

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680030889.1

[51] Int. Cl.

C07D 213/75 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01)  
C07D 407/12 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月20日

[11] 公开号 CN 101248046A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4409 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01)  
C07D 411/12 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.7.11

[21] 申请号 200680030889.1

[30] 优先权

[32] 2005.7.11 [33] US [31] 60/698,117

[32] 2005.12.21 [33] EP [31] PCT/EP2005/013770

[86] 国际申请 PCT/EP2006/006765 2006.7.11

[87] 国际公布 WO2007/006547 英 2007.1.18

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.25

[71] 申请人 德福根有限公司

地址 比利时兹韦纳尔德

[72] 发明人 奥利维耶·德费特

菲利普·万·龙帕伊

彼得拉·布洛姆 迪尔克·莱森

格特·德·维尔德 托马斯·布朗

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 刘晓东 彭鲲鹏

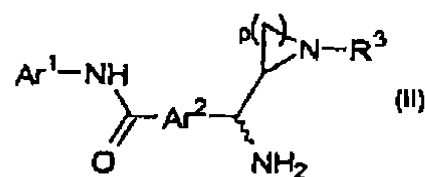
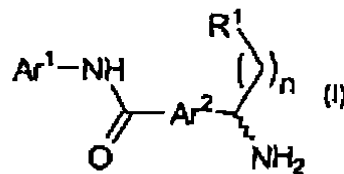
权利要求书 16 页 说明书 80 页

[54] 发明名称

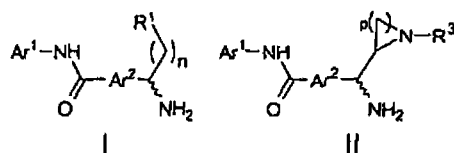
作为激酶抑制剂的酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的 AGC 激酶抑制剂，特别是式 (I) 或式 (II) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、代谢物、前药或潜药、盐、水合物或溶剂化物，其中 Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、p 和 n 具有权利要求中定义的含义。具体地，本发明更特别地涉及 ROCK 抑制剂，包含此抑制剂的组合物、特别是药物，以及此抑制剂治疗和预防疾病的用途。



1. 式 I 或式 II 的化合物、或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、盐、水合物或溶剂化物



其中:

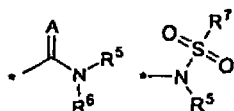
$Ar^1$  是芳香性 6 元第一环, 其包含碳原子和至少一个氮原子, 所述第一环任选地稠合到饱和、不饱和或芳香性 4、5、6 或 7 元第二环上, 所述第二环包含碳原子和任选地至少一个氮原子, 所述第一或所述第二环独立地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自包含以下基团的组: 氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、酰基、芳基或杂芳基, 其中所述取代基任选地被一个或多个其它取代基所取代, 所述其它取代基选自包含以下基团的组: 卤素、羟基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基;

$Ar^2$  是芳香性 5 元或 6 元第三环, 其包含碳原子和任选地一个或两个杂原子, 所述第三环任选地稠合到芳香性 6 元第四环上, 所述第四环包含碳原子和任选地至少一个杂原子, 其中所述第三环任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自包含以下基团的组: 卤素、烯基、烷基、炔基、酰基氨基、烷氧基、芳基氨基、硝基、卤代烷氧基、芳基或杂芳基, 其中所述取代基任选地被一个或多个其它取代基所取代, 所述其它取代基选自包含以下基团的组: 卤素、羟基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基;

$n$  是选自 0 或 1 的整数; 和

$p$  是选自 2、3、4 或 5 的整数; 和

$R^1$  选自下式:



$R^3$  具有式  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^7 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$  ,

A 是氧或硫原子;

$R^5$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基,

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地选自包含以下基团的组:

氢, 选自以下的基团: 烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基、芳烷基、芳基、羰基氨基、环烷基、甲酰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基, 或者稠合到所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 或  $R^5$  和  $R^6$  与其所连接的碳原子一起形成杂环基环,

每个基团或所述杂环基环任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代: 卤素、烯基氨基氧基、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷氧基氨基烯基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷硫基、氨基、芳烷基、芳基、芳基烯基氨基氧基、芳基氨基、芳基氨基磺酰基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳氧基、氰基、环烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤代芳基、杂芳基、杂芳基烯基氨基氧基、杂芳基烷基、杂芳基羰基氨基、杂环基、羟基烷基、硝基、氧代、磺酰基, 或稠合到所述环烷基、芳基、杂环基取代基或杂芳基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,

每个所述取代基任选地被一个或多个其它取代基所取代, 所述一个或多个其它取代基选自卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基,

其中当  $n$  是 1 时,  $R^5$  和  $R^6$  与其连接的碳原子一起形成任选被以下基团取代的杂环基或杂芳基环:

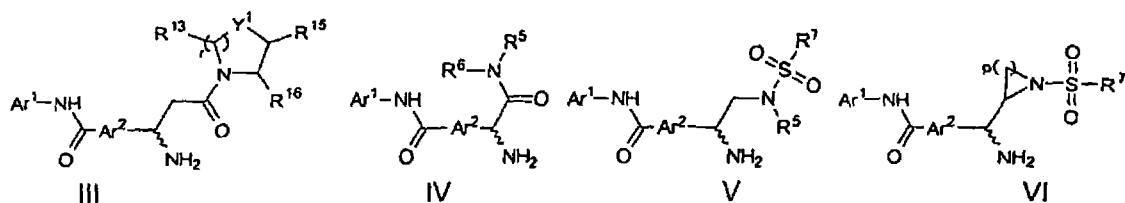
选自以下的一个或多个取代基: 卤素、烯基氨基氧基、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷氧基氨基烯基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷硫基、氨基、芳烷基、芳基、芳基烯基氨基氧基、芳基氨基、芳基氨基磺酰基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳氧基、氰基、环烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤代芳基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂芳基烯基氨基氧基、杂芳基烷基、杂芳

