两个小瓶为大约3.9。并不执行pH调节。稀释浓缩物并通过HPLC(西丽格苯基管柱(沃特斯); UV吸光度检测器, 272nm; 流动相: 含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度)分析, 并且两种浓缩物经测定含有20–21mg/mL式(1)化合物而非24mg/mL的标称值, 此表面上是由于所溶解API和CAPTISOL®对于总溶液体积的贡献。

[0348] 稀释剂制备

[0349] 选择市售乙酸钾和磷酸钾溶液用于评估。获得商业乙酸钾，并且根据用于商业产品的郝普拉 (Hospira) 产品插页来制备USP磷酸钾溶液。将每一溶液以10mM稀释于5%右旋糖(D5W) 和2.5%右旋糖(D2.5W) 中。使用WFI质量水将市售D5W稀释2倍以产生D2.5W溶液。测量每一浓缩且稀释溶液的pH;结果呈现于表13中。

[0350] 表13. 所选稀释剂的pH测量结果

稀释剂	浓度	pH
乙酸盐	10 mM, 存于 D2.5W 中	6.2
	10 mM, 存于 D5W 中	6.0
	初始物(2 M)	6.7
磷酸盐	10 mM, 存于 D2.5W 中	6.8
	10 mM, 存于 D5W 中	6.7

[0352]	初始物(3 M)	6.5
--------	----------	-----

[0353] 投药溶液制备

[0354] 以5mL规模体积将式(1)化合物浓缩物稀释到10mM稀释剂溶液中以实现8mg/mL、1mg/mL和0.1mg/mL的式(1)化合物浓度，如表14中所汇总。一式两份制备每一试样。减小10% CAPTISOL<sup>®</sup>溶液中的右旋糖含量以确保投药溶液实质上等渗。将每一溶液储存于25°C下。

[0355] 表14. 用于稳定性评估的投药溶液的制备

[0356]

式(1)化合物 (mg/mL)	稀释剂	稀释因子	CAPTISOL® (w/v %)
8.0	存于 D2.5W 中的 10 mM 乙酸盐或磷酸盐	3	10%
1.0	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐或磷酸盐	24	1.3%
0.1		240	0.1%

[0357] 试样分析

[0358] 在制备后和在储存于25°C下8、12、16、24和48小时之后分析试样。观测每一试样的目测外观,测量pH,并且通过HPLC分析每一试样中主要降解物(式(100)化合物)的浓度和存在。

[0359] 结果

[0360] 稳定性评估的结果呈现于表15、表16和表17中。对应于试样中降解物(式(100)化合物)的峰的存在由“X”表示。

[0361] 在试样对内和在A组和B组中制备的相应投药溶液之间每一复制物的结果通常一致。对于含有存于磷酸盐中的0.1mg/mL式(1)化合物的制备试样来说,在复制物之间于24小时和48小时时间点处观察到回收差异。

[0362] 对于制成存于基于乙酸盐和磷酸盐的稀释剂中的8mg/mL式(1)化合物的试样来说,在48小时内维持完全回收(在HPLC方法的准确度内)和不存在可检测降解物(式(100)化合物)峰。这些试样实际上含有大约7mg/mL式(1)化合物,这与浓缩物中20-21mg/mL式(1)化合物的浓度一致。在两种稀释剂中,制成8mg/mL式(1)化合物的试样的稳定性优于制成较低浓度的试样。不受限于理论,这些试样与那些制成较低式(1)化合物浓度者相比的优选稳定性可归因于较高CAPTISOL®浓度(10%,存于稀释溶液中)。

[0363] 所有试样在48小时储存中都保持澄清和无色。所有试样的pH都随时间而降低。在制备后(在t0时)于所有含有0.1mg/mL式(1)化合物的制备试样中和在所有后续时间点时于所有含有0.1mg/mL和1mg/mL式(1)化合物的制备试样中都观察到已知降解物(式(100)化合物)。

[0364] 一般来说,稳定性随式(1)化合物的浓度的降低而降低。不受限于理论,降低的稳定性可能是由于投药溶液的较低CAPTISOL®百分比。在含有存于基于乙酸盐和磷酸盐的稀释剂中的0.1mg/mL式(1)化合物的制备试样中,初始降解程度(经16小时)类似。然而,含有1mg/mL的制备试样的稳定性显示在乙酸盐中的稳定性显著优于磷酸盐。

[0365] 表15. 25°C下的投药溶液稳定性评估结果,回收百分比

[0366]

投药溶液	复制物	稀释剂	式(1)化合物, mg/mL	式(1)化合物, mg/mL		从 t0 的回收率				
				t0 (A 组)	t0 (B 组)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 乙酸盐	8.0	6.94	7.06	101%	102%	101%	102%	101%
	b			6.95	7.06	101%	102%	101%	102%	103%
2	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	1.0	0.86	0.85	97%	97%	97%	94%	92%
	b			0.87	0.84	98%	98%	98%	96%	95%
3	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	0.1	0.10	0.09	81%	78%	66%	67%	55%
	b			0.10	0.09	80%	75%	68%	63%	51%
4	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 磷酸盐	8.0	6.98	6.79	98%	99%	102%	99%	100%
	b			7.00	6.93	99%	94%	100%	100%	100%
5	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	1.0	0.87	0.85	89%	86%	86%	78%	71%
	b			0.88	0.85	90%	83%	82%	79%	72%
6	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	0.1	0.10	0.10	83%	78%	72%	62%	41%
	b			0.10	0.10	79%	72%	68%	50%	32%

[0367] 表16. 25℃下的投药溶液稳定性评估结果,pH

[0368]

投药溶液	复制物	稀释剂	式(1)化合物, mg/mL	pH						
				t0 (A 组)	t0 (B 组)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 乙酸盐	8.0	5.6	5.5	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3
	b			5.6	5.5	5.5	5.4	5.4	5.3	5.3
2	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	1.0	5.7	5.7	5.6	5.7	5.5	5.5	5.3
	b			5.9	5.7	5.7	5.8	5.5	5.5	5.4
3	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	0.1	6.1	5.9	5.9	5.9	5.4	5.7	5.7
	b			5.8	5.9	5.9	5.9	5.3	5.7	5.5
4	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 磷酸盐	8.0	6.3	6.1	5.9	5.9	5.6	5.5	5.0
	b			6.3	6.2	5.9	5.8	5.6	5.5	4.7
5	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	1.0	6.5	6.6	6.3	6.4	6.2	6.1	5.8
	b			6.6	6.5	6.3	6.4	6.1	6.3	6.0
6	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	0.1	6.8	6.7	6.6	6.6	6.3	6.5	6.4
	b			6.8	6.8	6.5	6.5	6.2	6.5	6.4

[0369] 表17. 25℃下的投药溶液稳定性评估结果-测量式(100)化合物的外观

[0370]

投药溶液	复 制 物	稀释剂	式(1)化 合物, mg/mL	式(100)化合物						
				t0 (A组)	t0 (B组)	8 h (A)	12 h (A)	16 h (B)	24 h (A)	48 h (A)
1	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 乙酸盐	8.0							
	b									
2	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
3	a	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X
4	a	存于 D2.5W 中的 10 mM 磷酸盐	8.0							
	b									
5	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	1.0			X	X	X	X	X
	b					X	X	X	X	X
6	a	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	0.1	X	X	X	X	X	X	X
	b			X	X	X	X	X	X	X

[0371] 5.7.2 实例10: 储存于2°C-8°C下随后储存于25°C下的式(1)化合物-投药溶液

[0372] 如实例9中所描述来製备从稀释到市售IV稀释剂中的CAPTISOL®浓缩物制得的式(1)化合物的投药溶液的稳定性。在2°C-8°C下于24小时内评价溶液,随后在25°C下储存48小时。如表18中所展示,对于所有投药溶液来说,式(1)化合物的回收率通常高于储存于25°C下的相应试样(参见来自先前实例的表16),从而表明在储存于25°C的温度下之前在2°C-8°C下制备和储存的投药溶液的稳定性有所增进。

[0373] 表18. 2°C-8°C和25°C下的投药溶液稳定性评估结果,回收百分比

[0374]

试样 编号	稀释剂	式(1)化 合物, mg/mL	从 t0 的回收率								
			t0 (A 组)	t0 (B 组)	24 h (A)	24 h (B)	32 h (A)	36 h (A)	40 h (B)	48 h (A)	72 h (A)
			2-8 ℃	2-8 ℃	2-8℃	2-8℃	25℃ 下 8 h	25℃ 下 12 h	25℃ 下 16 h	25℃ 下 24 h	25℃ 下 48 h
1	存于 D2.5W 中的 10 mM 乙酸盐	8.0	7.13	6.91	99%	103%	101%	99%	103%	97%	99%
2	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	1.0	0.89	0.89	99%	100%	98%	98%	93%	95%	92%
3	存于 D5W 中的 10 mM 乙酸盐	0.1	0.10	0.10	97%	97%	92%	89%	67%	82%	73%
4	存于 D2.5W 中的 10 mM 磷酸盐	8.0	7.18	7.08	100%	102%	99%	99%	100%	97%	97%
5	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	1.0	0.89	0.88	99%	101%	95%	93%	90%	87%	81%
6	存于 D5W 中的 10 mM 磷酸盐	0.1	0.11	0.10	97%	97%	89%	86%	76%	76%	63%

[0375] 5.7.3 实例11: 储存于25℃下的式(2)化合物-投药溶液

[0376] 评价用于静脉内投与的式(2)化合物的一系列投药溶液。在低、中和高浓度(分别为0.1mg/mL、1mg/mL和5mg/mL)下于稀释成各种投药溶液后评估式(2)化合物的所选浓缩物(以30mg/mL在pH 4.0下于30% CAPTISOL®的媒剂中制得)。对于将式(2)化合物稀释到0.1mg/mL和1mg/mL来说,评估三种投药溶液:1) D5W, 2) D5W以及5mM磷酸钾(pH=6), 和3) D5W以及20mM磷酸钾(pH=6)。为将式(2)化合物的稀释液的等渗透压维持于5mg/mL, 将投药溶液的右旋糖浓度减小到2.5% (w/v)。因此, 所评估的投药溶液为: (1) D2.5W, (2) D2.5W以及5mM磷酸钾(pH=6), 和(3) D2.5W以及20mM磷酸钾(pH=6)。

[0377] 在储存于25℃下之后大约0、16、24和48小时评价潜在投药溶液的目测外观、pH、渗透压和浓度且通过HPLC(西丽格苯基管柱(沃特斯);UV吸光度检测器, 272nm;流动相:含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度)评价纯度。所有试样都是澄清、无色溶液, 唯一例外是存于D2.5W以及5mM磷酸盐中的5mg/mL式(2)化合物, 其在25℃下48小时之后具有澄清、浅黄色外观。所有溶液都等渗(290+/-50mOsm/kg), 唯一例外是存于D5W以及20mM磷酸盐

中的1mg/mL式(2)化合物,其具有大约350mOsm/kg的渗透压。另外,除存于D2.5W以及5mM磷酸盐中的5mg/mL式(2)化合物外,所有其它投药溶液在48小时内都将式(2)化合物维持于0.1mg/mL、1mg/mL和5mg/mL的目标浓度。此外,在25℃下于16小时之后通过HPLC在含有磷酸盐缓冲剂的投药溶液中观察到少量已知降解物式(101)化合物(通过释放活性HNO基团形成)。式(101)化合物的所观察量约为所述方法的检测限值。

[0378] 随pH和缓冲剂的变化,另外评估5mg/mL式(2)化合物投药溶液的稳定性。将式(2)化合物的浓缩溶液(以30mg/mL在30% CAPTISOL<sup>®</sup>的媒剂中于pH 4.0下制得)稀释到5mg/mL并稀释成4种潜在投药溶液。评估4种投药溶液:1) D2.5W、5mM磷酸钾(pH=6.0),2) D2.5W以及5mM柠檬酸钾(pH=6.0),3) D2.5W、5mM柠檬酸钾(pH=5.0),和4) D2.5W、5mM乙酸钾(pH=5.0)。式(2)化合物的所有投药溶液都等渗(290+/-50mOsm/kg)。在25℃下储存大约24小时和48小时之后,评价投药溶液的目测外观、pH和浓度且通过HPLC评价纯度。非磷酸盐投药溶液是澄清、无色的且在48小时内将式(2)化合物维持于5mg/mL的目标浓度;而与投药溶液筛选一致,存于D2.5W以及5mM磷酸盐(pH 6.0)投药溶液中的5mg/mL式(2)化合物具有澄清、浅黄色外观,并且式(2)化合物在48小时之后仅回收60%。另外,除存于D2.5W、5mM柠檬酸盐(pH 5.0)中的5mg/mL式(2)化合物外,通过HPLC在所有试样中都观察到少量已知降解物式(101)化合物。

[0379] 在25℃下储存7天之后,非磷酸盐投药溶液仍具有澄清和无色的外观。在存于D2.5W、5mM柠檬酸盐pH 6.0投药溶液中的5mg/mL式(2)化合物中于7天内测量到最小酸度增加,而D2.5W、5mM柠檬酸盐pH 5.0投药溶液在最初24-48h内具有最小pH变化。另外,在25℃下储存14天之后,含有5mM柠檬酸盐的pH 6.0投药溶液试样仍是澄清、无色溶液,而含有5mM柠檬酸盐或5mM乙酸盐的pH 5.0投药溶液是澄清、黄色溶液。结果汇总于表19中。

[0380] 表19.式(2)化合物从5mg/mL投药溶液的回收率

[0381]

投药溶液	试样	时间点		
		0 h	24 h	48 h
(1). D2.5W, 5 mM 磷酸盐, pH 6.0	1	101%	100%	60.7%
	2	100%	100%	62.8%
(2). D2.5W, 5 mM 柠檬酸盐, pH 6.0	1	101%	98.6%	96.7%
	2	101%	98.8%	96.5%
(3). D2.5W, 5 mM 柠檬酸盐, pH 5.0	1	101%	100%	99.1%
	2	100%	102%	99.3%
(4). D2.5W, 5 mM 乙酸盐, pH 5.0	1	95.6%	95.4%	95.4%
	2	96.0%	96.8%	94.8%

[0382] 5.8实例12: CAPTISOL<sup>®</sup>/硝酰基供体比率的评估

[0383] 选择式(1)化合物作为硝酰基供体模型。使用含有基于所提出毒理学研究选择的摩尔比率的CAPTISOL<sup>®</sup> (MW 2163g/mol)与式(1)化合物(MW 177.18g/mol)的浓缩物溶液执行稳定性评价。所评估的浓缩物汇总于表20中。通过组合适当量的固体和媒剂来制备浓缩物试样，并且在完全溶解后通过添加1N NaOH来将每一试样的pH调节到4.0。制备1.8-mL规模的试样。将每一溶液的等分试样储存于25℃下。

[0384] 表20. 所评估浓缩物试样的汇总

[0385]

试样编号	CAPTISOL <sup>®</sup> % (w/v)	式(1)化合物, mg/mL	目标 pH	摩尔比率, CAPTISOL <sup>®</sup> :式 (1)化合物
C11	10%	40	4.0	0.20
C12	20%	40	4.0	0.41
C13	30%	40	4.0	0.61

[0386] 另外，将每一浓缩物溶液稀释到IV稀释剂中直到预期在毒理学研究期间投与的最高和最低浓度(分别为8mg/mL和0.02mg/mL的式(1)化合物)。所评估的投药溶液汇总于表21中。选择媒剂以产生与人类血液大致等渗的可投与调配物(约290mOsm/kg水)。以5-mL规模体积(对于较高浓度试样来说)和25-mL规模体积(对于较低浓度试样来说)执行稀释。将每一溶液的等分试样储存于25℃下。

[0387] 表21. 所评估投药溶液的汇总

[0388]

试样编号	浓缩物编号	媒剂	式(1)化合物, mg/mL	稀释因子	最终 CAPTISOL <sup>®</sup> %(约 w/v)
D7	C11	D5W	8	5	2%
D8	C12	D5W	8	5	4%
D9	C13	D2.5W	8	5	6%
D10	C11	D5W	0.02	2000	.005%
D11	C12	D5W	0.02	2000	.010%
D12	C13	D5W	0.02	2000	.015%

[0389] 在制备时(t0)和在储存1天(24小时)和2天(48小时)之后,从储存取出试样并观测其测外观。所有浓缩物试样在48小时内都保持澄清和浅黄色。投药溶液D7-D9在每一时间点时较为澄清且极淡,并且投药溶液D10-D12保持澄清和无色。在每一时间点处,通过HPLC(西丽格苯基管柱(沃特斯);UV吸光度检测器,272nm;流动相:含有0.1% (v/v) 甲酸的乙腈水溶液的分级梯度)分析试样。浓缩物的HPLC分析的结果汇总于表22中。投药溶液的HPLC分析的结果汇总于表23中。所有浓缩物和投药溶液在48小时内都实现完全回收(在方法的准

确度内)。在制成0.02mg/mL的投药溶液中于低浓度下观察到式(1)化合物的主要降解产物(也就是式(100)化合物)。降解物浓度并不随时间增加且并不影响式(1)化合物的回收率。

[0390] 表22.浓缩物试样的HPLC分析的结果

[0391]

试样编号	CAPTISOL® % (w/v)	式(1)化合物, mg/mL			从 t <sub>0</sub> 的回收率, %	
		t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
C11	10	39.4	39.9	38.2	101%	97%
C12	20	40.9	39.9	40.6	97%	99%
C13	30	40.6	40.2	40.1	99%	99%

[0392] 表23.投药溶液的HPLC分析的结果

[0393]

试样编号	浓缩物编号	式(1)化合 物的浓度, mg/mL	式(1)化合物, mg/mL			从 t <sub>0</sub> 的回收率, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D7	C11	8.00	7.96	8.07	7.99	101%	100%
D8	C12	8.00	8.06	8.06	7.85	100%	97%
D9	C13	8.00	8.20	8.17	8.06	100%	98%
D10	C11	0.02	0.018	0.019	0.019	106%	105%
D11	C12	0.02	0.020	0.020	0.020	100%	100%

[0394]

试样编号	浓缩物编号	式(1)化合 物的浓度, mg/mL	式(1)化合物, mg/mL			从 t <sub>0</sub> 的回收率, %	
			t = 0	t = 1 d	t = 2 d	t = 1 d	t = 2 d
D12	C13	0.02	0.019	0.021	0.020	108%	105%

[0395] 5.9化合物的合成

[0396] 可根据下文所揭示的方法或通过业内已知程序来制备本文所揭示的化合物。用于反应的起始材料可购得或可通过已知程序或其明显修改制得。举例来说,一些起始材料可购自商业供应商,例如西格玛-奥德里奇公司(圣·路易斯(St.Louis),密苏里州(MO))。其它起始材料可通过揭示于诸如以下标准参考文件中的程序或其明显修改制得:马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)(约翰威利父子公司(John Wiley and Sons))和拉罗奇综合性有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)(VCH出版社)。

[0397] 实例13:N-羟基-5-甲基呋喃-2-磺酰胺(1)的制备

[0398] 向存于THF(6mL)和水(2mL)中且冷却到0℃的羟基胺(0.92mL 50%水溶液;13.8mmol)的溶液中逐滴添加存于THF(6mL)中的5-甲基呋喃-2-磺酰氯(1g,5.5mmol)的溶

液以维持温度低于10℃。将反应液搅拌5分钟,然后TLC(1:1己烷:乙酸乙酯(H:EA))展示磺酰氯实质上完全消耗。使用50mL二氯甲烷(DCM)将反应液稀释两次且分离有机部分并使用水(10mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用庚烷:EtOAc洗脱)对产物实施色谱分析,随后使用庚烷研磨,得到黄色固体形式的标题化合物(0.59g,产率为61%)。LC-MS  $t_R=0.91\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 500MHz)  $\delta\text{ppm}$  9.82 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ) , 9.64 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ) , 7.10 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) , 6.36 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ) , 2.36 (3H, s)。