基羰基氨基、杂环基、羟基烷基、硝基、氧代、磺酰基，或稠合到所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基取代基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，

或者任选地与一个或多个芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环稠合，

每个所述取代基或稠合环任选地被选自以下的一个或多个其它取代基所取代：卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基。

2. 根据权利要求1的化合物，具有式 III、IV、V 或 VI，



$Y^1$  选自  $-CH_2-$ 、 $-CH(R^{14})-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ ，

$p$  选自 2、3 或 4，

$r$  是选自 0、1、2 或 3 的整数，

其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地选自氢或烷基，

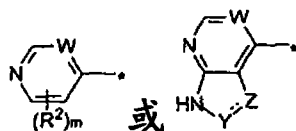
或  $R^{13}$  和  $R^{14}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，

或  $r$  是 2 且两个  $R^{13}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，

其中  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环基，各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基，

其中， $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  具有如权利要求 1 中定义的同含义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $Ar^1$  具有下式：



其中,

$m$ 是选自 0、1、2 或 3 的整数;

$W$  是  $C(R^2)$  或  $N$ ;

$Y$  和  $Z$  独立地选自包含  $N$  和  $CR^2$  的组;

$R^2$  选自氢、卤素、或选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基或杂芳基的基团, 其中每个所述基团任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自包含以下基团的组: 卤素、羟基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基以及卤代烷基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中  $W$  是  $N$  或  $C(R^2)$ , 其中  $R^2$  具有如权利要求 3 中定义的含义。

5. 根据权利要求 3 的化合物, 其中  $W$  是  $CH$  或  $N$ 。

6. 根据权利要求 3 至 5 中任一项的化合物, 其中  $Y$  是  $CH$ , 且  $Z$  是  $CH$ , 或其中  $Y$  是  $CH$ , 且  $Z$  是  $N$ , 或其中  $Y$  是  $N$ , 且  $Z$  是  $CH$ 。

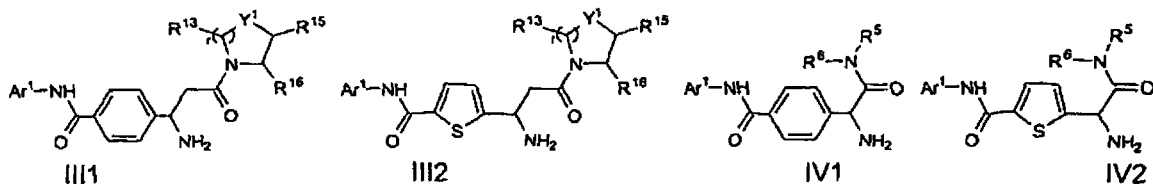
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其中  $Ar^2$  选自

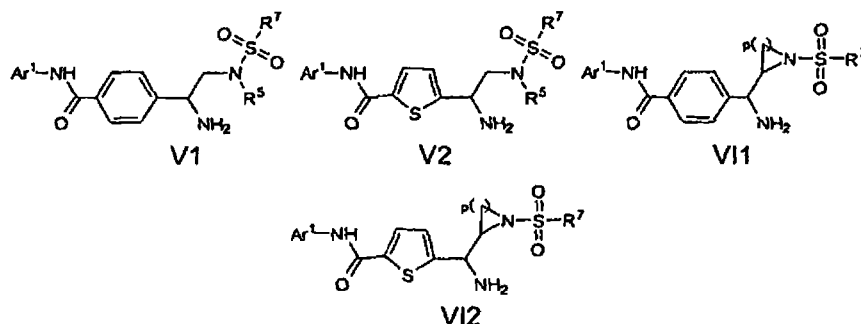


其中  $R^8$  选自包含以下基团的组: 氢和卤素、烯基、烷基、炔基、酰基氨基、烷氧基、芳基氨基、硝基、卤代烷氧基、芳基或杂芳基, 所述基团任选地被一个或多个取代基所取代; 和

$R^9$  选自包含氢、卤素和烷基的组。

8. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其具有以下结构式之一:





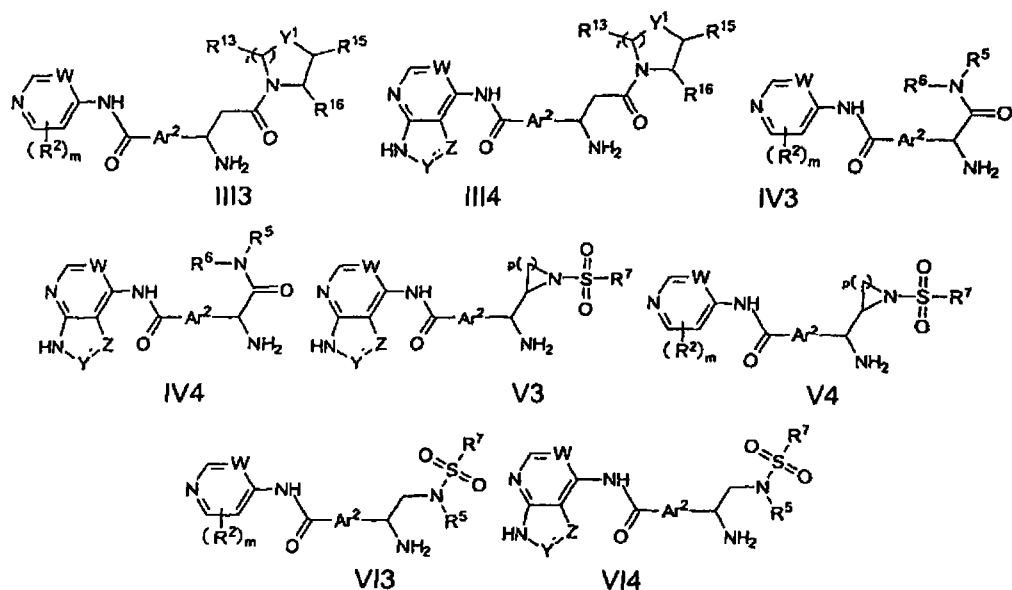
其中， $Ar^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $r$  和  $p$  具有如上定义相同的含义。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物，其中  $Ar^1$  是杂芳基， $R^5$ 、 $R^6$  各自独立地选自任选取代的芳基、烷基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、稠合的芳基环烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基氨基烷基、烷氧基、羟基烷基、烷基氨基烷基、芳基烷基杂环烷基、烷基氨基，其中所述取代基独立地是一个或多个任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基，

或者其中  $R^5$  和  $R^6$  与其连接的 N 一起形成任选取代的杂环基或杂芳基，所述杂环基或杂芳基上可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基，其中所述取代基独立地是一个或多个烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；每个取代基任选地被一个或多个烷基、芳基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、芳烷基、羟基、羟基烷基所取代。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物，其中  $Ar^1$  是杂芳基， $R^7$  选自任选取代的烷基、杂芳基、环烷基、杂环基、或芳基，所述基团上可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基，其中所述取代基独立地是一个或多个烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基。

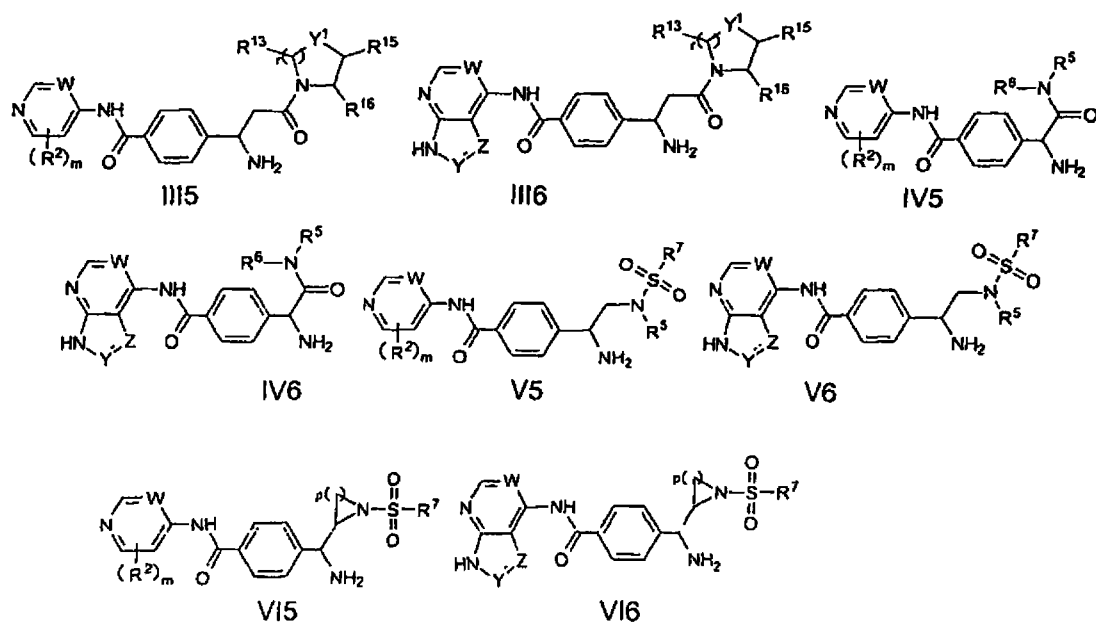
11. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物，其具有以下结构式之一：



其中， $Ar^2$ 、 $W$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $r$ 、 $m$  和  $p$  具有如上定义相同的含义。

12. 根据前述任一项权利要求的化合物，其中  $Ar^1$  是吡啶-4-基。

13. 根据前述任一项权利要求的化合物，其具有以下结构式之一：



其中， $W$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $r$ 、 $m$  和  $p$  具有如上定义相同的含义。