[0399] 实例14:N-羟基-3-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(2)的制备

[0400] 3-甲磺酰基苯-1-磺酰氯

[0401] 根据揭示于帕克等人,医药化学期刊(J.Med.Chem.) 51 (21) :6902-6915 (2008) 中的方法合成中间体3-甲磺酰基苯-1-磺酰氯。具体来说,将甲基磺酰基苯(110g,0.7mol)在90℃下于氯磺酸(450mL,6.7mol)中加热18小时,然后将反应混合物冷却到约21℃的温度,随后缓慢倾倒于碎冰上。使用EtOAc(每次萃取使用2L)将所得浆液萃取两次。合并有机部分并使用盐水(50mL)洗涤,然后通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的中间体磺酰氯(125g,产率为75%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta\text{ppm}$  8.61 (1h, t,  $J=1.7\text{Hz}$ ) , 8.35-8.31 (2H, m) , 7.90 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ) , 3.15 (3H, s)。

[0402] N-羟基-3-甲磺酰基苯1-磺酰胺

[0403] 向存于THF(150mL)和水(25mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(16mL 50%水溶液, 245mmol)的水溶液中缓慢添加3-甲磺酰基苯-1-磺酰氯(25g, 98mmol),同时维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度下直到观察到磺酰氯实质上完全消耗为止(约5min),然后使用DCM(250mL)稀释反应液,分离有机部分并使用50mL水洗涤两次。合并水性萃取物并使用DCM(每次洗涤使用250mL)再洗涤两次。合并所有有机部分,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰棕色固体形式的标题化合物。使用庚烷:EtOAc(1:1;v:v)实施研磨,得到灰棕色固体形式的标题化合物(14g,产率为56%)。LC-MS  $t_R=0.90\text{min}$ ;高分辨率质谱(HRMS):理论值(C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>0</sub>S<sub>2</sub>) = 249.9844, 测量值 = 249.9833;  $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  9.85 (2H, q,  $J=3.3\text{Hz}$ ) , 8.31 (1H, t,  $J=1.6\text{Hz}$ ) , 8.28 (1H, dt,  $J=7.8,1.3\text{Hz}$ ) , 8.14-8.19 (1H, m) , 7.93 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ) , 3.32 (3H, s)。

[0404] 实例15:N-羟基-5-甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺(3)的制备

[0405] 向存于THF(6mL)和水(1mL)中且冷却到0℃的羟基胺(0.45mL 50%水溶液; 13.7mmol)的溶液中逐份添加5-甲基-1,2-噁唑-4-磺酰氯(1.0g, 5.5mmol)以维持温度低于10℃。将反应液搅拌10分钟,然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM(50mL)稀释反应液且分离有机部分并使用水(10mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩。使用二乙醚研磨产物,得到灰白色固体形式的标题化合物(0.45g,产率为46%)。LC-MS  $t_R=0.66\text{min}$ ;HRMS:理论值(C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) = 176.997, 测量值 = 176.9972;  $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  9.83 (1H, s) , 9.68 (1H, br. s.) , 8.77 (1H, s) , 2.64 (3H, s)。

[0406] 实例16:N-羟基-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(4)的制备

[0407] 向存于THF(12mL)和水(2mL)中且冷却到0℃的羟基胺(0.76mL 50%水溶液; 11.5mmol)的溶液中逐份添加1-苯并呋喃-7-磺酰氯(1g, 4.6mmol)以维持温度低于10℃。将反应液搅拌10分钟,然后TLC(庚烷:EtOAc)展示磺酰氯实质上完全消耗。使用DCM(25mL)稀

释反应液且分离有机部分并使用水(10mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩。使用庚烷研磨,得到灰白色固体形式的标题化合物(0.63g,产率为64%)。LC-MS  $t_R = 1.32$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 89.75 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 9.66 (1H, d,  $J = 3.1\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ )。

[0408] 实例17:4-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(5)的制备

[0409] N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺

[0410] 在0℃、搅拌和氮下冷却存于DCM(150mL)中的丙烷-2-胺(9.7mL, 112.6mmol)的溶液。逐滴添加噻吩-2-羧基氯(11.0mL, 102.3mmol)且然后添加乙基二异丙基胺(19.5mL, 112.6mmol)。将反应混合物升温到约21℃的温度且继续搅拌18小时,然后使用DCM(100mL)进一步稀释反应混合物并使用1M HCl溶液( $2 \times 50\text{mL}$ )、水( $1 \times 50\text{mL}$ )、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液( $1 \times 25\text{mL}$ )和盐水( $2 \times 25\text{mL}$ )洗涤,随后通过硫酸镁干燥有机层,过滤并在减压下浓缩,得到白色固体形式的N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(18.1g,产率为99.2%)。LC-MS  $t_R = 1.43\text{min}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.54-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, t,  $J = 4.3\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, br s), 4.31-4.16 (1H, m,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24 (6H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ )。

[0411] 5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-3-磺酰氯

[0412] 将存于氯磺酸(68.1mL, 1023.2mmol)中的N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(17.3g, 102.3mmol)的溶液在100℃下加热2小时,然后将溶液冷却到约21℃的温度且小心倾倒于冰(500mL)上。将水溶液萃取到DCM( $2 \times 250\text{mL}$ )中且通过硫酸镁干燥合并的有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到具有5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-2-磺酰氯的混合物形式的所需化合物,使用硅胶管柱(使用庚烷:EtOAc洗脱)分离,得到白色固体产物(9.9g,产率为36.1%)。LC-MS  $t_R = 1.85\text{min}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (250MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.33 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 4.27 (1H, qd,  $J = 6.6, 14.4\text{Hz}$ ), 1.30 (6H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ )。

[0413] 4-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺

[0414] 向存于THF(30mL)和水(10mL)中且冷却到0℃的羟基胺(6.1mL 50%水溶液; 95.3mmol)的溶液中逐滴添加存于THF(30mL)中的5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-3-磺酰氯(9.9g, 36.9mmol)的溶液以维持温度低于10℃。将反应液搅拌10分钟,然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM(100mL)稀释反应液且分离有机部分并使用水(50mL)洗涤。使用DCM( $2 \times 50\text{mL}$ )和EtOAc(50mL)再萃取水层。合并所有有机部分,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用庚烷:EtOAc研磨,得到白色固体形式的标题化合物(6.4g,产率为65.4%)。LC-MS  $t_R = 1.22\text{min}$ ; HRMS: 理论值( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ) = 263.0160, 测量值 = 263.0164;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.69 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 9.59 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 1.1\text{Hz}$ ), 3.92-4.16 (1H, m), 1.15 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ )。

[0415] 实例18:N-羟基-1-苯并呋喃-3-磺酰胺(6)的制备

[0416] 1-苯并呋喃-3-磺酰氯

[0417] 根据揭示于帕克等人,生物有机医药化学快报(Bioorg. Med. Chem. Letters) 18 (14): 3844-3847 (2008) 中的方法来合成1-苯并呋喃-3-磺酰氯。在0℃下,将苯并呋喃

(4.2g, 35.6mmol) 添加到存于DMF (13mL) 中的磺酰氯 (4.9mL, 60.4mmol) 的溶液中且将反应液加热到85℃保持3小时。在反应实质上完成之后(如通过TLC(庚烷:EtOAc) 测定), 将反应液冷却到约21℃的温度并倾倒于冰上。将产物萃取到EtOAc (2×50mL) 中并通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用庚烷:EtOAc洗脱)对产物实施色谱分析, 得到黄色油状物形式的磺酰氯 (0.27g, 产率为3.5%)。LC-MS  $t_R = 2.06\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  7.93 (1H, s), 7.68–7.81 (1H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.9\text{Hz}$ ), 7.17–7.38 (2H, m)。

[0418] N-羟基-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[0419] 向存于THF (1.25mL) 和水 (0.25mL) 中且冷却到0℃的羟基胺 (0.1mL 50% 水溶液; 3.0mmol) 的溶液中逐份添加1-苯并呋喃-3-磺酰氯 (0.26g, 1.2mmol) 以维持温度低于10℃。将反应液搅拌10分钟, 然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM (10mL) 稀释反应液且分离有机部分并使用水 (5mL) 洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分, 过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用庚烷:EtOAc洗脱)对产物实施色谱分析。随后使用庚烷:DCM研磨, 得到黄色固体形式的标题化合物 (0.03g, 产率为12%)。LC-MS  $t_R = 1.45$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  9.75 (2H, s), 8.68 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.36–7.57 (2H, m)。

[0420] 实例19:N-羟基-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰胺 (7) 的制备

[0421] 向存于THF (6mL) 和水 (1mL) 中且冷却到0℃的羟基胺 (0.66mL 50% 水溶液; 10.1mmol) 的溶液中逐份添加5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰氯 (1g, 4.0mmol) 以维持温度低于10℃。将反应液搅拌5分钟, 然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM (25mL) 稀释反应液且分离有机部分并使用水 (10mL) 洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分, 过滤并在减压下浓缩。使用庚烷研磨产物, 得到灰白色固体形式的标题化合物 (0.7g, 产率为71%)。LC-MS  $t_R = 1.64\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  9.81 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 9.68 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 2.60 (3H, s)。

[0422] 实例20:N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰胺 (8) 的制备

[0423] 5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰氯和5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯

[0424] 将存于氯磺酸 (2.9mL, 43.2mmol) 中的2-甲磺酰基噻吩 (1.0g, 6.2mmol) 的溶液在90℃下加热1小时, 然后将溶液冷却到约21℃的温度且小心倾倒于冰 (20mL) 上。将水溶液萃取到DCM (2×25mL) 中。合并有机部分, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到具有5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯的混合物形式的磺酰氯。使用硅胶管柱(使用庚烷:EtOAc洗脱)对混合物实施色谱分析(仅部分地分离两种异构体)且将磺酰氯用于下一步骤 (0.5g, 产率为31%, 呈与另一异构体的85:15混合物的形式)中。LC-MS  $t_R = 1.67\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta\text{ppm}$  7.99 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 3.36 (3H, s)。

[0425] N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰胺

[0426] 向存于THF (6mL) 和水 (1mL) 中且冷却到0℃的羟基胺 (0.3mL 50% 水溶液; 4.8mmol) 的溶液中逐份添加5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰氯和5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯的混合物 (85:15, 通过LC-MS) (0.5g, 1.9mmol) 以维持温度低于10℃。将反应液搅拌5分钟, 然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM (10mL) 稀释反应液且分离有机部分并使用水 (5mL) 洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分, 过滤并在减压下浓缩。通过反相中性制备型HPLC对产物实施

色谱分析,得到白色固体形式的标题化合物(0.07g,产率为14%)。LC-MS  $t_R=0.94$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.85 (1H,d,J=2.8Hz), 9.78 (1H,d,J=2.8Hz), 8.65 (1H,d,J=1.6Hz), 7.98 (1H,d,J=1.4Hz), 3.46 (3H,s)。

[0427] 实例21:1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(9)

[0428] 1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙烷-1-酮

[0429] 向存于乙酸(12mL)中的5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚(1.5g,7.5mmol)的溶液中添加乙酰氯(3.57g,45.4mmol)。将反应液加热到90℃直到起始材料实质上完全消耗为止(约1h)并在减压下去除溶剂。将有机部分稀释于乙酸乙酯中并使用碳酸氢钠溶液洗涤。通过硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并在减压下浓缩,得到褐色固体形式的标题化合物(1.76g,产率为99.99%)。 $^1H$  NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.96 (1H,d,8.7Hz), 7.40 (1H,d,0.8Hz), 7.30 (1H,dd,8.5,2.0Hz), 4.09 (2H,t,8.6Hz), 3.14 (2H,t,8.5Hz), 2.14 (3H,s)。

[0430] 1-乙酰基-5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯

[0431] 将1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙烷-1-酮(1.2g,5.0mmol)和氯磺酸(3.5g,30mmol)在密封管中加热到80℃保持18小时。通过倾倒于冰上来终止反应且过滤所得固体并在减压下干燥,然后使用硅胶管柱(使用40%庚烷:乙酸乙酯洗脱)实施色谱分析,得到灰白色固体形式的标题化合物(0.95g,产率为56%)。 $^1H$  NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.60 (1H,s), 7.37 (1H,s), 4.09 (2H,t,8.6Hz), 3.11 (2H,t,8.5Hz), 2.14 (3H,s)。

[0432] 1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺

[0433] 在-10℃下,向存于THF(2.5mL)和水(0.5mL)中的羟基胺(1.6mL,3.7mmol,50%水溶液)的水溶液中逐份添加1-乙酰基-5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯(0.5g,1.48mmol)并维持-5℃的内部温度。在低温下继续搅拌直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止。添加二乙醚且使用10%柠檬酸溶液洗涤反应液。通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的1-乙酰基-5-溴-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(0.32g,产率为66%)。 $^1H$  NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.44-9.76 (2H,m), 8.72 (1H,s), 7.68 (1H,s), 4.16 (2H,t,8.6Hz), 3.22 (2H,t,8.8Hz), 2.17 (3H,s); 预测[M-H]<sup>-</sup>=332.9545; 观察[M-H]<sup>-</sup>=332.9553。

[0434] 实例22:2-氯-N-羟基-5-(羟甲基)苯-1-磺酰胺(10)

[0435] 2-氯-5-(羟甲基)苯胺

[0436] 向存于EtOH(23mL)和水(4.5mL)中的1-氯-4-(羟甲基)-2-硝基苯(4.5g,24mmol)的溶液中添加铁(3.45g,84mmol)和HCl(9滴)。将反应液加热到85℃保持4小时。通过硅藻土过滤冷却的反应混合物,使用EtOAc洗涤并在减压下浓缩并直接用于下一步骤中(3.5g,产率为95%)。 $^1H$  NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.09 (1H,d,8.1Hz), 6.76 (1H,d,2.0Hz), 6.47 (1H,dd,8.1,1.9Hz), 5.10 (1H,t,5.7Hz), 4.34 (2H,d,5.8Hz)。

[0437] 2-氯-5-(羟甲基)苯-1-磺酰氯

[0438] 向存于乙酸(3.2mL)和HCl(0.8mL)中且冷却到0℃的2-氯-5-(羟甲基)苯胺(0.5g,3.1mmol)的溶液中逐份添加亚硝酸钠(0.24g,3.5mmol)并维持内部温度<5℃。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。同时,在0℃下,将CuCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(0.5g,3.1mmol)悬浮于AcOH:水(3.2mL:1.6mL)中并在0℃下搅拌直到所有CuCl<sub>2</sub>都存于溶液中为止。在-78℃借助指形冷冻器将SO<sub>2</sub>气体冷凝于烧瓶中且添加重氮化合物和CuCl<sub>2</sub>溶液并将反应液升温到0℃。经2小时将反应

液升温到约25℃的温度。通过添加到冰中来终止反应并萃取到DCM (2×10mL) 中。通过硫酸钠干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物形式的标题化合物。使用硅胶管柱(使用DCM洗脱)对碘酰氯实施色谱分析,得到黄色油状物形式的碘酰氯(0.2g,产率为26%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz,氯仿-d) δ 88.14 (1H,d,1.2Hz), 7.41–7.83 (2H,m), 4.79 (2H,s)。

[0439] 2-氯-N-羟基-5-(羟甲基)苯-1-碘酰胺

[0440] 向存于四氢呋喃(5mL)和水(1mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.45mL 50%水溶液;15.5mmol)的溶液中逐滴添加存于四氢呋喃(2.5mL)中的2-氯-5-(羟甲基)苯-1-碘酰氯(1.25g,5.1mmol)的溶液以维持温度低于0℃。搅拌反应液直到TLC指示起始材料实质上完全消耗为止(大约30分钟)。使用二氯甲烷(50mL)稀释反应液且使用水(1mL)洗涤有机部分,然后分离并通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用正戊烷研磨,得到灰白色固体形式的N-羟基-5-甲基呋喃-2-碘酰胺(0.37g,产率为30%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO) δ 9.74 (2H,q,3.0Hz), 7.98 (1H,d,1.4Hz), 7.60 (2H,dt,8.2,5.0Hz), 5.51 (1H,s), 4.57 (2H,s)。

[0441] 实例23:1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰胺(11)

[0442] 1-(5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙烷-1-酮

[0443] 向存于乙酸(60mL)中的5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚(6.0g,39mmol)的溶液中添加乙酰氯(18.4g,23mmol)。将反应液加热到80℃直到起始材料实质上完全消耗为止(约1h)并在减压下去除溶剂。将有机部分稀释到乙酸乙酯(200mL)中并使用碳酸氢钠溶液(2×100mL)洗涤。通过硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并在减压下浓缩,得到褐色固体形式的1-(5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙烷-1-酮(7.1g,产率为93%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.00 (1H,d,8.6Hz), 7.28 (1H,s), 7.18 (12H,dd,8.6,2.0Hz), 4.10 (2H,t,8.6Hz), 3.13 (2H,t,8.6Hz), 2.14 (3H,s)。

[0444] 1-乙酰基-5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰氯

[0445] 将1-(5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙烷-1-酮(7g,36mmol)和氯磺酸(16.68g,143mmol)加热到70℃保持18小时。通过添加到冰中来终止反应且将所获得的所得固体萃取到乙酸乙酯(250mL)中。使用水(2×100mL)洗涤所得溶液且通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到乙酰基-5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰氯。使用硅胶管柱(使用40-50%乙酸乙酯:己烷洗脱)对产物实施色谱分析,得到灰白色固体形式的1-乙酰基-5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰氯(7.2g,产率为68.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.56 (1H,s), 7.19 (1H,s), 4.09 (2H,t,8.6Hz), 3.10 (2H,t,8.5Hz), 2.14 (3H,s)。

[0446] 1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰胺

[0447] 向存于四氢呋喃(40mL)和水(5mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(1.8mL 50%水溶液;61.1mmol)的溶液中逐滴添加存于四氢呋喃(10mL)中的1-乙酰基-5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰氯(4.0g,13.6mmol)的溶液以维持温度低于0℃。将反应液搅拌30分钟,并且TLC指示起始材料实质上完全消耗。使用水(5mL)稀释反应液且在真空下收集所得固体并进一步使用水(2×10mL)洗涤,然后在真空下干燥,得到白色固体形式的1-乙酰基-5-氯-N-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-碘酰胺(3.0g,产率为76%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.65 (1H,s), 9.55 (1H,s), 8.72 (1H,s), 7.68 (1H,s), 4.15 (2H,t,8.6Hz), 3.22 (2H,t,8.5Hz), 2.17 (3H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=289.005;观察[M-H]<sup>-</sup>=289.0059。

[0448] 实例24:4,5-二氯-N-羟基噻吩-2-碘酰胺(12)

[0449] 向存于四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.655mL 50%水溶液;10.0mmol)的溶液中逐滴添加存于四氢呋喃(1mL)中的4,5-二氯噻吩-2-磺酰氯(1.0g,4.0mmol)的溶液以维持温度低于0℃。搅拌反应液直到TLC指示起始材料实质上完全消耗为止(大约10分钟)。使用二乙醚(20mL)稀释反应液且使用柠檬酸溶液(2×1mL)洗涤有机部分,然后分离并通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用二乙醚:庚烷研磨,得到白色固体形式的4,5-二氯-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(0.35g,产率为38%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.06(1H,d,2.9Hz),10.00(1H,d,2.7Hz),7.73(1H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=245.8853;观察[M-H]<sup>-</sup>=245.8845。

[0450] 实例25:N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺(13)

[0451] 2-(2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸

[0452] 将氢氧化钠(20mL,5.2g,131mmol)的水溶液添加到2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(10g,65mmol)、氯乙酸(6.2g,65mmol)和水(80mL)的混合物中。将混合物缓慢搅拌,然后在回流下加热16小时,然后将反应混合物冷却到约25℃的温度,随后使用浓HCl将反应混合物酸化到pH 3。将所得酸性溶液萃取到乙酸乙酯(3×50mL)中,然后通过硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到褐色油状物形式的所需化合物,其直接用于下一步骤中(11.5g,产率为83%)。LC-MS t<sub>R</sub>=0.75min,[M+H]<sup>+</sup>=211.29