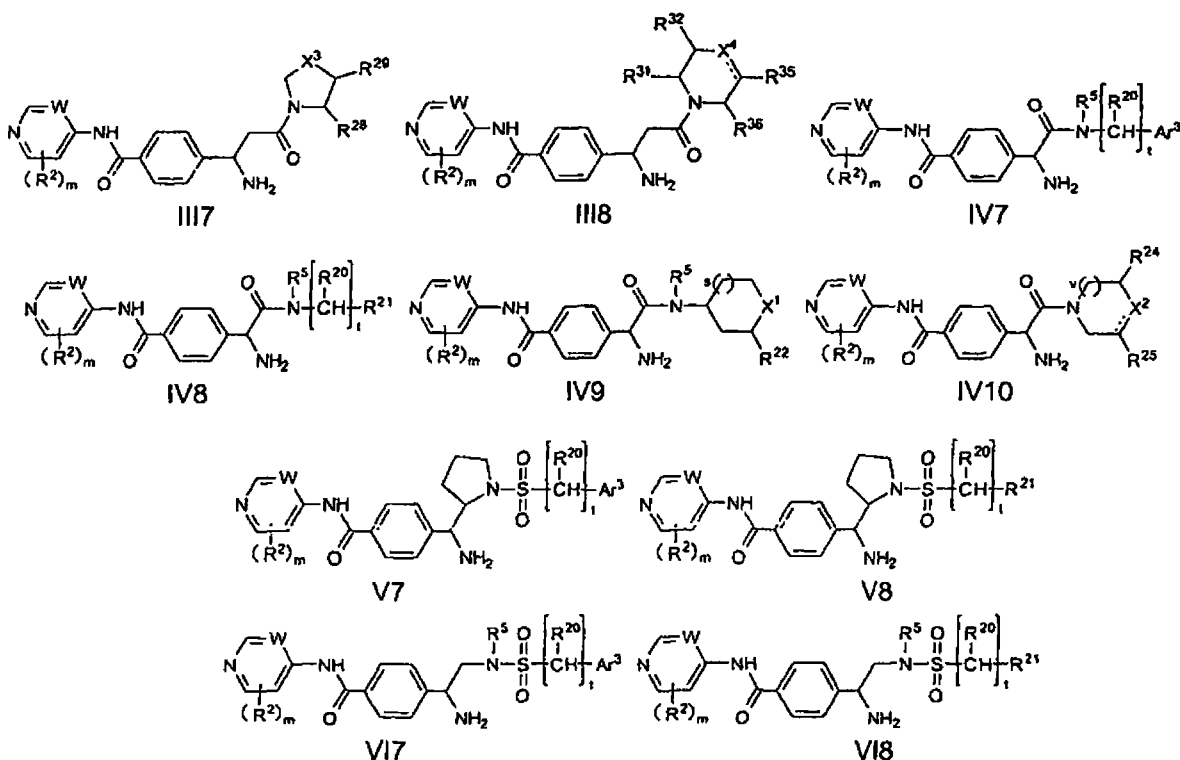
14. 根据前述任一项权利要求的化合物，其中  $R^5$  选自氢、烷基或环烷基，并且

其中  $W$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $r$ 、 $m$  和  $p$  具有如上定义相同的含义。

15. 根据前述任一项权利要求的化合物, 其中  $R^6$  选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基磺酰基氨基烷基、羟基烷基、烷基氨基烷基、杂环基、杂环基烷基、烷基氨基, 每个上述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代: 烷基、烷氧基、卤素、烷氧基、羟基、羟基烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 并且其中 W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m 和 p 具有如上定义相同的含义。

16. 根据前述任一项权利要求的化合物, 其中  $R^5$  和  $R^6$  与其所连接的 N 一起形成任选取代的杂环基或杂芳基, 所述杂环基或杂芳基上可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基, 其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基; 每个取代基任选地被一个或多个以下的基团所取代: 烷基、芳基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、芳烷基、羟基、羟基烷基, 并且其中 W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m 和 p 具有如上定义相同的含义。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项的化合物, 其具有以下结构式之一:



其中,



t 是选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 的整数，

s 是选自 0 或 1 的整数，

v 是选自 0 或 1 的整数，

R<sup>5</sup> 选自氢、烷基或环烷基，

R<sup>20</sup> 选自氢或烷基，

Ar<sup>3</sup> 选自芳基、杂芳基、环烷基、杂环基，每个基团任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素、烷氧基、烷基、羟基烷基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基，

R<sup>21</sup> 选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、羟基、烷基氨基，

R<sup>22</sup> 选自氢、烷基、芳基，

X<sup>1</sup> 选自 CHR<sup>23</sup> 或 NR<sup>23</sup>，其中 R<sup>23</sup> 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基，每个基团任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、卤素、羟基、烷氧基，

或者其中 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 与其所连接的碳原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

X<sup>2</sup> 选自 O、NR<sup>26</sup> 或 C(R<sup>26</sup>)R<sup>27</sup>，其中 R<sup>26</sup> 和 R<sup>27</sup> 各自独立地是氢或选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羟基烷基、烷氧基、羟基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

其中 R<sup>24</sup> 和 R<sup>25</sup> 各自独立地选自氢或选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羟基烷基、烷氧基、羟基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中 R<sup>24</sup> 和 R<sup>26</sup> 与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

$X^3$  选自 O、S、 $NR^{30}$  或  $CHR^{30}$ ，其中  $R^{30}$  选自氢或选自以下的基团：烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个卤素、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、杂芳基所取代；

其中  $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地选自氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中  $R^{29}$  和  $R^{30}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

其中  $X^4$  选自 O、S、 $NR^{33}$ 、 $C(R^{33})R^{34}$ ，其中  $R^{33}$  和  $R^{34}$  各自独立地是氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个卤素、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、杂芳基所取代，

其中  $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地选自氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中  $R^{31}$  和  $R^{32}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

或者其中  $R^{32}$  和  $R^{33}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基，

其中虚线代表任选的双键。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物，其选自 4-(氨基-苄基氨基甲酰基)-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；4-[氨基-(1-苄基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；4-[氨基-(苄基-甲基-氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；4-[氨基-(1-苄基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；

4-[氨基-(1-(S)-苄基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(3-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(4-甲氧基-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[(吡啶-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[(吡啶-4-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[(咪喃-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-苄乙基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(茚满-2-基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[2-(4-氟-苄基)乙基氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-吡唑-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-咪唑-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(4-甲氧基-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-乙基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(1,2-二甲基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(1,1-二甲基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(1-甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-苄基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[4-(4-氟-苄基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-苄并噁唑-2-基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-苄基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-环己基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(4-甲基-环己基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[(四氢咪喃-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-羟基-4-苄基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-甲氧基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-甲磺酰基氨基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-甲氧基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-吗啉-4-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-

吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-氧代-2-(4-苯基-哌嗪-1-基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[4-(4-甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-苄基-哌啶-4-基氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-哌啶-4-基氨基甲酰基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(N'-丁基-胍基羰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(9*H*-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺; 4-[氨基-(3-氟-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-[氨基-(3-氟-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-(1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-[氨基-(3-氟-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-(9*H*-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺; 4-((*S*)-氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 或 4-((*R*)-氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

19. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物, 其选自 4-(1-氨基-2-甲磺酰氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-2-乙磺酰氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(丙烷-1-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(丁烷-1-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(辛烷-1-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-2-苯基甲磺酰氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-2-苯磺酰氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3-甲基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(2-甲基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(2-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(2-氟-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3,4-二甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(2,5-二甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3-苯氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-苯氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(联苯基-3-磺酰氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(联苯基-4-磺酰氨基-乙

基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(萘-1-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(噻吩-2-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-乙基]-N-(9H-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(苯磺酰基-甲基-氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(3-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(2-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(2-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐; 4-{1-氨基-2-[(3-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(4-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{(R)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 或 4-{(S)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

20. 根据权利要求1至17中任一项的化合物,其选自 4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-吡咯烷-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3,4-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(2-萘-1-基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-

氧代-3-(3-苯基-吗啉-4-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[3-(4-氟-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[3-(4-氟-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(5-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-3-氧代-3-噻唑烷-3-基-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(8-氢-喹啉-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-(1-氨基-3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-氧代-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(4-苄基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(4-苄并噁唑-2-基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(4-甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(呋喃-2-羧基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[4-(1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 2-{3-氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-丙酰基}-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-羧酸甲酯; 4(1-{3-氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-丙酰基}-哌啶-2-基)-苯甲酸甲酯; 4-[1-氨基-3-氧代-(1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[1-(3-氟-苯基)-(1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[1-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-

吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-(9H-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺; 4-[(R)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(R)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(R)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 或 4-[(S)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

21. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物, 其选自 4-{氨基-[1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(2-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(3-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(2-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{氨基-[1-(3-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 或 4-{氨基-[1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

22. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物, 其选自 4-(氨基-苄基氨基甲酰基)-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(2-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[氨基-(3-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

23. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物, 其选自 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-氯-苯磺酰基氨基)-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

24. 根据权利要求 1 至 17 中任一项的化合物, 其选自 4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-吡咯烷-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氯-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3,4-二氯-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基

-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(2-萘-1-基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[2-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[3-(4-氟-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-{1-氨基-3-[3-(4-氟-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(R)-1-氨基-3-(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(R)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 4-[(S)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。

25. 包含如权利要求 1 至 24 中任一项所定义之化合物的药用和/或兽医组合物。

26. 根据权利要求 25 的药用和/或兽医组合物, 其包含至少一种根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物和至少一种对药理学和/或兽医目的可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

27. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的用于人用或兽用药物的化合物。

28. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备预防和/或治疗至少一种疾病和/或病症的药物中的用途, 所述疾病和/或病症选自包含以下的组: 眼病; 勃起功能障碍; 心血管疾病; 血管疾病; 炎症性疾病; 增殖性疾病; 中枢神经系统的神经病症和疾病; 支气管哮喘; 骨质疏松; 肾脏疾病; 和艾滋病。

29. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗眼病、和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状的药物中的用途, 所述眼病包括视网膜病、黄斑变性和青光眼。

30. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗心血管疾病和血管疾病、和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状的药物中的用途, 所述心血管疾病和血管疾病选自包含以下的组: 急性中风、充血性心力衰竭、心血管缺血、心脏病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、肺血管收缩、再狭窄、高血压、肺高血压、动脉硬化、血栓形成包括深部血栓形成和血小板相关疾病。

31. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备用于预防、治疗和/或



控制神经疾病和 CNS 疾病、和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状的药物中的用途，所述神经疾病和 CNS 疾病选自包含以下的组：中风、多发性硬化、脑或脊髓损伤、炎性疾病和脱髓鞘性疾病包括阿尔茨海默病、MS 和神经性疼痛。

32. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗癌症、和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状和/或炎症反应的药物中的用途，所述癌症选自包含以下的组：脑癌（胶质瘤）、乳房癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或甲状腺癌；白血病；淋巴瘤；肉瘤；黑素瘤。

33. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗勃起功能障碍、支气管哮喘、骨质疏松、炎性疾病、肾脏疾病和艾滋病，和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状。

34. 根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗炎性疾病、和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状和/或炎症反应的药物中的用途，所述炎性疾病选自包含以下的组：接触性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

35. 体外或体内使用根据权利要求 1 至 24 中任一项的化合物或者包含这种化合物的组合物用于抑制至少一种激酶的活性的方法。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中所述使用是在体外。