[0453] 6-甲氧基-1-苯并呋喃

[0454] 将乙酸钠(21.0g,254mmol)添加到存于乙酸酐(75mL)和乙酸(75mL)中的2-(2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸(11.4g,54mmol)的混合物中且将反应液加热到140℃保持18小时。将反应混合物冷却到约25℃的温度,然后添加水(100mL)且使用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得水溶液。使用饱和碳酸氢钠溶液(3×30mL)洗涤合并的有机相,通过硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到褐色油状物形式的化合物。使用硅胶管柱(使用存于己烷中的0.5%乙酸乙酯洗脱)对油状物实施色谱分析,得到浅黄色油状物(1.6g,20%),通过<sup>1</sup>H NMR予以证实。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.53(1H,t,3.3Hz)7.45(1H,d,8.5Hz),7.04(1H,d,2.0Hz),6.88(1H,dd,8.5,2.3Hz),6.70(1H,dd,2.2,0.9Hz),3.86(3H,s)。

[0455] 6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰氯

[0456] 在-78℃下,向存于THF(20mL)中的6-甲氧基-1-苯并呋喃(1.6g,10.8mmol)的溶液中逐滴添加n-BuLi(存于己烷中的2.5M溶液,4.8mL,11.8mmol)且在此温度下继续搅拌1小时。使二氧化硫气体鼓泡到反应混合物中并将温度维持于-50℃1小时,并且在此温度下再继续搅拌1小时。向此溶液中添加N-氯琥珀酰胺(2.2g,16mmol)且经18小时将反应混合物从-20℃升温到约25℃的温度。使用水(25mL)将反应混合物骤冷并将有机物萃取到乙酸乙酯(2×20mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用存于己烷中的2%乙酸乙酯洗脱)对磺酰氯实施色谱分析,得到绿色固体(0.8g,产率为30%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.61(1H,d,8.8Hz),7.59(1H,d,0.9Hz),7.09(1H,d,2.1Hz),7.05(1H,dd,8.8,2.2Hz),3.91(s,3H)。

[0457] N-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0458] 在0℃下,向存于THF(18mL)中的羟基胺(1.6mL 50%溶液,33.0mmol)的水溶液中逐滴添加存于THF(6mL)中的6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰氯溶液(2.3g,9.3mmol)。将反应液搅拌30分钟,并且TLC指示起始材料实质上完全消耗。使用二乙醚(50mL)稀释反应混合物

并使用水( $2 \times 15\text{mL}$ )洗涤,通过硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到化合物,使用5%DCM戊烷将其氯化以得到灰白色固体形式的所需产物(0.9g,产率为40%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.13 (1H, d, 2.2Hz), 9.80 (1H, d, 1.9Hz), 7.69 (1H, d, 8.7Hz), 7.63 (1H, d, 0.9Hz), 7.32 (1H, d, 2.0Hz), 7.03 (1H, dd, 8.7, 2.2Hz), 3.85 (3H, s)。

[0459] 实例26:2-氟-N-羟基-4-甲基苯-1-磺酰胺(14)

[0460] 向存于四氢呋喃(12mL)和水(2mL)中且冷却到 $-10^\circ\text{C}$ 的羟基胺(1.5mL 50%水溶液;23.9mmol)的溶液中逐份添加2-氟-4-甲基苯-1-磺酰氯(2.0g,9.6mmol)以维持温度低于 $0^\circ\text{C}$ 。将反应液搅拌5分钟,然后LC-MS指示起始材料完全消耗。使用二乙醚(30mL)稀释反应液且使用10%柠檬酸溶液(10mL)洗涤有机部分,然后分离并通过硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。使用庚烷:二乙醚研磨,得到灰白色固体形式的N-羟基-磺酰胺(1.06g,产率为58%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67 (2H, s), 7.69 (1H, t, 7.8Hz), 7.29 (1H, d, 11.5Hz), 7.23 (1H, d, 8.0Hz), 2.40 (3H, s); 预测[M-H]<sup>-</sup>=204.0131; 观察[M-H]<sup>-</sup>=204.0175。

[0461] 实例27:N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-5-磺酰胺(15)

[0462] 向存于四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中且冷却到 $-5^\circ\text{C}$ 羟基胺(0.7mL 50%溶液,10.65mmol)的水溶液中缓慢添加2,1,3-苯并噻二唑-5-磺酰氯(1.0g,4.3mmol)并维持反应温度小于 $10^\circ\text{C}$ 。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约5min.),然后使用乙酸乙酯(20mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水( $2 \times 5\text{mL}$ )洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到橙色固体形式的N-羟基磺酰胺,需要进一步使用碳酸氢钠溶液(10mL)洗涤以去除亚磺酸杂质。使用庚烷:DCM(9:1,v:v)实施研磨,得到橙色固体形式的标题化合物(0.53g,产率为54%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.94 (1H, d, 3.2Hz), 9.84 (1H, d, 3.2Hz), 8.62-8.53 (1H, m), 8.42-8.32 (1H, m), 8.04 (1H, dd, 9.2, 1.7Hz)。

[0463] 实例28:N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺(16)

[0464] 3-(甲基硫烷基)噻吩

[0465] 在 $-40^\circ\text{C}$ 下,向存于庚烷(30mL)中的3-溴噻吩(3.3g,0.02mol)的溶液中逐滴添加正丁基锂(8.5mL存于己烷中的2.5M溶液)的溶液。将四氢呋喃(3mL)添加到烧瓶中并沉淀出白色固体形式的3-锂噻吩,并且将反应混合物升温到约 $25^\circ\text{C}$ 的温度。将甲基二硫醚(1.97mL,0.02mol)逐滴添加到所得溶液中且将反应混合物在约 $25^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌1小时。向烧瓶中添加水(10mL),分离有机层,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到无色油状物形式的3-(甲基硫烷基)噻吩(2.6g,产率为98%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.34 (1H, dd, J=5.0, 3.0Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.0, 1.3Hz), 6.99 (1H, dd, J=3.0, 1.3Hz), 2.49 (3H, s)。

[0466] 3-甲磺酰基噻吩

[0467] 向存于乙酸(20mL)中的3-(甲基硫烷基)噻吩(2.6g,19.96mmol)的溶液中添加过氧化氢(4.53mL 30%水溶液,39.93mmol)。将反应液加热到回流保持3小时并冷却到约 $25^\circ\text{C}$ 的温度保持18小时,然后在减压下去除乙酸。将所得有机物溶于乙酸乙酯(30mL)中且使用饱和碳酸氢钠溶液( $2 \times 10\text{mL}$ )洗涤整个混合物。通过硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物,其在静置后固化且直接用于下一步骤中(2.2g,产率为67.9%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.11 (1H, dd, J=3.1, 1.2Hz), 7.49 (1H, dd, J=5.1, 3.1Hz), 7.43 (1H, dd, J=5.2, 1.3Hz), 3.11 (3H, s)。

[0468] 4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯

[0469] 将氯磺酸(8.11mL, 0.12mol)添加到3-甲磺酰基噻吩(2.2g, 13.56mmol)中且将悬浮液加热到90℃保持1小时。将溶液冷却到约25℃的温度并倾倒于冰(100mL)上。将磺酰氯萃取到二氯甲烷(3×50mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到浅黄褐色固体形式的标题化合物(3.16g,产率为89%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.50 (1H, d, J=1.6Hz), 8.17 (1H, d, J=1.6Hz), 3.19 (3H, s)。

[0470] N-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺

[0471] 向存于四氢呋喃(12mL)和水(3mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(2.03mL 50%水溶液, 30.68mmol)的水溶液中缓慢添加4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯(3.2g, 12.27mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到磺酰氯实质上完全消耗为止(约15min.),然后使用二乙醚(25mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺。使用二乙醚实施研磨,得到灰白色固体形式的标题化合物(1.34g,产率为42.4%)。LC-MS t<sub>R</sub>=0.91min, [M-H]<sup>-</sup>=256; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.02 (1H, d, J=3.0Hz), 9.96 (1H, d, J=3.2Hz), 8.73 (1H, d, J=1.6Hz), 7.98 (1H, d, J=1.6Hz), 3.33 (3H, s)。

[0472] 实例29:5-溴-N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(17)

[0473] 向存于四氢呋喃(30mL)和水(5mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(2.89mL 50%溶液, 43.78mmol)的水溶液中缓慢添加5-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(5g, 17.51mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约5min),然后使用二氯甲烷(50mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺。使用庚烷:DCM(1:1,v:v)实施研磨,得到灰白色固体形式的标题化合物(2.94g,产率为60%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.66min, [M-H]<sup>-</sup>=281; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.68 (s, 1H), 9.39-9.17 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[0474] 实例30:4-氯-N-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺(18)

[0475] 向存于四氢呋喃(30mL)和水(5mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(3.45mL 50%溶液, 52.28mmol)的水溶液中缓慢添加4-氯-2,5-二甲基苯-1-磺酰氯(5g, 20.91mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约5min),然后使用二氯甲烷(50mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺。使用庚烷:DCM(1:1,v:v)实施研磨,得到白色固体形式的标题化合物(3.26g,产率为66%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.86min, [M-H]<sup>-</sup>=234; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.59 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0476] 实例31:N,N-二乙基-5-(羟基胺磺酰基)噻吩-2-甲酰胺(19)

[0477] N,N-二乙基噻吩-2-甲酰胺

[0478] 向存于DCM(100mL)中的二乙胺(4.9g, 68.2mmol)的溶液中依序添加三乙胺(6.9g, 68.2mmol)和噻吩-2-羧基氯(10g, 68.2mmol)且将所得溶液在约25℃的温度下搅拌8小时。使用DCM(50mL)稀释反应混合物并使用水(2×50mL)洗涤且通过硫酸钠干燥有机相,过滤并在减压下浓缩,得到褐色液体产物(11.0g,产率为87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.42 (1H,

dd, 5.0, 1.1Hz), 7.32 (1H, dd, 3.7, 1.1Hz), 7.04 (1H, dd, 5.0, 3.6Hz), 3.54 (4H, q, 7.1Hz), 1.26 (6H, t, 7.1Hz)。

[0479] 5-(二乙基胺甲酰基) 嘧吩-2-磺酰氯

[0480] 向N,N-二乙基噻吩-2-甲酰胺(15.0g, 81.8mmol)的冰冷溶液中逐滴添加氯磺酸(38.2g, 327mmol), 并且将所得溶液在0℃下搅拌30分钟, 然后加热到80℃保持12小时。通过添加到冰中将反应混合物骤冷且将所得酸性溶液萃取到DCM(20mL)中, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到异构体混合物形式的磺酰氯。通过使用硅胶管柱(使用18%EtOAc:己烷洗脱)实施色谱分析来获得所需化合物(1.9g, 产率为8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (1H, d, 4.1Hz), 7.28 (1H, t, 3.6Hz), 3.53 (4H, q, 7.1Hz), 1.28 (6H, t, 7.1Hz)。

[0481] N,N-二乙基-5-(羟基胺磺酰基) 嘙吩-2-甲酰胺

[0482] 将存于THF(20mL)中的5-(二乙基胺甲酰基) 嘙吩-2-磺酰氯(1.8g, 6.3mmol)的溶液添加到存于水(5mL)和THF(20mL)中的羟基胺(0.5g, 15.8mmol)的水溶液中, 并维持-10℃到-5℃的温度。将所得反应液在此温度下搅拌40分钟, 然后通过TLC看到反应实质上完成。将反应液倾倒到乙酸乙酯(50mL)中并使用水(20mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩以得到灰白色固体形式的标题化合物(1.9g)。通过使用DCM:正戊烷(2:8; v:v)研磨来分离所需N-羟基磺酰胺, 得到白色固体(1.0g, 产率为56%)。<sup>1</sup>H NMR (360MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (1H, d, 3.2Hz) 9.85 (1H, d, 3.2Hz) 7.59 (1H, d, 4.1Hz) 7.45 (1H, d, 4.1Hz) 3.45 (4H, q, 6.8Hz) 1.16 (6H, t, 6.4Hz); 预测[M-H]<sup>-</sup>=277.0317; 观察[M-H]<sup>-</sup>=277.0316。

[0483] 实例32:5-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺(20)

[0484] 向存于四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(1.5mL 50%溶液, 23.9mmol)的水溶液中缓慢添加存于四氢呋喃(2mL)中的5-氟-2-甲基苯-1-磺酰氯(2.0g, 9.6mmol)的溶液并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约10min), 然后使用二乙醚(30mL)稀释反应液且分离有机部分并使用1M柠檬酸溶液(10mL)洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺(0.64g, 产率为32.1%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.77 (1H, m), 9.72 (1H, m), 7.59 (1H, dd, 8.7, 2.0Hz), 7.49 (1H, m), 7.46 (1H, m), 2.58 (1H, d, 0.8Hz); 预测[M-H]<sup>-</sup>=204.0131; 观察[M-H]<sup>-</sup>=204.0129。

[0485] 实例33:N-羟基-5-(吗啉-4-羰基) 嘙吩-2-磺酰胺(21)

[0486] 4-[ (噻吩-2-基) 羰基] 吗啉

[0487] 向存于二氯甲烷(50mL)中且冷却到0℃的吗啉(3.3mL, 37mmol)和二异丙基乙基胺(6.5mL, 37mmol)的溶液中逐滴添加噻吩-2-羰基氯(5g, 34mmol)。将反应混合物在约25℃的温度下搅拌18小时, 然后通过添加1N HCl溶液(20mL)骤冷。使用水(10mL)洗涤有机部分并通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到标题化合物(7.01g, 产率为65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.76 (1H, dd, 5.0, 1.1Hz), 7.42 (1H, dd, 3.7, 1.2Hz), 7.12 (1H, dd, 4.9, 3.7Hz), 3.53-3.71 (8H, m)。

[0488] 5-[ (吗啉-4-基) 羰基] 嘙吩-2-磺酰氯

[0489] 将氯磺酸(45.57mL, 684.4mmol)添加到4-[ (噻吩-2-基) 羰基] 吗啉(13.5g, 68.44mmol)中且将悬浮液加热到100℃保持2小时。将溶液冷却到约25℃的温度并倾倒于冰(500mL)上。将磺酰氯萃取到二氯甲烷(3×100mL)中, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓

缩,得到异构体混合物形式的标题化合物(16.5g),通过硅胶管柱(使用0-50%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脱)分离(4.15g,产率为20.5%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.19(1H,d,J=3.7Hz),7.07(1H,d,J=3.8Hz),3.62(8H,s)。分离另一异构体(5-(吗啉-4-羰基)噻吩-3-磺酰氯)以用于合成相应N-羟基磺酰胺(1.4g,产率为6.5%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ ppm 8.35(1H,d,J=1.4Hz),7.63(1H,d,J=1.3Hz),3.78(8H,s)。

[0490] N-羟基-5-[(吗啉-4-基)羰基]噻吩-2-磺酰胺

[0491] 向存于四氢呋喃(2mL)和水(2mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(1.12mL 50%溶液,16.91mmol)的水溶液中缓慢添加存于四氢呋喃(10mL)中的5-[(吗啉-4-基)羰基]噻吩-2-磺酰氯(2g,6.76mmol)的溶液并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约10min),然后使用二乙醚(30mL)稀释反应液且分离有机部分并使用水(10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺。使用庚烷实施研磨,得到白色固体形式的标题化合物(0.24g,产率为12.4%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.11min,[M+H]<sup>+</sup>=293;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.90(1H,s),9.85(1H,s),7.60(1H,d,J=3.9Hz),7.48(1H,d,J=3.9Hz),3.63(8H,s)。

[0492] 实例34:5-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(22)

[0493] N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺

[0494] 向存于二氯甲烷(50mL)中且冷却到0℃的异丙基胺(3.2mL,37mmol)和二异丙基乙基胺(5.3mL,37mmol)的溶液中逐滴添加噻吩-2-羰基氯(5g,34mmol)。将反应混合物在约25℃的温度下搅拌18小时,然后通过添加1N HCl溶液骤冷。使用水洗涤有机部分并通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物(5.78g,产率为99%)。

[0495] 5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-2-磺酰氯

[0496] 将氯磺酸(23mL,337mmol)添加到N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺(5.7g,33.7mmol)中且将悬浮液加热到100℃保持90分钟。将溶液冷却到约25℃的温度并倾倒于冰(300mL)上。将磺酰氯萃取到二氯甲烷(3×100mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到异构体混合物形式的标题化合物,通过硅胶管柱(使用0-30%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脱)分离(1.6g,产率为17.7%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.97(1H,d,6.7Hz),7.30(1H,d,3.8Hz),6.83(1H,d,3.8Hz),3.71-3.82(1H,m),0.90(6H,d,6.7Hz)。从此合成分离另一异构体(5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-3-磺酰氯)并用于制备相应N-羟基磺酰胺(2.3g,产率为25.5%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36(1H,d,7.8Hz),7.91(1H,d,1.2Hz),7.64(1H,d,1.2Hz),4.01(1H,sept.,6.8Hz),1.13(6H,d,6.6Hz)。

[0497] 5-(羟基胺磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺

[0498] 向存于四氢呋喃(10mL)和水(1.6mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.99mL 50%溶液,15mmol)的水溶液中缓慢逐份添加5-[(丙烷-2-基)胺甲酰基]噻吩-2-磺酰氯(1.6g,5.98mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约10min),然后使用二乙醚(30mL)稀释反应液且分离有机部分并使用水(10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到白色固体形式的N-羟基磺酰胺(0.7g,产率为44%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.86(1H,br.S.),9.80(1H,s),8.57(1H,d,7.8Hz),7.81(1H,d,4.0Hz),7.63(1H,d,4.1Hz),3.95-4.21(1H,m),1.16(6H,d,6.6Hz);预测[M-H]<sup>-</sup>=263.0160;观察[M-H]<sup>-</sup>=263.0161。

[0499] 实例35:N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺(23)  
 [0500] 5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯  
 [0501] 将氯磺酸(14.4mL,215mmol)添加到2-甲磺酰基噻吩(5.0g,30.8mmol)中且将反应液加热到90℃保持1小时。将所得着色溶液倾倒于冰上并将有机部分萃取到DCM(2×30mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到具有不需要的2,4异构体的混合物形式的所需磺酰氯且将混合物直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(4.6g,产率为26%)。LC-MS  $t_R = 1.92\text{min}; [\text{M}-\text{Cl}+\text{OH}+\text{H}]^+ = 240.80; ^1\text{H NMR}$ (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) d 7.57(1H,d,3.8Hz),7.18(1H,d,3.8Hz),3.31(3H,s)。

[0502] N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺

[0503] 在-10℃下,向存于THF(10mL)和水(2mL)中的羟基胺(1.6mL 50%水溶液,24mmol)的水溶液中逐份添加5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯(1.3g,4.8mmol)并将内部温度维持于-5℃。在低温下继续搅拌直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止。添加DCM(20mL)且使用水(5mL)洗涤反应液。通过硫酸钠干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的所需N-羟基磺酰胺(呈具有不需要的2,4异构体的混合物形式)。通过酸性反相制备型HPLC分离两种异构体以得到所需2,5-异构体(0.5g,产率为41%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.09(2H,s),7.91(1H,d,4.0Hz),7.75(1H,d,4.0Hz),3.48(s,3H)。

[0504] 实例36:N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺(24)