37. 根据权利要求 35 或权利要求 36 的方法，其中所述的至少一种激酶是 ROCK。

38. 根据权利要求 37 的方法，其中所述的至少一种激酶选自 ROCK 的  $\alpha$  或  $\beta$  同工型。

39. 根据权利要求 37 的方法，其中所述的至少一种激酶选自 ROCK 的  $\alpha$  同工型。

## 作为激酶抑制剂的酰胺衍生物

### 技术领域

本发明涉及新的激酶抑制剂，更具体地涉及 AGC 激酶抑制剂，包含此抑制剂的组合物、特别是药物，以及此抑制剂治疗和预防疾病的用途。

### 背景技术

AGC 家族蛋白激酶是以其家族成员蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 G (PKG) 和蛋白激酶 C (PKC) 而命名的。

一个令人感兴趣的 AGC 激酶家族是 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶 (ROCK)，据信其为 Ras 相关的小 GTP 酶 Rho 的效应物。所述 Rho 家族由至少 10 种小 GTP 结合蛋白组成，其包括 RhoA、B、C、D、E、F、G、Rac1、Rac2、Cdc42 和 TC10。已知两种 ROCK 同工型： $\alpha$  (ROCK II) 和  $\beta$  (ROCK I)。ROCK I 在非神经元组织（比如心、肺和骨骼肌）中表现出最高的表达水平；而 ROCK II 则主要在脑中表达（海马、皮层和小脑）。

Rho/Rho 激酶介导的通路在许多激动剂（比如血管紧张素 II、5-HT、NA、凝血酶、内皮素-1、尾加压素 II (urotensin II)、血小板源生长因子和 ATP/ADP) 的信号转导通路中发挥重要作用。ROCK 的活化导致多种蛋白 (MLCP、MLC、LIMK、CRMP2 等) 的磷酸化。主要底物之一是肌球蛋白轻链 MLC。MLC 的活化、与 ROCK 诱导的 MLC 磷酸酶去活化一起，导致刺激肌动蛋白-肌球蛋白相互作用以及随后的细胞收缩和张力纤维形成。ROCK 也促使 LIM 活化，这导致肌动蛋白纤维的增加。最终，ROCK 活化 ERM 蛋白复合物以及与细胞骨架调节有关的其它蛋白。

总之，ROCK 在多种细胞功能中发挥重要作用，比如平滑肌收缩，肌动蛋白细胞骨架组织，血小板活化，肌球蛋白磷酸酶的下调、细胞粘附、迁移、增殖和存活，凝血酶诱导的主动脉平滑肌细胞应答，心肌细胞肥大，支气管平滑肌收缩，非肌细胞的平滑肌收缩和细胞骨架重构，容量调节的阴离子通道的活化，轴突回缩，中性粒细胞趋化性，伤口愈合和细胞转化以及基因表达。

更具体地，ROCK 涉及多种疾病和病症，所述疾病和病症包括高血压、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、支气管哮喘、早产、勃起功能障碍、青光眼、血管平滑肌细胞增殖、心肌肥大、恶性细胞瘤 (malignoma)、缺血/再灌注引起的损伤、内皮功能障碍、克罗恩病和结肠炎、轴突长出、雷诺病 (Raynaud's Disease)、心绞痛 (angina)、阿尔茨海默病、良性前列腺肥大和动脉硬化。

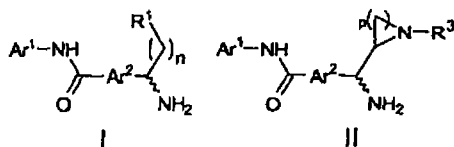
因此，开发 ROCK 抑制剂将可用于作为治疗涉及 ROCK 通路的病症的治疗剂。因此，很需要开发可用于治疗多种与 ROCK 活化相关的疾病或病症的 ROCK 抑制剂，特别是对于大多数这些病症目前可用的治疗尚不够充分而言。

## 发明内容

我们已惊奇地发现，本发明所述的化合物起到 AGC 激酶抑制剂特别是 ROCK 抑制剂的作用。

这些化合物和其药学可接受的组合物可用于治疗或缓解各种病症的严重程度，所述病症包括过敏性病症比如哮喘、心血管疾病、血管疾病、眼病、肾脏疾病、勃起功能障碍、炎症性疾病、增殖性疾病、中枢神经系统 (CNS) 的神经病症和疾病、骨质疏松、肾脏疾病和艾滋病。

从第一方面看，本发明提供了式 I 或式 II 的化合物或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、代谢物、前药 (prodrug) 或潜药 (predrug)、盐、水合物或溶剂化物。



其中：

$Ar^1$  是芳香性 6 元第一环，其包含碳原子和至少一个氮原子，所述第一环任选地稠合到饱和、不饱和或芳香性 4、5、6 或 7 元第二环上，所述第二环包含碳原子和任选地至少一个氮原子，所述第一或所述第二环独立地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自包含以下基团的组：氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、酰基、芳基或杂芳基，其中所述取代基任选地进一步被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自包含以下基团的组：卤素、羟

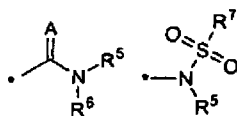
基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基；

$Ar^2$  是芳香性 5 元或 6 元第三环，其包含碳原子和任选地一个或两个杂原子，所述第三环任选地稠合到芳香性 6 元第四环上，所述第四环包含碳原子和任选地至少一个杂原子，其中所述第三环任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自包含以下基团的组：卤素、烯基、烷基、炔基、酰基氨基、烷氧基、芳基氨基、硝基、卤代烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述取代基任选地进一步被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自包含以下基团的组：卤素、羟基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基；