[0505] 向存于四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.7mL 50%溶液,10.65mmol)的水溶液中缓慢添加2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰氯(1.0g,4.3mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约5min),然后使用二氯甲烷(20mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×5mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体形式的N-羟基磺酰胺,使用庚烷研磨并在减压下干燥(0.59g,产率为59.9%)。LC-MS  $t_R = 1.26\text{min}, [\text{M}-\text{H}]^- = 230; ^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.73(s,2H),8.45(dd,J=8.8,0.9Hz,1H),8.28(dd,J=7.0,0.9Hz,1H),7.92(dd,J=8.8,7.1Hz,1H);预测 $[\text{M}-\text{H}]^- = 229.9694$ ;观察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 229.9687$ 。

[0506] 实例37:N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(25)

[0507] 向存于水(1.6mL)中且冷却到0℃的羟基胺HCl(1.31g,18.9mmol)的溶液中逐滴添加存于水(2.4mL)中的碳酸钾(2.62g,18.9mmol)的溶液并维持内部反应温度介于5℃与15℃之间。将反应混合物搅拌15分钟,随后添加四氢呋喃(8mL)和甲醇(2.0mL)。逐份添加2-甲氧基苯-1-磺酰氯(1.96g,9.48mmol)并维持温度低于15℃且在5℃下搅拌反应混合物直到通过TLC观察到磺酰氯实质上完全消耗为止。在减压下浓缩所得悬浮液以去除任一挥发物且使用二乙醚(2×50mL)萃取水性悬浮液。通过硫酸镁干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到白色固体形式的N-羟基磺酰胺(0.4g,产率为21%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.53(1H,d,J=3.4Hz),8.99(1H,d,J=3.4Hz),7.76(1H,dd,J=7.8,1.7Hz),7.62-7.67(1H,m),7.23(1H,d,J=8.3Hz),7.11(1H,t,J=7.6Hz),3.89(3H,s);预测 $[\text{M}-\text{H}]^- = 202.0174$ ;观察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 202.0155$ 。

[0508] 实例38:N-羟基吡啶-3-磺酰胺(26)

[0509] 向存于四氢呋喃(40mL)中且冷却到-15℃的羟基胺(11.07mL 50%溶液,167.5mmol)的水溶液中缓慢添加存于THF(30mL)中的吡啶-3-磺酰氯(11.9g,67mmol)的悬

浮液，并且在整个添加中保持温度低于2°C–3°C并再继续搅拌10分钟，然后LC-MS展示碘酰氯完全消耗。添加二氯甲烷(50mL)和水(25mL)且摇动混合物，分离两个层且使用二氯甲烷(1×50mL)进一步萃取水层。通过硫酸镁干燥合并的有机层并浓缩以得到固体，所述固体不溶于二氯甲烷中且使用二氯甲烷：庚烷(1:1v:v)研磨以得到白色固体形式的标题化合物(3.47g,产率为29.7%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.85(1H,d,J=2.8Hz),9.80(1H,s),8.95(1H,d,J=2.2Hz),8.87(1H,dd,J=4.8,1.5Hz),8.20(1H,dt,J=8.0,1.9Hz),7.69(1H,dd,J=8.0,4.9Hz)，预测[M+H]<sup>+</sup>=175.0177；观察[M+H]<sup>+</sup>=175.0172。

[0510] 实例39:N-羟基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-碘酰胺(27)

[0511] 向存于四氢呋喃(160mL)和水(27mL)中且冷却到-5°C的羟基胺(22.79mL 50%溶液,0.35mol)的水溶液中逐份缓慢添加二甲基-1,2-噁唑-4-碘酰氯(27g,138.02mmol)并维持反应温度小于10°C。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到碘酰氯完全消耗为止(约10min)，然后使用二氯甲烷(250mL)稀释反应液且分离有机部分，使用水(2×30mL)洗涤，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到白色固体形式的N-羟基碘酰胺。使用庚烷实施研磨，得到白色固体形式的标题化合物(16.16g,产率为60.9%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.08min, [M+H]<sup>+</sup>=193; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.79(d,J=2.8Hz,1H),9.64(d,J=2.8Hz,1H),2.60(s,3H),2.35(s,3H)。

[0512] 实例40:N-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-3-碘酰胺(28)

[0513] 5-(吗啉-4-羰基)噻吩-3-碘酰氯

[0514] 在-5°C到0°C和氮气氛下，向4-(噻吩-2-羰基)吗啉(15g,76.04mmol)中逐滴添加氯磺酸(35.44g,304.18mmol)。将温度维持于0°C下保持30min，然后在约25°C的温度下搅拌1小时。观察到并无反应且将温度升高到80°C再保持12小时。将所得浆液倾倒于冰水(500mL)上并萃取到二氯甲烷(30mL)中，然后通过硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到异构体混合物形式的化合物。使用硅胶管柱(使用EtOAc:己烷(30%EtOAc)洗脱)对碘酰氯实施色谱分析，得到无色油状物形式的标题化合物(3.0g,产率为13.34%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.18min, [M+H]<sup>+</sup>=293; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35(d,J=1.3Hz,1H),7.62(d,J=1.4Hz,1H),4.12(d,J=7.1Hz,1H),3.78(s,8H),2.09(s,1H),2.05(s,1H),1.26(t,J=7.1Hz,1H)。

[0515] 实例41:1-N-羟基-2-N-(丙烷-2-基)苯-1,2-二碘酰胺(29)

[0516] 2-氟-N-(丙烷-2-基)苯-1-碘酰胺

[0517] 在0°C下冷却存于DCM(50mL)中的2-氟苯碘酰氯(3.6mL,27.4mmol)的溶液且添加丙烷-2-胺(3.5mL,41.2mmol)，随后添加吡啶(3.3mL,41.2mmol)。将反应升温到约25°C的温度并继续搅拌1小时。通过添加1M氢氧化钠溶液(10mL)来终止反应且使用水(10mL)、1M HCl水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤所得有机部分，然后通过硫酸镁干燥，过滤且在减压下浓缩滤液以得到在静置后固化的油状物(4.95g,产率为83%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 7.91(1H,td,7.6,1.8Hz),7.64–7.48(1H,m),7.26(2H,m),4.65(1H,d,6.5Hz),3.63–3.40(1H,m,6.7Hz),1.10(6H,d,6.5Hz)。

[0518] 2-(苄基硫烷基)-N-(丙烷-2-基)苯-1-碘酰胺

[0519] 向存于DMSO(8mL)中的苯基甲烷硫醇(648μL,5.52mmol)的溶液中添加NaOH(0.28g,6.9mmol)且将反应液搅拌20分钟(直到NaOH沉淀物溶解)。添加2-氟-N-(丙烷-2-基)苯-1-碘酰胺(645μL,4.6mmol)且将反应混合物在75°C下加热18小时。将反应液冷却到

约25℃的温度且水(1mL)。随后使用浓HCl酸化反应液,然后将有机部分萃取到乙酸乙酯(2×10mL)中。使用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤合并的有机物,然后通过硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以得到油状物,使用硅胶管柱(使用7-50%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脱)实施色谱分析,得到黄色油状物形式的所需化合物,所述所需化合物在静置后固化且随后使用庚烷研磨,得到灰白色固体(1.1g,产率为71%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 8.14-8.00 (1H, m), 7.45-7.23 (8H, m), 5.35 (1H, d, 7.2Hz), 4.24 (2H, s), 3.37 (1H, sept., 6.6Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz)

[0520] 2-[ (丙烷-2-基) 胺磺酰基] 苯-1-磺酰氯

[0521] 将存于乙腈(46mL)、乙酸(1.8mL)和水(1.2mL)中的2-(苄基硫烷基)-N-(丙烷-2-基)苯-1-磺酰胺(1.5g,4.67mmol)的溶液在0℃下(外部)冷却且一次性添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1.84g,9.33mmol)并将反应液在0℃下搅拌1小时。使用DCM(50mL)稀释反应液且使用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和盐水(20mL)洗涤有机部分,然后通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到无色油状物,使用硅胶管柱(使用5-40%庚烷:EtOAc梯度洗脱)实施色谱分析,得到白色固体形式的标题化合物(0.8g,产率为52%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 8.36 (2H, dt, 7.9, 1.5Hz), 7.95-7.77 (2H, m), 5.50 (1H, d, 7.3Hz), 3.66-3.42 (1H, m), 1.06 (6H, d, 6.6Hz)。

[0522] 1-N-羟基-2-N-(丙烷-2-基) 苯1,2-二磺酰胺

[0523] 向羟基胺(0.8mL 50%溶液,11.7mmol)的水溶液中添加THF(6mL)和水(1.5mL)且将溶液冷却到-10℃。向此冷溶液中逐滴添加存于THF(3mL)中的2-[ (丙烷-2-基) 胺磺酰基] 苯-1-磺酰氯(1.4g,4.7mmol)的溶液,同时在整个添加中保持温度低于2-3℃。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,随后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM(10mL)稀释反应液且使用水(2mL)洗涤。将水层进一步萃取到DCM(10mL)中且合并有机层并通过硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以得到油状物。将此油状物溶于中最小量的DCM中,并且然后添加庚烷,此时沉淀出白色固体。通过过滤收集沉淀的固体,使用庚烷洗涤并在减压下干燥,得到白色固体形式的1-N-羟基-2-N-(丙烷-2-基) 苯-1,2-二磺酰胺(0.6g,产率为42%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.06 (1H, d, 3.4Hz), 9.09 (1H, d, 3.5Hz), 8.25-8.08 (2H, m), 8.01-7.78 (2H, m), 7.02 (1H, d, 7.5Hz), 3.41 (1H, dd, 13.5, 6.8Hz), 0.98 (6H, d, 6.5Hz)。

[0524] 实例42:5-氯-N-羟基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺(30)

[0525] 向存于四氢呋喃(12mL)和水(2mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(1.4mL 50%溶液,0.02mol)的水溶液中缓慢添加5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯(2g,8.7mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到磺酰氯实质上完全消耗为止(约5min),然后使用二氯甲烷(20mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×5mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过在庚烷:二乙醚(1:1v:v)中研磨来分离固体,得到白色固体形式的N-羟基磺酰胺(1.16g,产率为58%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.56 (1H, d, 2.1Hz), 9.39 (1H, d, 2.3Hz), 3.77 (3H, s), 2.30 (3H, s), 预测[M-H]<sup>-</sup>=223.9897;观察[M-H]<sup>-</sup>=223.9893。

[0526] 实例43:N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺(31)

[0527] 向存于四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.91mL 50%溶液,13.84mmol)的水溶液中缓慢添加1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯(1g,5.54mmol)并维持反应温

度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到碘酰氯实质上完全消耗为止(约5min),然后使用二氯甲烷(10mL)稀释反应液,随后(200mL,因低溶解性)且分离有机部分,使用水(2×5mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到白色固体形式的N-羟基碘酰胺(641mg,产率为65%)。LC-MS  $t_{\text{R}}=0.38\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=179$ ;  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.52(s,1H), 9.26(s,1H), 8.26(s,1H), 7.72(s,1H), 3.89(s,3H)。

[0528] 实例44:N-羟基吡啶-2-碘酰胺(32)

[0529] 在0℃下,将存于水(4.8mL)中的碳酸钾(6.2g,45.0mmol)的溶液逐滴添加到存于水(7.2mL)中的羟基胺盐酸盐(3.11g,45.0mmol)的溶液中并维持内部反应温度介于5℃与15℃之间。添加四氢呋喃(24mL)和甲醇(6mL),随后逐份添加吡啶-2-碘酰氯(4.0g,21.5mmol)并维持温度低于15℃且在约25℃的温度下搅拌反应混合物直到通过TLC观察到碘酰氯实质上完全消耗为止。浓缩所得悬浮液以去除任一挥发物且使用二乙醚(50mL)稀释水性悬浮液并使用水(10mL)洗涤反应液。通过硫酸钠干燥有机物,过滤并在减压下浓缩。从二乙醚使所需化合物重结晶,得到白色固体形式的预期产物(1.2g,产率为31%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.98(1H,d,2.9Hz), 9.60(1H,d,2.9Hz), 8.78(1H,ddd,4.6,1.7,1.0Hz), 8.10(1H,dd,7.6,1.7Hz), 8.01(1H,dt,7.8,1.0Hz), 7.71(1H,ddd,7.6,4.6,1.2Hz);预测 $[\text{M}-\text{H}]^- = 173.0021$ ;观察 $[\text{M}-\text{H}]^- = 173.0001$ 。

[0530] 实例45:3-溴-N-羟基吡啶-2-碘酰胺(33)

[0531] 3-溴-2-巯基吡啶

[0532] 在压力管中,向存于乙醇(5mL)和水(1mL)中的2-氯-3-溴吡啶(0.5g,2.5mmol)的溶液中添加硫氢化钠(0.73g,13mmol)。将反应液加热到140℃保持18小时,然后并无起始材料剩余。将产物吸收于乙酸乙酯(10mL)中且使用10%碳酸钾溶液(5mL)洗涤。使用6N盐酸将所得水性萃取物酸化到pH 5并使用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。通过硫酸钠干燥有机相,过滤并在减压下浓缩(0.41g,产率为84%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.05(1H,dd,7.5,1.6Hz), 7.75(1H,d,5.1Hz), 6.66(1H,dd,7.6,6.1Hz)。

[0533] 3-溴戊烷-2-碘酰氯

[0534] 向存于浓盐酸(20mL)中且冷却到0℃的2-巯基-3-溴-吡啶(5.3g,27.5mmol)的溶液中以恒定速率添加氯气直到实现实质上完全饱和为止。在反应完成后,将碘酰氯添加到冰水中并使用二氯甲烷(3×100mL)萃取所得水相。通过硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并在减压下浓缩。将碘酰氯直接用于合成相应N-羟基碘酰胺。

[0535] 3-溴-N-羟基吡啶-2-碘酰胺

[0536] 在0℃下,将存于水(3.6mL)中的碳酸钾(3.21g,23.3mmol)的溶液逐滴添加到存于水(2.4mL)中的羟基胺盐酸盐(1.61g,23.3mmol)的溶液中并维持内部反应温度介于5℃与15℃之间。添加四氢呋喃(12mL)和甲醇(3mL),随后逐份添加3-溴吡啶-2-碘酰氯(3.0g,11.65mmol)并维持温度低于15℃且将反应混合物在约25℃的温度下搅拌直到通过TLC观察到碘酰氯实质上完全消耗为止。浓缩所得悬浮液以去除任一挥发物且使用二乙醚(50mL)稀释水性悬浮液并使用水(10mL)洗涤反应液。使用二乙醚(2×15mL)再萃取水性部分且通过硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脱)对N-羟基碘酰胺实施色谱分析,得到白色固体形式的预期产物(0.4g,产率为5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.34(1H,d,2.9Hz), 9.62(1H,d,2.9Hz), 8.71(1H,dd,4.5,

1.3Hz), 8.37 (1H, dd, 8.2, 1.3Hz), 7.62 (1H, dd, 8.1, 4.4Hz); 预测  $[M-H]^- = 250.9126$ ; 观察  $[M-H]^- = 250.9135$ 。

[0537] 实例46:4-N-羟基噻吩-2,4-二磺酰胺 (34)

[0538] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-羧基磺酰基噻吩-3-磺酰氯 (1g, 3.8mmol) 来合成4-N-羟基噻吩-2,4-二磺酰胺 (0.25g, 26%产率)。 $^1H$  NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.05 (s, 2H), 9.99 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (1H, d, J 1.5Hz), 7.83 (1H, d, 1.5Hz)。

[0539] 实例47:N-羟基-4-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺 (35)

[0540] 向羟基胺 (0.3mL 50%溶液, 4.2mmol) 的水溶液中添加THF (3mL) 和水 (0.5mL) 且将溶液冷却到-10℃。向此冷溶液中逐份添加4-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰氯 (0.5g, 1.7mmol) 同时在整个添加中温度保持低于2-3℃。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟, 随后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM (10mL) 稀释反应液且使用水 (2mL) 洗涤。将水层进一步萃取到DCM (10mL) 中且合并有机层并通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用二乙醚研磨化合物, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.2g, 产率为40%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.88 (1H, d, 2.9Hz), 9.80 (1H, d, 2.9Hz), 8.22 (1H, s), 7.67 (1H, s), 3.44-3.71 (8H, m); 预测  $[M-H]^- = 291.0109$ ; 观察  $[M-H]^- = 291.0110$ 。

[0541] 实例48:N-羟基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩2-磺酰胺 (36)

[0542] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺酰氯 (1g, 3.2mmol) 来合成N-羟基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺酰胺且在二乙醚中研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.7g, 产率为71%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.98 (1H, s), 9.95 (1H, br. s.), 8.17 (1H, s), 7.93 (1H, d, 4.0Hz), 7.78 (1H, d, 3.8Hz); 预测  $[M-H]^- = 312.9565$ ; 观察  $[M-H]^- = 312.9564$ 。

[0543] 实例49:6-氯-N-羟基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑5-磺酰胺 (37)

[0544] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从6-氯-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰氯 (0.1g, 0.4mmol) 来合成6-氯-N-羟基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰胺且在二乙醚中研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.03g, 产率为30%),  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.02 (1H, br. s.), 9.84 (1H, s), 7.88 (1H, d, 4.6Hz), 7.61 (1H, d, 4.4Hz)。

[0545] 实例50:N-羟基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺 (38)

[0546] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰氯 (5.0g, 20mmol) 来合成N-羟基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺且使用庚烷研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (2.6g, 产率为53%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.96 (1H, s), 9.92 (1H, br. s.), 8.74 (1H, s), 7.79 (1H, d, 3.8Hz), 7.73 (1H, d, 4.0Hz), 7.13 (1H, s); 预测  $[M-H]^- = 244.9691$ ; 观察  $[M-H]^- = 244.9702$ 。

[0547] 实例51:4-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺 (39)

[0548] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从4-氟-2-甲基苯-1-磺酰氯 (1.0g, 4.8mmol) 来合成4-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺且使用庚烷研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.65g, 产率为65%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.60 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.89 (1H, dd, 8.7, 6.0Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.26 (1H, t, 8.5Hz), 2.60 (3H, s); 预测  $[M-H]^- = 204.0131$ ; 观察  $[M-H]^- = 204.0138$ 。

[0549] 实例52:N-羟基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺(40)

[0550] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(1,3-噁唑-5-基)-2-噻吩磺酰氯来制备N-羟基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺(0.02g,1%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.91(1H,s), 9.82(1H,br.s.), 8.51(1H,s), 7.77(1H,s), 7.66(1H,d,3.7Hz), 7.56(1H,d,3.5Hz)。

[0551] 实例53:N-羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺(41)

[0552] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2,5-二甲基-3-噻吩磺酰氯(2.0g,9.5mmol)来制备N-羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺且使用庚烷研磨,得到黄色固体形式的所需化合物(0.5g,25%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.53(1H,d,3.1Hz), 9.39(1H,d,3.1Hz), 6.89(1H,s), 2.57(3H,s), 2.38(3H,s);预测[M+H]<sup>+</sup>=208.0102;观察[M+H]<sup>+</sup>=208.0374。

[0553] 实例54:5-(羟基胺磺酰基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(42)

[0554] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(氯磺酰基)-4-甲基-2-噻吩甲酸甲酯(2.0g,7.9mmol)来制备5-(羟基胺磺酰基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯且使用二乙醚:庚烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.96g,49%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 9.91(1H,s), 9.89(1H,br.s.), 7.74(1H,s), 3.85(3H,s), 2.44(3H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=249.9844;观察[M-H]<sup>-</sup>=249.9832。

[0555] 实例55:5-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(43)

[0556] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(苯磺酰基)噻吩-2-磺酰氯(2.5g,7.7mmol)来合成5-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺且使用硅胶管柱(使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脱)实施色谱分析,随后使用庚烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(1.0g,产率为40%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.12(1H,d,2.9Hz), 10.05(1H,d,2.9Hz), 8.06(2H,d,8.2Hz), 7.94(1H,d,4.0Hz), 7.77(1H,d,7.3Hz), 7.64-7.73(3H,m);预测[M-H]<sup>-</sup>=317.9565;观察[M-H]<sup>-</sup>=317.9550。

[0557] 实例56:N-羟基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺(44)

[0558] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰氯(0.25g,1.0mmol)来合成N-羟基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺,得到白色固体形式的所需化合物(0.18g,产率为71%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.95(1H,d,2.4Hz), 9.91(1H,d,2.7Hz), 8.75(1H,s), 7.79(1H,d,4.0Hz), 7.73(1H,d,3.8Hz), 7.14(1H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=244.9691;观察[M-H]<sup>-</sup>=244.9693。

[0559] 实例57:5-溴-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(45)

[0560] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-溴噻吩磺酰氯(2.0g,7.6mmol)来制备5-溴-N-羟基噻吩-2-磺酰胺且在二乙醚中研磨,得到白色固体形式的所需化合物(1.2g,60%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.88(1H,s), 9.80(1H,br.s.), 7.49(1H,d,4.0Hz), 7.40(1H,d,3.9Hz);预测[M-H]<sup>-</sup>=255.8738;观察[M-H]<sup>-</sup>=255.8727。

[0561] 实例58:3,5-二溴-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(46)

[0562] 3,5-二溴噻吩-2-磺酰氯

[0563] 向存于DCM(10mL)中且冷却到0℃的2,4-二溴噻吩(2.0g,8.2mmol)的溶液中逐滴添加氯磺酸(2.9g,24mmol)。再继续搅拌3小时,然后将反应液添加到冰中并将有机部分萃

取到DCM ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 中, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到所需碘酰氯, 将其直接用于合成相应N-羟基碘酰胺 (1.8g, 产率为63%) ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.15 (1H, s)。

[0564] 3,5-二溴-N-羟基噻吩-2-碘酰胺

[0565] 根据本文所描述用于合成N-羟基碘酰胺的方法从3,5-二溴噻吩-2-碘酰氯 (1.8g, 5.2mmol) 来制备3,5-二溴-N-羟基噻吩-2-碘酰胺且使用硅胶管柱 (使用庚烷:乙酸乙酯 (1:1v:v) 洗脱) 实施色谱分析, 随后在二乙醚:庚烷中研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.7g, 产率为40%) 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.02 (1H, d, 2.9Hz), 9.93 (1H, d, 2.9Hz), 7.59 (1H, s); 预测 [M-H]<sup>-</sup> = 333.7843; 观察 [M-H]<sup>-</sup> = 333.7949。

[0566] 实例59:5-氯-N-羟基-4-硝基噻吩-2-碘酰胺 (47)

[0567] 根据本文所描述用于合成N-羟基碘酰胺的方法从5-氯-4-硝基噻吩-2-碘酰氯 (2.0g, 7.6mmol) 来制备5-氯-N-羟基-4-硝基噻吩-2-碘酰胺且使用硅胶管柱 (使用庚烷:乙酸乙酯 (1:7v:v) 洗脱) 实施色谱分析, 得到橙色固体形式的所需化合物 (0.95g, 产率为48%) 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.19 (1H, d, 3.6Hz), 8.05 (1H, s); 预测 [M-H]<sup>-</sup> = 256.9094; 观察 [M-H]<sup>-</sup> = 256.9087。

[0568] 实例60:3-氯-N-羟基噻吩-2-碘酰胺 (48)

[0569] 3氯-噻吩-2-碘酰氯

[0570] 向存于DCM (40mL) 中且冷却到0℃的3-氯噻吩 (20g, 0.17mol) 的溶液中添加氯磺酸 (34mL, 0.51mol) 且继续搅拌2小时; 然后将反应混合物倾倒于冰上且将所得溶液萃取到DCM ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 中, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到所需化合物, 所述所需化合物直接用于下一步骤中 (3.5g, 20%) 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.75 (1H, d, 5.3Hz), 7.15 (1H, d, 5.3Hz)。

[0571] 3-氯-N-羟基噻吩-2-碘酰胺

[0572] 根据本文所描述用于合成N-羟基碘酰胺的方法从3-氯噻吩-2-碘酰氯 (3.0g, 13.8mmol) 来制备3-氯-N-羟基噻吩-2-碘酰胺并从5%乙酸乙酯:庚烷重结晶, 得到白色固体形式的所需化合物 (1.39g, 产率为46%) 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.95 (1H, s.), 9.90 (1H, br. s.), 8.16 (1H, d, 5.4Hz), 7.35 (1H, d, 5.2Hz); 预测 [M-H]<sup>-</sup> = 211.9243; 观察 [M-H]<sup>-</sup> = 211.9241。

[0573] 实例61:N-羟基-2,5-二甲基苯-1-碘酰胺 (49)

[0574] 根据本文所描述用于合成N-羟基碘酰胺的方法从2,5-二甲基苯-1-碘酰氯 (1.0g, 4.9mmol) 来制备N-羟基-2,5-二甲基苯-1-碘酰胺, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.6g, 产率为60%) 。 $^1\text{H}$  NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.48–9.54 (2H, m), 7.66 (1H, d, 1.2Hz), 7.34–7.40 (1H, m), 7.25–7.31 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.34 (3H, s); 预测 [M-H]<sup>-</sup> = 200.0381; 观察 [M-H]<sup>-</sup> = 200.0382。

[0575] 实例62:5-氯-N-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-4-碘酰胺 (50)

[0576] 根据本文所描述用于合成N-羟基碘酰胺的方法从5-氯-2,1,3-苯并噁二唑-4-碘酰氯 (1g, 3.9mmol) 来制备5-氯-N-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-4-碘酰胺且使用硅胶管柱 (使用庚烷:乙酸乙酯 (1:1v:v) 洗脱) 实施色谱分析, 得到灰白色固体形式的所需化合物 (0.04g, 产率为5%) 。 $^1\text{H}$  NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.19 (1H, d, 2.9Hz), 9.95 (1H, d,

2.9Hz) ,8.45 (1H,d,9.4Hz) ,7.82 (1H,d,9.4Hz)。

[0577] 实例63:4-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺(51)

[0578] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从4-(苯磺酰基)噻吩-2-磺酰氯(1.0g,3.1mmol)来制备4-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺且使用硅胶管柱(使用30%乙酸乙酯:庚烷洗脱)实施色谱分析,得到灰白色固体形式的所需化合物(0.51g,产率为51%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.05 (1H,br.s),9.44 (1H,s),8.84 (1H,s),8.09 (1H,m,),8.00 (1H,m,),7.87 (1H,m,),7.71 (3H,m,) ;预测[M-H]<sup>-</sup>=317.9565;观察[M-H]<sup>-</sup>=317.9602。

[0579] 实例64:N-羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺酰胺(52)

[0580] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从3,4-二甲氧基苯-1-磺酰氯(2g,8.46mmol)来合成N-羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺酰胺且使用二乙醚:庚烷研磨(0.3g,产率为15%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.48 (1H,d,3.5Hz),9.40 (1H,d,3.5Hz),7.42 (1H,dd,8.4Hz,2.1Hz),7.33 (1H,d,2.0Hz),7.16 (1H,d,8.5Hz),3.85 (1H,s),3.81 (1H,s,) ;预测[M-H]<sup>-</sup>=232.028;观察[M-H]<sup>-</sup>=232.0285。

[0581] 实例65:N-羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰胺(53)

[0582] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰氯(2g,8.6mmol)来制备N-羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰胺,得到白色固体形式的所需化合物(0.7g,产率为34%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.52 (1H,br.s),9.36 (1H,s),7.30 (1H,s),2.50 (6H,s),2.27 (6H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=228.0694;观察[M-H]<sup>-</sup>=228.074。

[0583] 实例66:N-羟基-3,5-双三氟甲基)苯-1-磺酰胺(54)

[0584] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从3,5-双(三氟甲基)苯-1-磺酰氯来制备N-羟基-3,5-双(三氟甲基)苯-1-磺酰胺且使用二乙醚:庚烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.48g,产率为24%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.99 (2H,s),8.58 (1H,s),8.37 (2H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=307.9816;观察[M-H]<sup>-</sup>=307.9823。

[0585] 实例67:4-氯-3-(羟基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(55)

[0586] 4-氯-3-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯

[0587] 在搅拌下,向4-氯-3-(氯磺酰基)苯甲酰氯(2g,7.3mmol)中添加MeOH(20mL)。在10分钟之后,将反应液在减压下浓缩并直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(1.9g,产率为96%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,氯仿-d) δ ppm 88.79 (1H,d,J2.0Hz),8.30 (1H,dd,8.3,2.0Hz),7.74 (1H,d,8.3Hz),3.99 (3H,s)。

[0588] 4-氯-3-(羟基胺磺酰基)苯甲酸甲酯

[0589] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从4-氯-3-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(0.7g,2.6mmol)来合成4-氯-3-(羟基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(0.3g,产率为45%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.05 (1H,br.s.),9.90 (1H,s),8.50 (1H,d,2.1Hz),8.18 (1H,dd,8.4,2.1Hz),7.85 (1H,d,8.2Hz),3.90 (3H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=263.9733;观察[M-H]<sup>-</sup>=263.973。

[0590] 实例68:2-氟-N-羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺(56)

[0591] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氟-5-甲基苯-1-磺酰氯(1g,4.8mmol)来制备2-氟-N-羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺(0.19g,产率为20%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.71 (2H, s) , 7.61 (1H, dd, 6.6, 1.7Hz) , 7.54 (1H, dt, 8.2, 2.3Hz) , 7.33 (1H, dd, 10.0, 8.6Hz) , 2.36 (3H, s) ; 预测 [M-H]<sup>-</sup> = 204.0131; 观察 [M-H]<sup>-</sup> = 204.0121。

[0592] 实例69:4-氯-N-(3-氯丙基)-3-(羟基胺磺酰基)-苯甲酰胺(57)

[0593] 2-氯-5-[ (3-氯丙基) 胺甲酰基] 苯-1-磺酰氯

[0594] 向存于氯苯(20mL) 中的4-氯-3-(氯磺酰基) 苯甲酰氯(1.5g, 5.51mmol) 的溶液中添加氮杂环丁烷盐酸盐(0.54g, 5.79mmol) 且将反应液加热到130℃保持18小时, 然后LC-MS展示并无起始材料剩余。在减压下浓缩反应混合物并使用二乙醚研磨, 得到灰白色固体形式的所需产物, 所述所需产物直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(1g, 产率为55%)。

[0595] 4-氯-N-(3-氯丙基)-3-(羟基胺磺酰基)-苯甲酰胺

[0596] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-[ (3-氯丙基) 胺甲酰基] 苯-1-磺酰氯(1g, 3.4mmol) 来制备4-氯-N-(3-氯丙基)-3-(羟基胺磺酰基)-苯甲酰胺且使用二乙醚研磨, 得到白色固体形式的所需化合物(0.13g, 产率为14%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.88 (1H, d, 2.7Hz) , 9.81 (1H, d, 2.9Hz) , 8.86 (1H, t, 5.4Hz) , 8.45 (1H, d, 2.0Hz) , 8.11 (1H, dd, 8.4, 2.0Hz) , 7.81 (1H, d, 8.4Hz) , 3.70 (2H, t, 6.5Hz) , 3.40 (2H, q, 6.5Hz) , 1.91-2.06 (2H, m) 。

[0597] 实例70:2-氯-N-羟基-5-[4-(羟基亚胺基) 呲啶-1-羰基] 苯-1-磺酰胺(58)

[0598] 2-氯-5-(4-氧代基哌啶-1-羰基) 苯-1-磺酰氯

[0599] 向存于氯苯(15mL) 中的4-氯-3-(氯磺酰基) 苯甲酰氯(1.0g, 3.7mmol) 的溶液中添加4-哌啶酮盐酸盐(0.59g, 3.9mmol) 且将反应液加热到130℃保持18小时, 然后LC-MS展示并无起始材料剩余。在减压下浓缩反应混合物并吸收于DCM(50mL) 中, 使用水(2×10mL) 洗涤, 然后通过硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到产物, 使用二乙醚研磨所述产物, 得到灰白色固体形式的所需化合物(0.27g, 产率为22%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.96 (1H, d, 1.6Hz) , 7.51-7.40 (2H, m) , 3.74-3.56 (4H, m) 2.55-2.27 (4H, m) 。

[0600] 2-氯-N-羟基-5-[4-(羟基亚胺基) 呲啶-1-羰基] 苯-1-磺酰胺

[0601] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-(4-氧代基哌啶-1-羰基) 苯-1-磺酰氯(0.27g, 0.82mmol) 来合成2-氯-N-羟基-5-[4-(羟基亚胺基) 呲啶-1-羰基] 苯-1-磺酰胺且使用庚烷:二乙醚研磨, 得到白色固体形式的所需化合物(0.05g, 产率为16%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.98 (1H, m) , 9.86 (1H, m) , 7.95 (1H, m) , 7.71 (2H, m) , 3.59 (2H, m) , 3.29 (2H, m) , 3.16 (2H, m) , 2.95 (2H, m) 。

[0602] 实例71:4-氯-3-(羟基胺磺酰基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺(59)

[0603] 2-氯-5-[ (2-甲氧基乙基) (甲基) 胺甲酰基] 苯-1-磺酰氯

[0604] 向存于氯苯(25mL) 中的4-氯-3-(氯磺酰基) 苯甲酰氯(2.0g, 3.7mmol) 的溶液中添加2-(甲氧基乙基) 甲基胺盐酸盐(0.48g, 3.9mmol) 且将反应液加热到130℃保持18小时, 然后LC-MS展示并无起始材料剩余。在减压下浓缩反应混合物并直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(2g, 产率为75%)。

[0605] 4-氯-3-(羟基胺磺酰基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺

[0606] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-[ (2-甲氧基乙基) (甲基) 胺甲酰基] 苯-1-磺酰氯(2g, 6.1mmol) 来合成4-氯-3-(羟基胺磺酰基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺且使用二乙醚研磨, 随后通过硅胶管柱(使用乙酸乙酯:庚烷(1:1v:v))

洗脱)分析,得到灰白色固体形式的所需化合物(0.17g,产率为9%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.98(1H,m),9.86(1H,m),7.95(1H,m),7.71(2H,m),3.59(2H,m),3.29(2H,m),3.16(2H,m),2.95(3H,m)。

[0607] 实例72:2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)苯甲酸(60)

[0608] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(氯磺酰基)-2-羟基苯甲酸(1g,4.2mmol)来制备2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)苯甲酸且分离为白色固体形式(0.4g,产率为41%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.75(1H,br.s.),10.66(1H,s),9.39(1H,d,2.1Hz),9.04(1H,dd,8.8,2.2Hz),8.31(1H,d,5.0Hz);预测[M-H]<sup>-</sup>=231.9916;观察[M-H]<sup>-</sup>=231.9907。

[0609] 实例73:N-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺(61)

[0610] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰氯(0.9g,3.8mmol)来制备N-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺且使用庚烷:乙酸乙酯研磨,得到灰白色固体形式的所需产物(0.35g,产率为38%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.40(1H,br.s.),9.32(1H,s),7.00-7.12(2H,m),6.83(1H,d,8.9Hz),4.20-4.36(2H,m),3.24-3.35(2H,m),2.87(3H,s);预测[M+H]<sup>+</sup>=245.0595;观察[M+H]<sup>+</sup>=245.0589。

[0611] 实例74:2-氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺(62)

[0612] 2-氯-4-羟基苯-1-磺酰氯

[0613] 向存于乙酸(30mL)和HCl(7mL)中且冷却到0℃的2-氯-4-羟基苯胺(5.0g,35mmol)的溶液中逐份添加亚硝酸钠(2.65g,38.5mmol)并维持内部温度<5℃。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。同时,在0℃下,将CuCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(5.98g,34.8mmol)悬浮于AcOH:水(20mL:10mL)中并在0℃下搅拌直到所有CuCl<sub>2</sub>都存于溶液中为止。在-78℃下,借助指形冷冻器使SO<sub>2</sub>气体冷凝到烧瓶中且添加重氮化合物和CuCl<sub>2</sub>溶液并将反应液升温到0℃。经18小时将反应液升温到约25℃的温度且通过添加到冰中骤冷并萃取到二乙醚(3×100mL)中。通过硫酸钠干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物形式的标题化合物,其直接用于下一步骤中。

[0614] 2-氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺

[0615] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-4-羟基苯-1-磺酰氯来制备2-氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺且使用硅胶管柱(使用1%MeOH:DCM洗脱)实施色谱分析,得到白色固体形式的所需化合物(0.3g,产率为15%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.93(1H,s),9.58(1H,d,3.0Hz),9.42(1H,d,3.0Hz),7.80(1H,d,8.7Hz),6.97(1H,d,2.4Hz),6.89(1H,dd,8.7,2.4Hz) 预测[M-H]<sup>-</sup>=221.9628;观察[M-H]<sup>-</sup>=221.9621。

[0616] 实例75:3,5-二氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺(63)

[0617] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从3,5-二氯-4-羟基苯-1-磺酰氯(1g,3.8mmol)来制备3,5-二氯-N,4-二羟基苯-1-磺酰胺,得到白色固体形式的所需化合物(0.05g,产率为5%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.60(1H,br.s.),9.43(1H,s),7.64(2H,s)。

[0618] 实例76:4-氯-2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(64)

[0619] 2-氯-5-(二甲基胺甲酰基)-4-羟基苯-1-磺酰氯

[0620] 向存于甲苯(20mL)中的5-(氯磺酰基)-2-羟基苯甲酸(1g, 4.2mmol)的溶液中添加亚硫酰氯(0.62mL, 8.4mmol)且将反应液加热到回流保持1小时或直到通过TLC发现并无其它起始材料为止。在减压下浓缩反应液并直接用于合成酰胺(1g, 产率为82%)。向存于氯苯(25mL)中的4-氯-5-(氯磺酰基)-2-羟基苯甲酰氯(1g, 3.5mmol)的溶液中添加二甲氨基盐酸盐(0.31g, 3.9mmol)且将反应液加热到130°C保持18小时, 然后LC-MS展示并无起始材料剩余。在减压下浓缩反应混合物并直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(2.9g, 定量产率); LC-MS  $t_R = 1.75\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264$ 。

[0621] 4-氯-2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0622] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-(二甲基胺甲酰基)-4-羟基苯-1-磺酰氯(2.9g, 9.7mmol)来制备4-氯-2-羟基-5-(羟基胺磺酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺, 并且使用硅胶管柱(使用存于DCM中的10% MeOH洗脱)实施色谱分析, 随后在DCM中研磨, 得到灰白色固体形式的所需化合物(0.38g, 产率为13%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.42(1H, br.s.), 9.67(1H, d, 2.7Hz), 9.60(1H, d, 2.9Hz), 7.68(1H, s), 7.06(1H, s), 2.96(3H, br.s.), 2.81(3H, br.s.); 预测  $[\text{M}-\text{H}]^- = 292.9999$ ; 观察  $[\text{M}-\text{H}]^- = 293.0003$ 。

[0623] 实例77:5-氯-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(65)

[0624] 5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚

[0625] 向存于DMF(60mL)中的5-氯-2,3-二氢-1H-吲哚(3.0g, 19.5mmol)的溶液中添加碳酸二甲酯(5.27g, 58.6mmol)和碳酸钾(1.35g, 9.75mmol)。将反应液加热到回流保持18小时, 然后通过LC-MS发现并无起始材料。将反应混合物冷却到约25°C的温度且通过萃取到二乙醚(250mL)中来分离产物。使用水( $2 \times 100\text{mL}$ )洗涤有机部分并通过硫酸镁干燥有机物, 过滤并在减压下浓缩, 得到白色固体形式的标题化合物(2.4g, 产率为71%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.67(1H, br.s.), 7.27(1H, s), 7.20(1H, d, 8.7Hz), 3.97(2H, t, 8.7Hz), 3.74(3H, br.s.), 3.09(2H, t, 8.7Hz)。