$n$  是选自 0 或 1 的整数；和

$p$  是选自 2、3、4 或 5 的整数；优选 3 或 4，更优选 3；和

$R^1$  选自下式：



$R^3$  具有式  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^7 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ，

A 是氧或硫原子；

$R^5$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基，

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地选自氢或选自以下的基团：烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基、芳烷基、芳基、羰基氨基、环烷基、甲酰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基，或者稠合到所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，或  $R^5$  和  $R^6$  与其所连接的碳原子一起形成杂环基环，

每个基团或所述杂环基环任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素、烯基氨基氧基、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷氧基氨基烯基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷硫基、氨基、芳烷基、芳基、芳基烯基

氨基氧基、芳基氨基、芳基氨基磺酰基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳氧基、氰基、环烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤代芳基、杂芳基、杂芳基烯基氨基氧基、杂芳基烷基、杂芳基羰基氨基、杂环基、羟基烷基、硝基、氧代、磺酰基，或稠合到所述环烷基、芳基、杂环基取代基或杂芳基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，

每个上述取代基任选地进一步地被一个或多个取代基所取代，所述一个或多个取代基选自卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基，

其中当  $n$  是 1 时， $R^5$  和  $R^6$  与其连接的碳原子一起形成任选被选自以下的一个或多个取代基所取代的杂环基或杂芳基环：

卤素、烯基氨基氧基、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷氧基氨基烯基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷硫基、氨基、芳烷基、芳基、芳基烯基氨基氧基、芳基氨基、芳基氨基磺酰基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳氧基、氰基、环烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤代芳基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基烯基氨基氧基、杂芳基烷基、杂芳基羰基氨基、杂环基、羟基烷基、硝基、氧代、磺酰基，或稠合到所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基取代基上的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，

或者任选地与一个或多个芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环稠合，

每个所述取代基或稠合环任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基。

从另一方面来看，本发明提供了包含本发明化合物的药学和/或兽医组合物。

从又一方面来看，本发明提供了用于人或兽医应用的本发明化合物。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗至少一种疾病和或/病症的药物中的用途，所述疾病和/或病症选自包含以下的组：眼病；勃起功能障碍；心血管疾病；血管疾病；增殖

性疾病；炎性疾病；中枢神经系统（CNS）的神经病症和疾病；支气管哮喘；骨质疏松；肾脏疾病；以及艾滋病。

从又一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗眼病和/或用于预防、治疗和/或缓解与所述眼病相关的并发症和/或症状的药物中的用途，所述眼病包括黄斑变性、视网膜病变和青光眼。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗炎性疾病和/或用于预防、治疗和/或缓解与所述炎性疾病相关的并发症和/或症状和/或炎症反应的药物中的用途，所述炎性疾病比如接触性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗心血管和血管疾病和/或用于预防、治疗和/或缓解与所述心血管和血管疾病相关的并发症和/或症状和/或缓解与所述心血管和血管疾病相关的并发症和/或症状的药物中的用途，所述心血管和血管疾病包括但不限于急性中风、充血性心力衰竭、心血管缺血、心脏病、心脏重塑、心绞痛（angina）、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、再狭窄、高血压、（肺）高血压、动脉硬化、血栓形成（包括深部血栓形成）、肺血管收缩、以及血小板相关疾病。

从又一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防、治疗和/或控制神经疾病或 CNS 疾病和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状的药物中的用途，所述神经疾病或 CNS 疾病包括但不限于中风、多发性硬化、脑或脊髓损伤、炎性疾病和脱髓鞘性疾病比如阿尔茨海默病、MS 和神经性疼痛。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗增殖性疾病和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状和/或与之相关的炎症反应的药物中的用途，所述增殖性疾病比如包括但不限于脑（胶质瘤）、乳房、结肠、小肠、皮肤、头颈、肾、肺、肝、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症；白血病；肉瘤；淋巴瘤；黑素瘤。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗以下疾病和/或用于预防、治疗和/或缓解与之相关的并发症和/或症状的药物中的用途：勃起功能障碍、支气管哮喘、骨质疏松、肾脏疾

病和艾滋病。

从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物或含有这样化合物的组合物用于体外或体内抑制至少一种激酶的活性的用途。

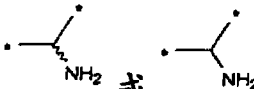
从另一方面来看，本发明提供了本发明化合物或含有这样化合物的组合物用于抑制至少一种 ROCK 激酶（例如 ROCK II 和/或 ROCK I 同工型）的活性的用途。

## 具体实施方式

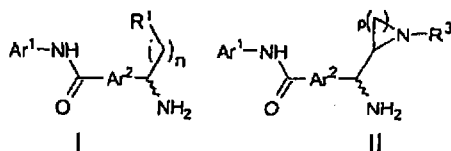
现将进一步描述本发明。在以下段落中，对本发明的不同方面更详细地进行定义。这样定义的每一方面均可与任何其它一方面或多方面结合，除非有相反的明确表示。具体地，任何指示为优选的或有利的特征均可与任何其它指示为优选的或有利的的一个或多个特征相组合。

除非文中另外指出，本文中使用的星号表示所示单价或二价基团连接至所述结构的位点，其中所述基团与该结构相关且该基团形成该结构的一部分。

可存在于式 I 或式 II 化合物中的未明确的（外消旋的）不对称中心可互换地通过画波浪键或直键来表示，以表明所述键的未明确的空间特征，例如


 或 用于式 I 或式 II 化合物的连接胺的碳。

在一个实施方案中，本发明提供了式 I 或式 II 的化合物或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、代谢物、前药或潜药、盐、水合物或溶剂化物，