[0626] 5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯

[0627] 将5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚(0.6g, 3.6mmol)和氯磺酸(1.7g, 14.3mmol)在密封管中加热到70°C保持18小时。通过倾倒于冰上来终止反应且在减压下干燥所得固体, 然后使用硅胶管柱(使用20%庚烷:乙酸乙酯洗脱)实施色谱分析, 得到白色固体形式的标题化合物(0.37g, 产率为38%)。 $^1\text{H NMR}$ (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.23(1H, br.s.), 7.19(1H, s), 3.97(2H, t, 8.7Hz), 3.75(3H, s), 3.07(2H, t, 8.6Hz)。

[0628] 5-氯-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺

[0629] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯(0.35g, 1.3mmol)来制备5-氯-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(0.19g, 产率为55%)。 $^1\text{H NMR}$ (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.54-9.72(2H, m), 8.33(1H, br.s.), 7.51(1H, s), 4.03(2H, t, 8.8Hz), 3.76(3H, s), 3.18(2H, t, 8.5Hz)。

[0630] 实例78:2-氯-N,5-二羟基苯-1-磺酰胺(66)

[0631] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-羟基苯-1-磺酰氯(2.32g, 10mmol)来制备2-氯-N,5-二羟基苯-1-磺酰胺且使用中性反相制备型HPLC实施色谱分析, 得到白色固体形式的所需化合物(0.05g, 产率为3%)。 $^1\text{H NMR}$ (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.74(2H, s), 7.31-7.53(2H, m), 7.04(1H, d, 8.7, 2.9Hz)。

[0632] 实例79:5-溴-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(67)

[0633] 5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚

[0634] 使用所描述用于合成5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚的方法来合成5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚(1.1g,产率为54%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.60(1H,br.s.),7.40(1H,d,0.9Hz),7.28-7.37(1H,m),3.96(2H,t,8.7Hz),3.74(3H,s),3.10(2H,t,8.7Hz)。

[0635] 5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯

[0636] 使用所描述用于合成5-氯-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯的方法来合成5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯(0.29g,产率为34%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.30(1H,br.s.),7.37(1H,s),3.96(2H,t,8.7Hz),3.74(3H,br.s.),3.07(2H,t,8.7Hz)。

[0637] 5-溴-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺

[0638] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰氯(0.29g,0.94mmol)来制备5-溴-N-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺(0.24g,产率为82%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.54-9.74(2H,m),8.38(1H,br.s.),7.68(1H,s),4.02(2H,t,8.7Hz),3.76(3H,s),3.18(2H,t,8.6Hz)。

[0639] 实例80:2-氯-N-羟基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺酰胺(68)

[0640] 1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯

[0641] 根据详述于布恩利(Buenzli)等人,美国化学学会期刊(J.Amer.Chem.Soc.)120:12274-12288(1998)中的方法来合成1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯。向存于DMSO(50mL)中的KOH(5.98g,106mmol)的溶液中添加4-氯-3-硝基苄基醇(5.0g,26.6mmol)和碘甲烷(4mL,64mmol)。继续搅拌1小时,然后添加水(60mL)且将反应液萃取到DCM(3×50mL)中,使用水洗涤并通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩(4.7g,产率为88%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,氯仿-d) δppm 7.86(1H,d,1.4Hz),7.40-7.61(2H,m),4.49(2H,s),3.44(3H,s)。

[0642] 2-氯-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺酰氯

[0643] 向存于EtOH(14mL)和水(2mL)中的1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯(2.7g,13.4mmol)的溶液中添加铁(1.94g,34.8mmol)和HCl(5滴)。将反应液加热到80℃保持1小时。通过硅藻土过滤冷却的反应混合物,使用EtOAc(50mL)洗涤并在减压下浓缩并直接用于下一步骤中。向存于乙酸(25mL)和HCl(6mL)中且冷却到0℃的2-氯-5-(甲氧基甲基)苯胺(4.19g,24.5mmol)的溶液中逐份添加亚硝酸钠(1.85g,26.9mmol)并维持内部温度<5℃。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。同时,在0℃下,将CuCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(4.16g,24.5mmol)悬浮于AcOH:水(25mL:10mL)中并在0℃下搅拌直到所有CuCl<sub>2</sub>都存于溶液中为止。在-78℃借助指形冷冻器将SO<sub>2</sub>气体冷凝于烧瓶中且添加重氮化合物和CuCl<sub>2</sub>溶液并将反应液升温到0℃。经2小时将反应液升温到约25℃的温度。通过添加到冰中来终止反应并萃取到DCM(3×50mL)中。通过硫酸钠干燥有机物,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物形式的标题化合物(5.1g,产率为81%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.82(1H,d,2.0Hz),7.30-7.48(2H,m),4.38(2H,s),3.27(3H,s)。

[0644] 2-氯-N-羟基-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺酰胺

[0645] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-氯-5-(甲氧基甲基)苯-1-磺

酰氯(1g,3.9mmol)来制备1-氯-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯(0.55g,产率为56%)。<sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 9.69–9.89(2H,m),7.93(1H,d,1.7Hz),7.68(1H,d,8.1Hz),7.60(1H,dd,8.2,2.0Hz),4.49(2H,s),3.33(3H,s);预测[M-H]<sup>-</sup>=249.9941;观察[M-H]<sup>-</sup>=249.9945。

[0646] 实例81:5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯(69)

[0647] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(氯磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯(1.0g,4.5mmol)来制备5-(羟基胺磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯,并且使用硅胶管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(4:1v:v)洗脱)实施色谱分析,随后在庚烷中研磨,得到黄色固体形式的所需化合物(0.46g,产率为47%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.28(1H,d,2.8Hz),9.89(1H,d,2.8Hz),7.48(1H,d,3.8Hz),7.36(1H,d,3.6Hz),3.87(3H,s)。

[0648] 实例82:N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺酰胺(70)

[0649] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2,5-二甲基呋喃-3-磺酰氯(0.5g,2.6mmol)来制备N-羟基-2,5-二甲基呋喃-3-磺酰胺且使用DCM:庚烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.34g,产率为69%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz)δppm 6.65(1H,d,3.7Hz),6.20(1H,s),6.13(1H,s),2.54(3H,s),2.28(3H,s)。

[0650] 实例83:N-羟基-8-氧杂三环[7.4.0.0]十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯4-磺酰胺(71)

[0651] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从8-氧杂三环[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]十三-1(9),2,4,6,10,12-己烯-4-磺酰氯(1.0g,3.75mmol)来合成N-羟基-8-氧杂三环[7.4.0.0]十三-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-磺酰胺且使用二乙醚研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.46g,产率为48%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 9.66(1H,d,3.3Hz),9.62(1H,d,3.3Hz),8.67(1H,d,1.7Hz),8.35(1H,d,7.7Hz),7.93–8.02(2H,m),7.80(1H,d,8.4Hz),7.58–7.65(1H,m),7.49(1H,t,7.5Hz)。

[0652] 实例84:2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺(72)

[0653] 1-氯-2-(乙基硫烷基)苯

[0654] 向存于MeOH(100mL)中的甲醇钠(5.6g,103.7mmol)的溶液中添加存于MeOH(50mL)中的2-氯苯-1-硫醇(10.0g,69.1mmol)。将反应液冷却到0℃且逐滴添加存于MeOH(50mL)中的碘乙烷(5.8mL,72.6mmol)的溶液。将反应液在约25℃的温度下搅拌18小时,随后LC-MS展示并无起始材料存在。去除溶剂并通过添加水(100mL)终止反应。将有机物萃取到DCM(3×200mL)中,合并,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到澄清油状物形式的所需化合物(11.5g,产率为96%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz)δppm 7.36(1H,dd,7.9,1.2Hz),7.28–7.19(2H,m),7.13–7.07(1H,m),2.97(2H,q,7.4Hz),1.37(3H,t,7.4Hz)。

[0655] 1-氯-2-(乙磺酰基)苯

[0656] 经1小时将存于DCM(230mL)中的1-氯-2-(乙基硫烷基)苯(11.5g,66.6mmol)的溶液添加到10%硫酸的0–5℃溶液(345mL)中,同时逐份添加过锰酸钾固体(35.8g,0.23mol)。将所得反应混合物升温到约25℃的温度并继续搅拌1小时,然后LC-MS展示反应已完成。向反应混合物中缓慢添加亚硫酸氢钠(65g)直到所有颜色已从反应液消失且观察到澄清、无色溶液为止,并分离有机相。将水相再萃取到DCM(3×100mL)中且通过硫酸钠干燥合并的有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到澄清、无色油状物形式的所需化合物,其直接用于下一

步骤中 (14.0g, 产率为99.99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ ppm 8.13 (1H, dd, 8.0, 1.1Hz) , 7.62–7.54 (2H, m) , 7.48 (1H, ddd, 8.6, 6.6, 2.1Hz) , 3.44 (2H, q, 7.5Hz) , 1.27 (3H, t, 7.5Hz)。

[0657] 1-(苄基硫烷基)-2-(乙磺酰基)苯

[0658] 向存于DMSO (70mL) 中的1-氯-2-(乙磺酰基)苯 (14.0g, 68.4mmol) 的溶液中添加(苄基硫烷基)甲酰亚胺酰胺HCl (14.56g, 71.8mmol) 且将反应混合物冷却到10℃。将NaOH (6.84g, 171.0mmol) 添加到反应混合物中且将反应液加热到75℃保持18小时并冷却到约25℃的温度, 其中再继续搅拌72小时。通过添加水 (50mL) 来终止反应并将所得水溶液萃取到DCM (4×100mL) 中。使用盐水溶液 (50mL) 洗涤合并的有机物, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到黄色油状物形式的产物, 使用硅胶管柱 (使用50–100% DCM乙酸盐:庚烷梯度洗脱) 对所述产物实施色谱分析, 得到黄色油状物形式的所需化合物 (3.25g, 产率为16%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ ppm 8.06–8.00 (1H, m) , 7.54–7.45 (2H, m) , 7.35 (1H, ddd, 8.5, 6.8, 1.9Hz) , 7.32–7.21 (5H, m) , 4.23 (2H, s) , 3.37 (2H, d, 7.4Hz) , 1.11 (3H, t, 7.4Hz)。

[0659] 2-(乙磺酰基)苯-1-磺酰氯

[0660] 使氯气鼓泡通过存于乙酸 (110mL) 和水 (10mL) 中的1-(苄基硫烷基)-2-(乙磺酰基)苯 (3.25g, 11.1mmol) 的溶液并维持内部温度<10℃1小时。在完成添加氯气后, 将磺酰氯萃取到DCM (100mL) 中且使用水 (100mL) 和2.5% w:v NaOH溶液 (50mL) 洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分, 过滤并在减压下浓缩。使用庚烷研磨所得固体, 得到白色固体形式的所需化合物 (2.7g, 产率为89%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ ppm 8.44 (1H, dd, 7.8, 1.3Hz) , 8.40 (1H, dd, 7.7, 1.4Hz) , 7.97 (2H, dtd, 22.4, 7.6, 1.3Hz) , 3.61 (2H, q, 7.5Hz) , 1.36 (3H, t, 7.5Hz)。

[0661] 2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺

[0662] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-(乙磺酰基)苯-1-磺酰氯 (1.0g, 3.7mmol) 来合成2-(乙磺酰基)-N-羟基苯-1-磺酰胺且使用庚烷研磨, 得到白色固体形式的所需化合物 (0.8g, 产率为83%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500MHz) δ ppm 10.12 (1H, d, 3.5Hz) , 8.96 (1H, d, 3.5Hz) , 8.26–8.19 (2H, m) , 8.08–7.99 (2H, m) , 3.65 (2H, q, 7.4Hz) , 1.17 (3H, t, 7.4Hz)。

[0663] 实例85:N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺 (73)

[0664] 1-氯-2-(丙烷-2-基硫烷基)苯

[0665] 向存于MeOH (100mL) 中的甲醇钠 (5.6g, 103.7mmol) 的溶液中添加存于MeOH (50mL) 中的2-氯苯-1-硫醇 (10.0g, 69.1mmol)。将反应液冷却到0℃且逐滴添加存于MeOH (50mL) 中的2-碘丙烷 (7.26mL, 72.6mmol) 的溶液。将反应液在约25℃的温度下搅拌18小时, 随后LC-MS展示起始材料仍存在。添加额外部分的2-碘丙烷 (3mL, 30mmol) 和甲醇钠 (3g, 29mmol) 并再继续搅拌18小时直到通过LC-MS观察到起始材料完全消耗为止。去除溶剂且通过添加水 (100mL) 来终止反应。将有机物萃取到DCM (3×200mL) 中, 合并, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到澄清油状物形式的所需化合物 (12.8g, 产率为99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ ppm 7.39 (2H, d, 7.9Hz) , 7.21 (1H, td, 7.6, 1.4Hz) , 7.14 (1H, td, 7.7, 1.6Hz) , 3.50 (1H, hept, 6.7Hz) , 1.34 (6H, d, 6.7Hz)。

[0666] 1-氯-2-(丙烷-2-磺酰基)苯

[0667] 经1小时将存于DCM (230mL) 中的1-氯-2-(丙烷-2-基硫烷基)苯 (12.8g, 68.3mmol) 的溶液添加到10% 硫酸的0–5℃溶液 (380mL) 中, 同时逐份添加过锰酸钾固体 (36.7g,

0.23mol)。将所得反应混合物升温到约25℃的温度并继续搅拌1小时,然后LC-MS展示反应已完成。向反应混合物中缓慢添加亚硫酸氢钠(60g)直到所有颜色已从反应液消失且观察到澄清、无色溶液为止,并分离有机相。将水相再萃取到DCM(3×100mL)中且通过硫酸钠干燥合并的有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到澄清、无色油状物形式的所需化合物(13.7g,产率为92%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,250MHz) δ ppm 8.17–8.06 (1H,m), 7.62–7.52 (2H,m), 7.46 (1H,ddd,8.7,5.5,3.2Hz), 3.80 (1H,hept,6.9Hz), 1.32 (6H,dd,6.9,0.9Hz)。

[0668] 1-(苄基硫烷基)-2-(丙烷-2-磺酰基)苯

[0669] 向存于DMSO(70mL)中的1-氯-2-(丙烷-2-磺酰基)苯(13.7g,62.6mmol)的溶液中添加(苄基硫烷基)甲酰亚胺酰胺HCl(13.3g,65.8mmol)且将反应混合物冷却到10℃。将NaOH(6.3g,156.6mmol)添加到反应混合物中且将反应液加热到75℃保持18小时。通过添加水(50mL)来终止反应并将所得水溶液萃取到DCM(4×100mL)中。使用盐水溶液(50mL)洗涤合并的有机物,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物形式的产物,使用硅胶管柱(使用50–100% DCM乙酸盐:庚烷梯度洗脱)对所述产物实施色谱分析,得到黄色油状物形式的所需化合物(4.7g,产率为20%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz) δ ppm 8.03–7.98 (1H,m), 7.50–7.45 (2H,m), 7.36–7.21 (6H,m), 4.23 (2H,s), 3.82 (1H,dt,13.7,6.9Hz), 1.19 (6H,d,6.9Hz)。

[0670] 2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰氯

[0671] 使氯气鼓泡通过存于乙酸(140mL)和水(12mL)中的1-(苄基硫烷基)-2-(丙烷-2-磺酰基)苯(4.1g,13.4mmol)的溶液并维持内部温度<10℃保持1小时。在完成添加氯气后,将磺酰氯萃取到DCM(100mL)中且使用水(100mL)和2.5%w:v NaOH溶液(50mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩。使用庚烷研磨所得固体,得到白色固体形式的所需化合物(2.9g,产率为77%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,500MHz) δ ppm 8.42 (1H,dd,7.8,1.4Hz), 8.34 (1H,dd,7.6,1.6Hz), 7.93 (2H,dtd,20.1,7.5,1.4Hz), 4.05 (1H,hept,6.8Hz), 1.35 (6H,d,6.9Hz)。

[0672] N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺

[0673] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰氯(1.0g,3.5mmol)来制备N-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺且使用庚烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.84g,产率为85%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO,500MHz) δ ppm 10.11 (1H,d,3.5Hz), 8.93 (1H,d,3.5Hz), 8.26–8.22 (1H,m), 8.22–8.17 (1H,m), 8.06–7.99 (2H,m), 4.09 (1H,hept,6.9Hz), 1.22 (6H,d,6.8Hz)。

[0674] 实例86:4-乙酰基-N-羟基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺(74)

[0675] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从4-乙酰基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰氯(0.72g,2.6mmol)来制备4-乙酰基-N-羟基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺且使用二乙醚研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.70g,产率为59%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.50 (1H,br.s.), 9.43 (1H,br.s.), 7.47 (1H,d,8.4Hz), 7.09 (1H,d,8.5Hz), 4.36 (2H,t,4.3Hz), 3.89 (2H,t,4.4Hz), 2.27 (3H,s)。

[0676] 实例87:5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(75)

[0677] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.46g,1.9mmol)来制备5-(羟基胺磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

且使用二乙醚研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.09g,产率为19%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.47 (1H,d,3.3Hz), 9.21 (1H,d,3.5Hz), 7.70 (1H,d,1.6Hz), 7.06 (1H,d,1.9Hz), 3.91 (3H,s), 3.78 (3H,s)。

[0678] 实例88:N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(76)

[0679] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-(乙酰基胺基)-1,3-噻唑-5-磺酰氯(0.28g,1.3mmol)来制备N-[5-(羟基胺磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺且使用二乙醚研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.12g,产率为42%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.80 (1H,d,3.2Hz), 9.65 (1H,d,3.3Hz), 7.94 (1H,s), 2.20 (3H,s)。

[0680] 实例89:N-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰胺(77)

[0681] 4-(2,5-二甲基呋喃-3-羰基)吗啉

[0682] 向存于DCM(30mL)中且冷却到0℃的二异丙基乙基胺(3.8mL,21.5mmol)和吗啉(1.79g,20.5mmol)的溶液中添加2,5二甲基-呋喃-3-羰基氯(3.1 g,19.6mmol)且将所得溶液升温到约25℃的温度保持6小时。通过添加1N HCl(20mL)来终止反应且将有机部分萃取到DCM(50mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到褐色油状物形式的所需化合物(4.41g,定量产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.09 (1H,s), 3.40-3.63 (8H,m), 2.25 (3H,s), 2.21 (3H,s)。

[0683] 2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰氯

[0684] 将4-(2,5-二甲基呋喃-3-羰基)吗啉(2.0g,9.6mmol)添加到氯磺酸(6.4mL,95mmol)中且将反应液加热到90℃保持1小时,然后LC-MS展示起始材料完全消耗。将褐色溶液倾倒于冰上并将有机部分萃取到DCM(2×50mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到褐色固体形式的所需化合物,其直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(2.29g,产率为78%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.03-3.85 (8H,m), 2.31 (3H,s), 2.07 (3H,s)。

[0685] N-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰胺

[0686] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰氯(2.3g,7.4mmol)来制备N-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰胺且使用DCM研磨,得到灰白色固体形式的所需化合物(1.3g,产率为56%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.71 (1H,d,3.5Hz), 8.64 (1H,d,3.6Hz), 3.62-3.78 (2H,m), 3.42-3.62 (4H,m), 3.36-3.42 (2H,m), 2.47 (3H,s), 2.22 (3H,s)。

[0687] 实例90:5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯(78)

[0688] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从5-(氯磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯(0.3g,1.4mmol)来制备5-(羟基胺磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯且使用庚烷研磨,得到灰白色固体形式的所需化合物(0.2g,产率为60%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.14 (1H, br.s.), 9.88 (1H,s), 8.76 (1H,d,0.8Hz), 7.38 (1H,d,0.8Hz), 4.28 (2H,q,7.1Hz), 1.21-1.35 (3H,t,7.1Hz)。

[0689] 实例91:噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯(79)

[0690] 噁烷-4-甲酸[(第三丁氧基)羰基]氨基酯

[0691] 向存于DCM(200mL)中的四氢-2H-吡喃-4-甲酸(5.0g,38.42mmol)的溶液中添加EDCI(5.96g,38.42mmol)。将反应液在约25℃的温度下搅拌10分钟且添加BOC羟基胺(5.12g,38.42mmol)并继续搅拌18小时。使用DCM(50mL)稀释反应混合物并使用水(2×

20mL) 和盐水 ( $1 \times 20\text{mL}$ ) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以得到浅橙色油状物形式的噁烷-4-甲酸[(第三丁氧基) 羰基]氨基酯 (6.93g, 产率为74%)。 $^1\text{H}$  NMR (250MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.00 (1H, br. s.) , 3.98 (2H, td, 3.7, 11.7Hz) , 3.60–3.32 (2H, m) , 2.86–2.64 (1H, m) , 1.79 (4H, s) , 1.48 (9H, s)。

[0692] 噁烷-4-甲酸N-[(第三丁氧基) 羰基]5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯

[0693] 向存于DCM (100mL) 中的[噁烷-4-甲酸(第三丁氧基) 羰基]氨基酯 (2g, 8.15mmol) 的溶液中添加5-氯噻吩-2-磺酰氯 (1.09mL, 8.15mmol) 和三乙胺 (1.7mL, 12.23mmol), 随后添加DMAP (149mg, 1.22mmol)。将反应混合物在约25℃的温度下搅拌1小时且然后添加水 (10mL)。摇动混合物, 分离2层且使用0.1M HCl水溶液 ( $1 \times 10\text{mL}$ )、水 ( $1 \times 10\text{mL}$ ) 和盐水 ( $1 \times 10\text{mL}$ ) 洗涤有机层, 通过硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到油状物。使用硅胶管柱 (使用庚烷:EtOAc 30%–40%洗脱) 对产物实施色谱分析以得到噁烷-4-甲酸N-[(第三丁氧基) 羰基]5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯 (0.92g, 产率为27%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.65 (1H, d, 4.3Hz) , 7.00 (1H, d, 4.1Hz) , 4.01 (2H, td, 3.6, 11.7Hz) , 3.55–3.46 (2H, m) , 2.84 (1H, tt, 5.1, 9.8Hz) , 2.00–1.87 (4H, m) , 1.49 (9H, s)。

[0694] 噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯

[0695] 向存于DCM (8mL) 中的噁烷-4-甲酸N-[(第三丁氧基) 羰基]5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯 (0.86g, 2.0mmol) 的溶液中添加三氟乙酸 (2.24mL, 30.3mmol) 且将反应混合物在约25℃的温度下搅拌1小时。蒸发溶剂以得到黄色油状物, 使用硅胶管柱 (使用庚烷:EtOAc 20%–50%洗脱) 对所述黄色油状物实施色谱分析以得到白色固体形式的噁烷-4-甲酸5-氯噻吩-2-磺酰胺基酯 (0.53g, 产率为80%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.52 (1H, br. s.) , 7.68 (1H, d, 4.1Hz) , 7.39 (1H, d, 4.1Hz) , 3.80 (2H, td, 3.5, 11.3Hz) , 3.41–3.30 (2H, m) , 2.78 (1H, tt, 4.1, 11.1Hz) , 1.73 (2H, dd, 2.1, 12.8Hz) , 1.62–1.49 (2H, m)。

[0696] 实例92:N-羟基-2-(噁烷-4-基甲磺酰基) 苯-1-磺酰胺 (80)

[0697] 4-[(2-氟苯磺酰基) 甲基]噁烷

[0698] 向存于DMF (10mL) 中的4-(碘甲基) 噁烷 (1.0g, 4.4mmol) 和2-氟苯-1-硫醇 (0.57g, 4.4mmol) 的溶液中添加碳酸钾 (0.79g, 5.7mmol) 且将反应混合物在约25℃的温度下搅拌18小时。通过添加水 (20mL) 来终止反应并将有机部分萃取到DCM (50mL) 中。使用水 (10mL) 洗涤有机物, 然后通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱 (使用100–70%庚烷:乙酸乙酯洗脱) 对产物实施色谱分析, 得到澄清、无色油状物形式的所需化合物 (0.9g, 产率为92%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.37 (1H, td, 7.6, 1.7Hz) , 7.18–7.25 (1H, m) , 6.99–7.17 (2H, m) , 3.85–4.04 (2H, m) , 3.35 (2H, td, 11.8, 2.0Hz) , 2.84 (2H, d, 6.9Hz) , 1.77–1.87 (2H, m) , 1.65–1.77 (1H, m) , 1.36 (2H, qd, 12.3, 4.4Hz)。

[0699] 4-[[2-(苄基硫烷基) 苯磺酰基] 甲基] 噁烷

[0700] 向存于DMSO (20mL) 中的4-[(2-氟苯磺酰基) 甲基] 噁烷 (1.0g, 3.9mmol) 的溶液中添加氨基硫代甲亚胺酸苄基酯盐酸盐 (0.84g, 4.2mmol) 且在添加NaOH (0.4g, 9.8mmol) 期间冷却混合物, 从而保持内部温度低于15℃–20℃。将反应混合物在75℃下加热2小时, 然后LC-MS展示起始材料完全消耗。将反应液冷却到约25℃的温度并通过添加1N HCl溶液 (5mL) 骤冷。使用乙酸乙酯 ( $2 \times 50\text{mL}$ ) 萃取所形成乳液且通过硫酸钠干燥所得有机层, 过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱 (使用20–40%庚烷:乙酸乙酯洗脱) 对油状物实施色谱分析, 得到

黄色油状物形式的所需化合物(1.2g,产率为87%)。<sup>1</sup>H NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.78-7.95 (2H, m), 7.67 (1H, td, 7.7, 1.5Hz), 7.14-7.49 (6H, m), 4.40 (2H, s), 3.71 (2H, dt, 9.7, 1.9Hz), 3.30 (2H, d, 6.4Hz), 3.17 (2H, td, 11.6, 2.1Hz), 1.79-1.97 (1H, m), 1.48 (2H, dd, 13.0, 1.9Hz), 1.06-1.30 (2H, m)。

[0701] 2-(噁烷-4-基甲磺酰基)苯-1-磺酰氯

[0702] 使氯气鼓泡通过存于乙酸(35mL)和水(3mL)中的4-{[2-(苄基硫烷基)苯磺酰基]甲基}噁烷(1g, 2.8mmol)的溶液并维持内部温度<10℃1小时。在完成添加氯气后,将磺酰氯萃取到DCM(150mL)中且使用水(150mL)和2.5%w:v NaOH溶液(50mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩并使用硅胶管柱(使用80%乙酸乙酯:庚烷洗脱)实施色谱分析,得到油状物形式的所需化合物,其直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(0.9g,产率为96%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.40 (2H, ddd, 7.6, 5.9, 1.4Hz), 7.88-8.05 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 3.38-3.51 (3H, m), 2.99 (1H, br. s.), 2.41-2.64 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.43-1.63 (2H, m)。

[0703] N-羟基-2-(噁烷-4-基甲磺酰基)苯1-磺酰胺

[0704] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从2-(噁烷-4-基甲磺酰基)苯-1-磺酰氯(0.72g, 2.1mmol)来制备N-羟基-2-(噁烷-4-基甲磺酰基)苯-1-磺酰胺且使用硅胶管柱(使用庚烷:乙酸乙酯(1:1v:v)洗脱)实施色谱分析,得到白色固体形式的所需化合物(0.37g,产率为52%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.5Hz), 8.98 (1H, d, 3.5Hz), 8.23-8.28 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 3.62 (2H, d, 6.5Hz), 3.29 (2H, td, 11.6, 2.0Hz), 2.11-2.23 (1H, m), 1.66 (2H, dd, 13.1, 1.9Hz), 1.28-1.40 (2H, m)。

[0705] 实例93:N-羟基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺(81)

[0706] 2-(2-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯

[0707] 在约25℃的温度下,向存于二甲基甲酰胺(75mL)的1-(2-羟基苯基)乙烷-1-酮(7.5g, 0.06mol)的溶液中添加碳酸钾(22.8g, 0.17mol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后添加溴乙酸乙酯(9.2mL, 0.08mol)且在约25℃的温度下再继续搅拌5小时。在完成反应(通过TLC观察)之后,使用乙酸乙酯(150mL)和水(150mL)稀释反应液,分离有机部分,并且使用乙酸乙酯(2×150mL)进一步萃取水性部分。使用水(2×150mL)洗涤合并的有机层,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到无色油状物形式的O-烷基化产物。使用硅胶管柱(使用5-8%乙酸乙酯:己烷洗脱)对产物实施色谱分析以得到灰白色固体形式的2-(2-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯(10.5g,产率为86%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.78-7.74 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.85-6.80 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, q, 7.1Hz), 2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, 7.1Hz)。

[0708] 2-(2-乙酰基苯氧基)乙酸

[0709] 在0℃下,向存于乙醇:水(80mL:8mL)中的2-(2-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯(8g, 0.04mol)的溶液中添加水合氢氧化锂(1:1:1)(4.5g, 0.11mol)。将反应混合物在约25℃的温度下搅拌18小时且在完成反应(通过TLC观察)之后,在减压下浓缩反应混合物。将产物吸收于水(350mL)中并使用二乙醚(2×150mL)萃取。然后在0℃下使用1N HC1(pH为约2-3)酸化水性萃取物并萃取到二氯甲烷(4×300mL)中。使用水(150mL)洗涤合并的有机层,通过硫

酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的酸产物。使用戊烷研磨,得到灰白色固体形式的产物化合物(6.7g,产率为95.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 13.16 (1H, s), 7.60–7.55 (1H, m), 7.54–7.49 (1H, m), 7.12–7.07 (1H, m), 7.07–7.02 (1H, m), 4.85 (2H, s), 2.62 (3H, s)。

[0710] 3-甲基-1-苯并呋喃

[0711] 在约25℃的温度下,向存于乙酸酐(48mL)中的2-(2-乙酰基苯氧基)乙酸(8g, 0.041mol)的溶液中添加乙酸钠(20.3g, 0.25mol)。将反应混合物在回流(140℃)下搅拌18小时。在反应完成(通过TLC检查)后,将反应混合物倾倒于冰-冷水(400mL)上并萃取到乙酸乙酯(3×400mL)中。使用水(400mL)洗涤合并的有机层,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到红色油状物形式的环化产物,使用硅胶管柱(使用己烷洗脱)对所述环化产物实施色谱分析,得到无色液体形式的环化化合物(2.6g,产率为48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.55–7.51 (1H, m), 7.48–7.44 (1H, m), 7.42–7.39 (1H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 7.27–7.22 (1H, m), 2.26 (3H, d, 1.3Hz)。

[0712] 3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺酰氯

[0713] 向存于二乙醚(50mL)中且冷却到-78℃的3-甲基-1-苯并呋喃(2.6g, 17.7mmol)的溶液中逐滴添加n-BuLi(8.7mL存于己烷中的2.5M溶液, 21.64mmol)。将反应液搅拌1小时,然后使SO<sub>2</sub>气体鼓泡通过反应液并在-50℃下再继续搅拌1小时。将反应液升温到-20℃且逐份添加NCS(3.42g, 25.58mmol)并在约25℃的温度下继续搅拌18小时。在通过TLC观察到起始材料实质上完全消耗之后,添加水(40mL)且将有机部分萃取到乙酸乙酯(3×20mL)中,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶管柱(使用存于己烷中的0.5%乙酸乙酯洗脱)对产物实施色谱分析,得到黄色固体形式的所需化合物(2.5g,产率为55%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.72 (1H, dd, 7.9, 0.9Hz), 7.64–7.58 (2H, m), 7.43 (1H, dd, 8.1, 4.2Hz), 2.65 (3H, s)。

[0714] N-羟基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0715] 根据本文所描述用于合成N-羟基磺酰胺的方法从3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺酰氯(1.5g, 6.5mmol)来制备N-羟基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺且使用5%DCM:戊烷研磨,得到白色固体形式的所需化合物(0.74g,产率为50%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 10.11 (1H, d, 3.0Hz), 9.79 (1H, d, 3.0Hz), 7.81 (1H, ddd, 7.9, 1.1, 0.7Hz), 7.70–7.66 (1H, m), 7.55 (1H, ddd, 8.4, 7.2, 1.3Hz), 7.41 (1H, td, 7.6, 0.9Hz), 2.50 (3H, s)。

[0716] 实例94:N-羟基-5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰胺(82)

[0717] 5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰氯

[0718] 将三氧化硫吡啶复合物(2.66g, 16.74mmol)和1,2二氯乙烷(20mL)与(呋喃-2-羰基)哌啶(2g, 11.16mmol)在140℃下于密封管中加热22小时,然后将反应混合物冷却到约25℃的温度并在减压下浓缩混合物,得到浆液。使用存于水(20mL)中的碳酸钠(1.7g, 16.74mmol)的溶液处理残余物且将所得混合物蒸发到干燥。将固体与二氯甲烷(20mL)一起搅拌,然后在乙醇(10mL)中回流30min,并且在减压下浓缩滤液,得到1.2g钠盐。将钠盐溶于甲醇(10mL)中且使用木炭处理所得溶液并通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液,得到钠盐形式的5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酸(950mg)。将钠盐与二氯甲烷(10mL)在0℃下一起混合并缓慢添加到磷酰氯(2mL)中。然后在0℃下向反应混合物中逐份添加五氯化磷(2.32g,

16.74mmol)且将反应混合物升温到约25℃的温度并在所述温度下再搅拌2小时。使用二氯甲烷(30mL)和水(20mL)稀释反应混合物，并且分离有机部分并通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰氯(0.6g，产率为19%)。

[0719] N-羟基-5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰胺

[0720] 向存于四氢呋喃(7mL)和水(3mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(0.3mL 50%水溶液，4.95mmol)的水溶液中缓慢添加存于THF(3mL)中的5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰氯(550mg, 1.98mmol)的溶液，并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到磺酰氯实质上完全消耗为止(约30min)，然后使用二氯甲烷(20mL)稀释反应液且分离有机部分，使用水(2×10mL)洗涤，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到黄色固体形式的N-羟基-5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-磺酰胺。使用DCM:戊烷(1:1v:v)实施研磨，随后使用二氯甲烷(2×1mL)实施研磨，得到灰白色固体形式的标题化合物(0.3g，产率为55%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ ppm 10.13 (s, <sup>1</sup>H), 9.84 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.58 (s, 4H), 1.74-1.45 (m, 6H)

[0721] 实例95:N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺(83)

[0722] 5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯

[0723] 将2-甲磺酰基噻吩(5g, 30.82mmol)添加到氯磺酸(14.37mL, 215.74mmol)中且将所得溶液加热到90℃保持1h，然后将溶液冷却到约25℃的温度，随后倾倒于冰(250mL)上。将所得悬浮液萃取到二氯甲烷(3×100mL)中且通过硫酸钠干燥合并的有机部分，过滤并在减压下浓缩，得到浅黄褐色固体形式的所需化合物，其呈现为具有相应1,4异构体的混合物形式且以此状态直接用于合成相应N-羟基磺酰胺(4.6g，产率为39%，呈具有2,4异构体的1:1混合物形式)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 87.59 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.33 (s, 3H)。

[0724] N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺

[0725] 向存于四氢呋喃(15mL)和水(2.5mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(158mL 50%溶液，23.97mmol)的水溶液中缓慢5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰氯和5-甲磺酰基噻吩-3-磺酰氯(2.5g, 9.58mmol)的1:1混合物并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约5min)，然后使用二氯甲烷(20mL)稀释反应液且分离有机部分，使用水(2×5mL)洗涤，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到呈具有相应2,4异构体(作为副产物)的1:1混合物形式的N-羟基磺酰胺。然后通过酸性HPLC对化合物实施色谱分析，其完全分离2种异构体(0.58g，产率为46%)。标题化合物的<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.09 (s, 2H), 7.91 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.48 (s, 3H)。2,4异构体的<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 89.84 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.65 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.46 (s, 4H)。

[0726] 实例96:N-羟基-5-甲基噻吩-2-磺酰胺(84)的制备

[0727] 5-甲基噻吩-2-磺酰氯

[0728] 根据揭示于宋(Sone)等人，日本化学学会通报(Bull.Chem.Soc.Japan) 58:1063-1064 (1985)中的方法来合成5-甲基噻吩-2-磺酰氯。在搅拌下将新蒸馏磺酰氯(74.9mL, 0.93mol)逐滴添加到冰冷DMF(71.5mL, 0.93mol)中并维持温度低于25℃。将形成于10分钟之后的吸湿性固体复合物在相同温度下再保持30分钟。将2-甲基噻吩(70g, 0.71mol)添加

到复合物中且将混合物在98℃下加热1小时。冷却粘性褐色混合物，倾倒到冰-水中并萃取到二乙醚(2×1L)中。使用水(500mL)、5%NaHCO<sub>3</sub>溶液(200mL)和水(500mL)连续洗涤有机层，然后通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到暗褐色液体形式的碘酰氯。通过CC(使用0-30%EtOAc:庚烷洗脱)对碘酰氯实施色谱分析(110g,产率为78%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.69 (1H, d, J=3.9Hz), 6.88-6.83 (1H, m), 2.60 (3H, d, J=0.8Hz)。

[0729] N-羟基-5-甲基噻吩-2-碘酰胺

[0730] 向存于THF(60mL)和水(10mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(8.4mL 50%水溶液, 50.9mmol)的水溶液中缓慢添加5-甲基噻吩-2-碘酰氯(10g, 50.9mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到碘酰氯完全消耗为止(约5min)，然后使用DCM(100mL)稀释反应液且分离有机部分并使用水(2×25mL)洗涤。合并水性萃取物并使用DCM(2×75mL)再洗涤。合并所有有机部分，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到灰棕色固体形式的N-羟基碘酰胺。使用庚烷研磨，得到灰棕色固体形式的标题化合物(6.1g,产率为61.8%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.1min; HRMS: 理论值(C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) = 191.9789, 测量值 = 191.9781; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.71 (1H, d, J=3.3Hz), 9.58 (1H, d, J=3.5Hz), 7.46 (1H, d, J=3.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=3.7, 1.0Hz), 2.53 (3H, s)。

[0731] 实例97:N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-碘酰胺(85)

[0732] 向存于四氢呋喃(48mL)和水(8mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(7.32mL 50%溶液, 110.73mmol)的水溶液中缓慢添加1-甲基-1H-吡唑-3-碘酰氯(8g, 44.29mmol)并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到碘酰氯实质上完全消耗为止(约5min)，然后使用二氯甲烷(50mL)稀释反应液且分离有机部分，使用水(2×10mL)洗涤，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到灰白色固体形式的N-羟基碘酰胺。使用庚烷:DCM(1:1,v:v)实施研磨，得到灰白色固体形式的标题化合物(4.3g,产率为55%)。LC-MS t<sub>R</sub>=0.41min, [M+H]<sup>+</sup>=179。<sup>1</sup>H NMR(250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.62 (d, J=3.2Hz, 1H), 9.51 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[0733] 实例98:3-氯-4-氟-N-羟基苯-1-碘酰胺(87)的制备

[0734] 向存于THF(12mL)和水(2mL)中且冷却到0℃的羟基胺(1.3mL 50%水溶液; 21.8mmol)的溶液中逐份添加3-氯-4-氟苯-1-碘酰氯(2g, 8.7mmol)以维持温度低于10℃。将反应液搅拌20分钟，然后LC-MS展示碘酰氯完全消耗。使用二乙醚(2×50mL)稀释反应液且分离有机部分并使用5%柠檬酸溶液(10mL)和水(10mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分，过滤并在减压下浓缩。使用二乙醚:庚烷研磨产物，得到白色固体形式的标题化合物(1.14g,产率为58%)。LC-MS t<sub>R</sub>=1.54min; HRMS: 理论值(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C1FN<sub>0</sub>S) = 223.9584, 测量值 = 223.963; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.79 (1H, d, 3.2Hz), 9.73 (1H, d, 3.2, Hz), 7.98 (1H, dd, 6.87Hz, 2.29, Hz), 7.85 (1H, m)。

[0735] 实例99:1-N,3-N-二羟基苯-1,3-二碘酰胺(88)

[0736] 向存于四氢呋喃(12mL)和水(2mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(2.4mL 50%溶液, 36.35mmol)的水溶液中缓慢添加苯-1,3-二碘酰氯(2g, 7.27mmol)，并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过TLC观察到碘酰氯实质上完全消耗为止(约5min)，然后使用乙酸乙酯(25mL)稀释反应液且分离有机部分，使用水(2×10mL)和氯化铵(25mL)洗涤，通过硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到白色固体形式的N-羟基碘酰胺。使用庚烷实施

研磨,得到白色固体形式的标题化合物(0.567g,产率为29%)。将滤液体积浓缩到先前的1/3,得到第二批N-羟基磺酰胺(0.327g,产率为17%) LC-MS  $t_R=0.87\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.88(s, 2H), 9.82(s, 2H), 8.28(t, J=1.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=7.9, 1.8Hz, 2H), 7.91(t, J=7.9Hz, 1H)。

[0737] 实例100:3-溴-N-羟基苯-1-磺酰胺(89)

[0738] 向存于水(2.4mL)中且冷却到0℃的羟基胺HCl(1.62g, 23.48mmol)的溶液中逐滴添加存于水(3.6mL)中的碳酸钾(3.24g, 23.48mmol)的溶液并维持内部反应温度介于5℃与15℃之间。将反应混合物搅拌15分钟,随后添加四氢呋喃(12mL)和甲醇(3.0mL)。逐份添加3-溴苯磺酰氯(3.0g, 11.74mmol)并维持温度低于15℃且然后在约25℃的温度下搅拌反应混合物直到通过TLC观察到磺酰氯实质上完全消耗为止。在减压下浓缩所得悬浮液以去除任一挥发物且使用二乙醚(2×50mL)萃取水性悬浮液。通过硫酸镁干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩,得到白色固体形式的N-羟基磺酰胺(1.8g,产率为61%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.75(1H, d, J=8.1Hz), 9.77(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(1H, t, J=1.7Hz), 7.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, t, J=7.9Hz); 预测 [M-H]<sup>-</sup>=249.9174; 观察 [M-H]<sup>-</sup>=249.9163。

[0739] 实例101:N-羟基-3-(三氟甲氧基)苯1-磺酰胺(92)的制备

[0740] 向存于THF(60mL)和水(10mL)中且冷却到0℃的羟基胺(6.4mL 50%水溶液; 95.9mmol)的溶液中逐份添加3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯(10g, 38.4mmol)以维持温度低于10℃。将反应液搅拌20分钟,然后LC-MS展示磺酰氯完全消耗。使用DCM(2×50mL)稀释反应液且分离有机部分并使用氯化铵溶液(10mL)和水(10mL)洗涤。通过硫酸钠干燥有机部分,过滤并在减压下浓缩。使用庚烷研磨产物,得到白色固体形式的标题化合物(6.77g,产率为66.6%)。LC-MS  $t_R=1.67\text{min}$ ; HRMS: 理论值(C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub>S)=255.9891, 测量值=255.9903;  $^1\text{H NMR}$ (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.82(2H, s), 7.89(1H, dt, J=7.3, 1.7Hz), 7.84-7.70(3H, m)。

[0741] 实例102:N-羟基-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺(93)

[0742] 向存于四氢呋喃(60mL)和水(10mL)中且冷却到-5℃的羟基胺(6.48mL 50%溶液, 98.15mmol)的水溶液中缓慢添加存于四氢呋喃(20mL)中的4-甲磺酰基苯-1-磺酰氯(10g, 39.26mmol)的悬浮液并维持反应温度小于10℃。将反应液维持于此温度直到通过LC-MS观察到磺酰氯完全消耗为止(约10min),然后使用二氯甲烷(150mL)稀释反应液且分离有机部分,使用水(2×25mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体形式的N-羟基磺酰胺。使用庚烷:DCM(9:1v:v)实施研磨,得到灰白色固体形式的标题化合物(5.46g,产率为55.4%)。LC-MS  $t_R=0.89\text{min}$ , [M-H]<sup>-</sup>=250;  $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.89(1H, d, J=2.4Hz), 9.85(1H, d, J=2.4Hz), 8.19(2H, d, J=8.4Hz), 8.08(2H, d, J=8.4Hz), 3.32(3H, s)。

[0743] 所属领域技术人员应明了,所揭示标的物的具体实施例可涉及上文和下文所指示实施例中的一或者者。

[0744] 尽管已出于清晰理解的目的借助阐释和实例略微详细地揭示本发明,但所属领域技术人员应明了,可作出各种变化且可替代等效内容,此并不背离本发明的真实精神和范围。因此,不应将说明和实例解释为限制本发明的范围。

[0745] 本文所揭示的所有参考文献、出版物、专利和专利申请案的全部内容都以引用方式并入本文中。

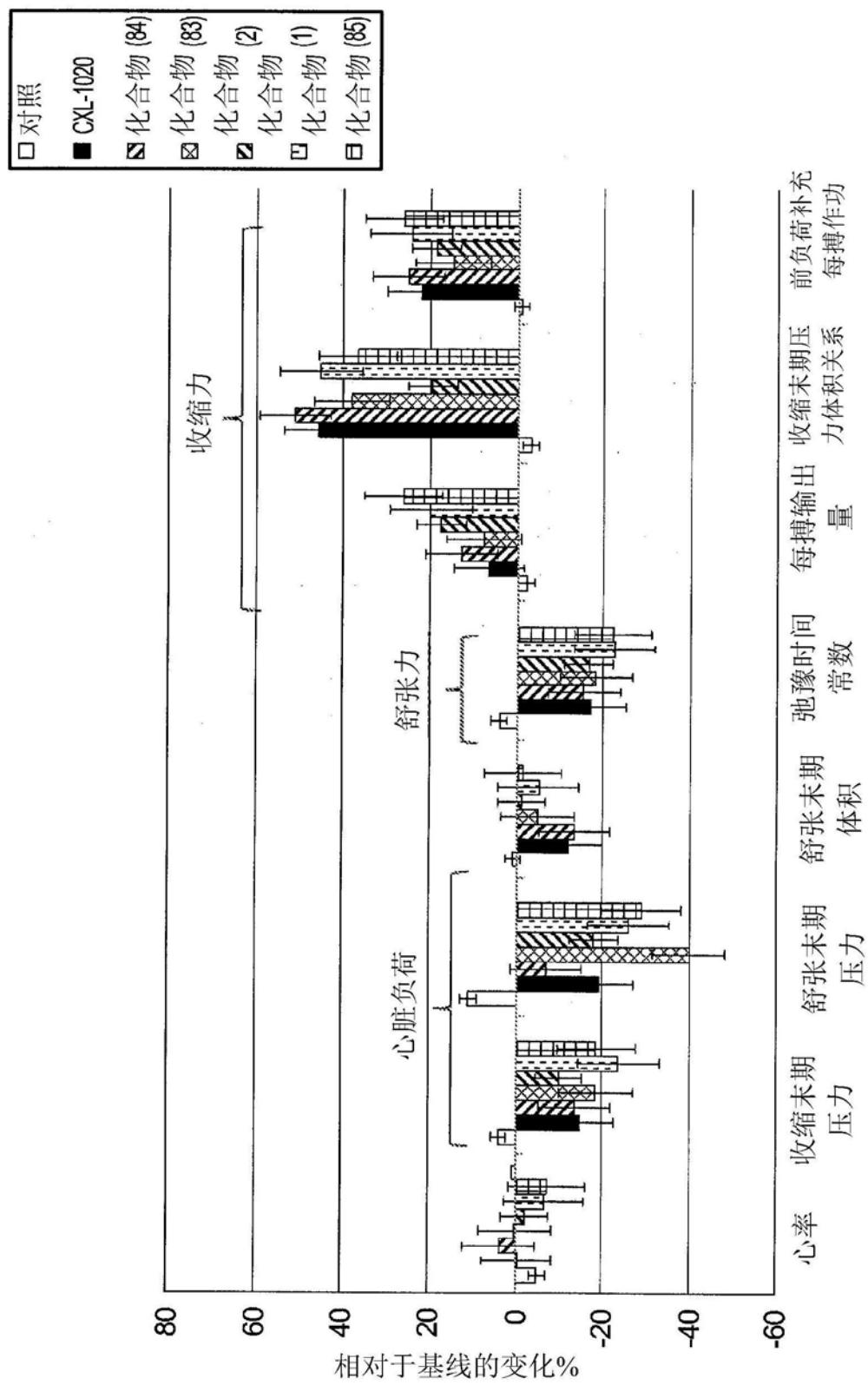


图1

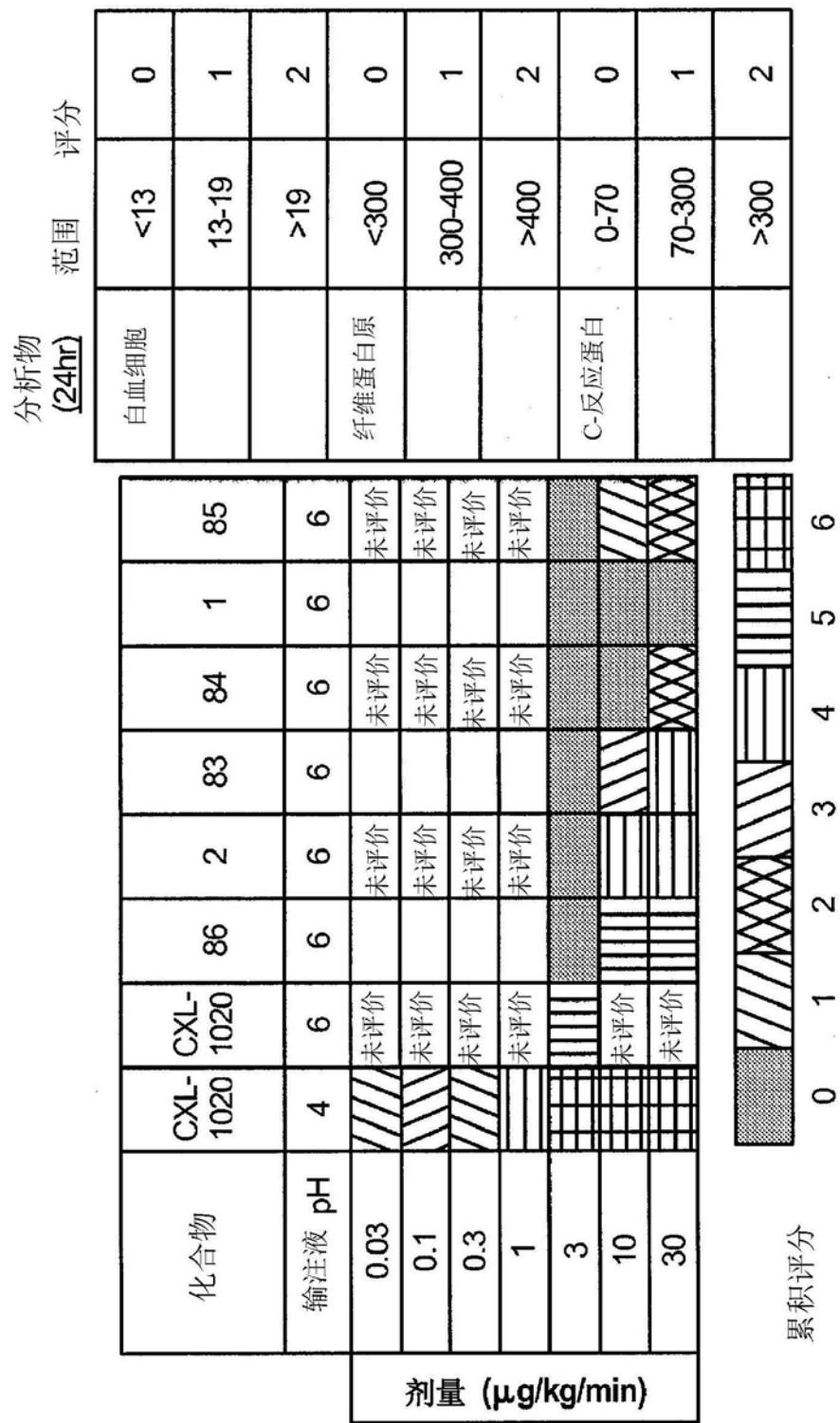
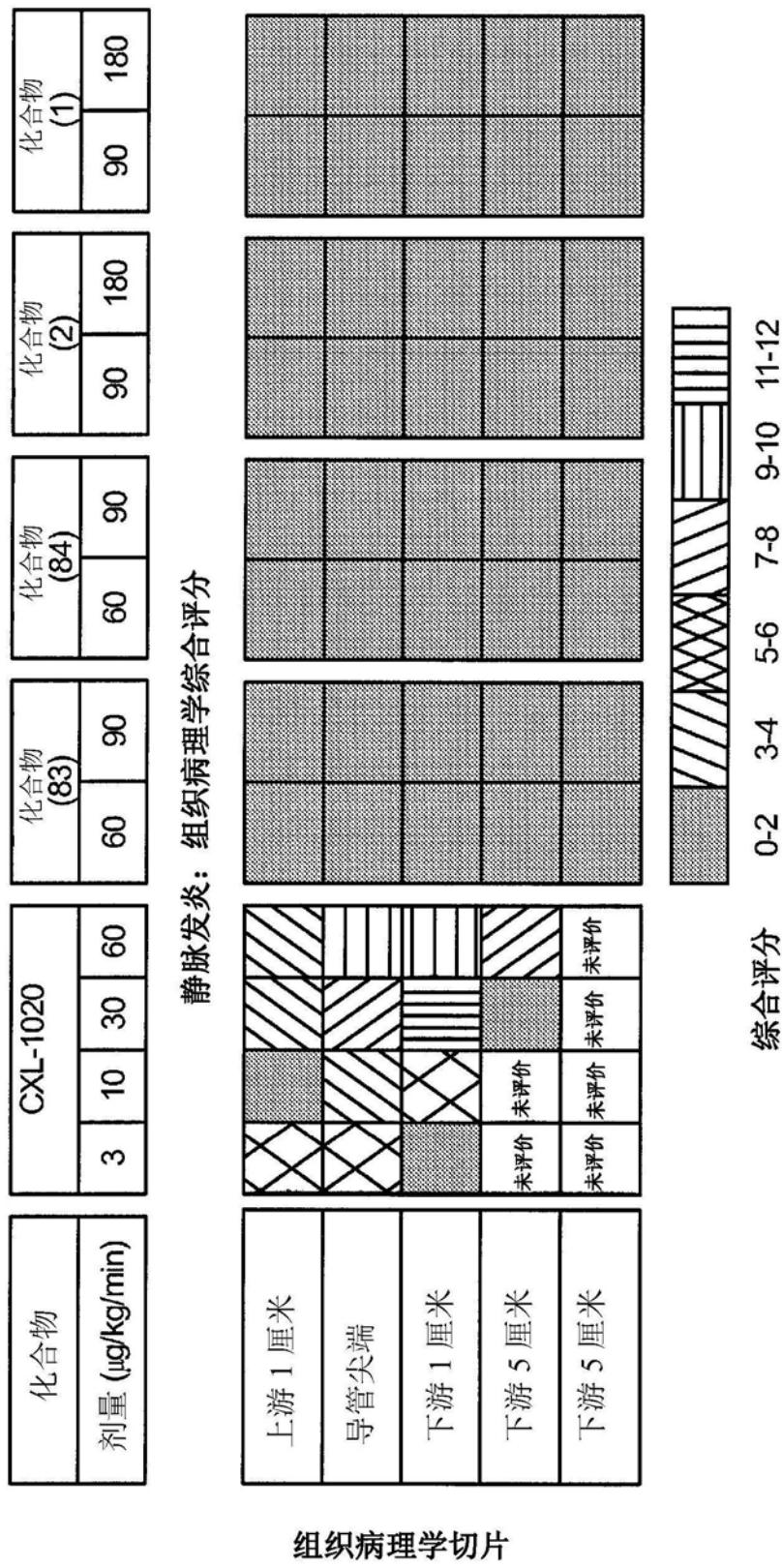


图2



组织病理学切片

图3

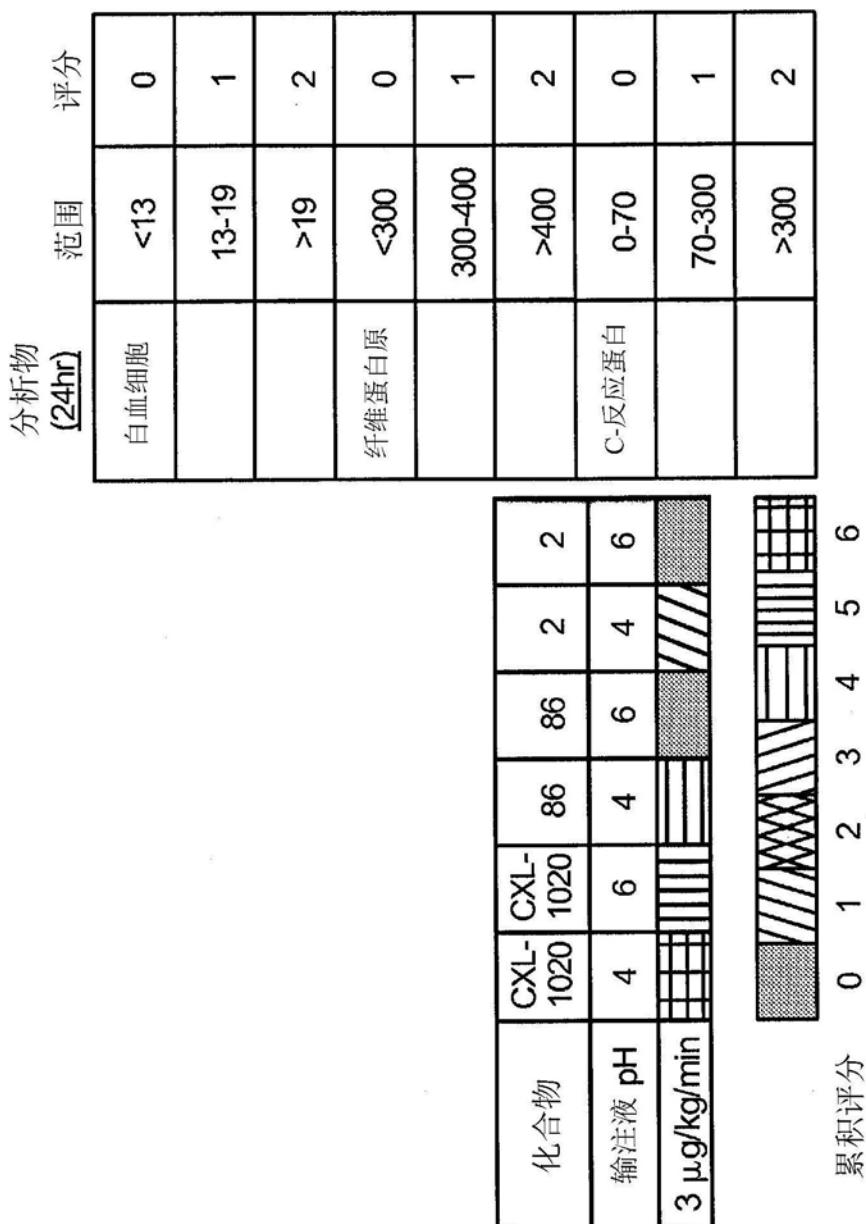


图4