其中：

Ar<sup>1</sup> 是含有碳原子和至少一个氮原子的芳香性 6 元第一环，所述第一环任选地稠合到含有碳原子和任选地至少一个氮原子的饱和、不饱和或芳香性 4、5、6 或 7 元第二环上，所述第一或所述第二环独立地被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）独立地选自包含以下的组的取代基所取代：氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、酰基、芳基或杂芳基，其中所述取代基任选地被进一步选

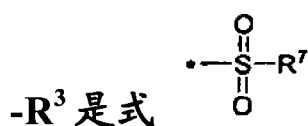
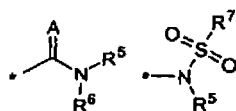
自包含以下的组的一个或多个取代基所取代：卤素、羟基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基；

$Ar^2$  是含有碳原子和任选地一个或两个杂原子的芳香性 5 元或 6 元第三环，所述第三环任选地稠合到含有碳原子和任选地一个或两个杂原子的芳香性 6 元第四环上，其中所述第三环任选地被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自包含以下的组的取代基所取代：卤素、烯基、烷基、炔基、酰基氨基、烷氧基、芳基氨基、硝基、卤代烷氧基、芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个取代基所取代；

$n$  是选自 0 或 1 的整数，和

$p$  是选自 2、3、4 或 5 的整数，优选 3 或 4，更优选 3，

$-R^1$  选自下式：



其中，

A 是氧或硫原子，

$R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  彼此独立地选自包含以下的组：

(A) 氢；

(B) 烷基、烯基或炔基，任选地被以下取代：

(i) 同素环、杂环、芳环或杂芳环，其上可稠合一个或多个同素环或杂环、芳环或杂芳环，且所述环或所述一个或多个任选的环可任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自包含以下的第一组：烷基、羟基烷基、卤代烷基、烯基、炔基、以及同素环、杂环、芳环或杂芳环，其中来自此第一组的任何取代基可通过氧、硫或氮原子或通过一个碳原子连接；或者独立地选自包含以下的第二组：卤素、氧代、硝基、酰胺、羧基、羟基、氨基、氰基和卤代烷氧基；或



(ii) 选自在(i)部分中定义的第二组的取代基; 或

(iii) 选自在(i)部分中定义的第一组的取代基, 其中所述取代基通过氧、硫或氮原子或通过一个碳原子连接, 且其中所述同素环、杂环、芳环或杂芳环在(i)部分中所定义;

(C) 任选地被以下取代的同素环和杂环:

(iv) 在(i)部分中定义的同素环、杂环、芳环或杂芳环; 或

(v) 选自在(i)部分中定义的第二组的取代基; 或

(vi) 选自在(i)部分中定义的第一组的取代基, 其中所述烷基、羧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、以及同素环、杂环、芳环或杂芳环(如果存在)可通过氧、硫或氮原子或通过一个碳原子连接, 且其中所述同素环、杂环、芳环或杂芳环在(i)部分中所定义; 和

(vii) 在所述同素环或杂环包含4个或更多个环原子的情况下, 一个或多个同素环或杂环、芳环或杂芳环可稠合到所述同素环和杂环上, 并且所述环(如果存在)可任选地被一个或多个取代基所取代, 所述一个或多个取代基独立地选自在(i)部分中所定义的所述第一或第二组, 其中在所述第二组中的所述取代基(如果存在)可通过氧、硫或氮原子或通过一个碳原子连接; 和

(D) 任选地被以下取代的芳环或杂芳环:

(viii) 在(i)部分中定义的同素环、杂环、芳环或杂芳环; 或

(ix) 选自在(i)部分中定义的第二组的取代基; 或

(x) 选自在(i)部分中定义的第一组的取代基, 其中所述烷基、羧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、以及同素环、杂环、芳环或杂芳环(如果存在)可通过氧、硫或氮原子或通过一个碳原子连接, 且其中所述同素环、杂环、芳环或杂芳环在(i)部分中所定义; 和

(xi) 一个或多个同素环或杂环、芳环或杂芳环可稠合到所述芳环或杂芳环上, 并且所述环(如果存在)可任选地被一个或多个取代基所取代, 所述一个或多个取代基独立地选自在(i)部分中所定义的所述第一或第二组, 其中在所述第二组中的所述取代基(如果存在)可通过氧、硫或氮原

子或通过一个碳原子连接;

或者  $R^5$  和  $R^6$  可与其连接的共同氮原子一起形成杂环, 或者当  $n$  是 1 时,  $R^5$  和  $R^6$  可与其连接的共同氮原子一起形成杂环, 所述环任选地被以下取代:

(xii) (B)部分中所定义的烷基、烯基或炔基; (C)部分中所定义的同素环或杂环; 或者(D)部分中所定义的芳基或杂芳基环; 和

(xiii) 当由  $R^5$  和  $R^6$  以及它们所连接的共同氮原子所形成的所述任选取代的杂环包含 4 个或更多个环原子时, 与之稠合的可以是一或多个同素环或杂环、芳环或杂芳环, 并且所述环(如果存在)可以任选地被一或多个独立地选自以下的取代基所取代: (B)部分中所定义的烷基、烯基或炔基; (C)部分中所定义的同素环或杂环; 或者(D)部分中所定义的芳环或杂环。

当描述本发明的化合物时, 所用的术语按照以下定义解释, 除非文中另外指明:

术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分指式  $C_nH_{2n+1}$  的烃基, 其中  $n$  是大于或等于 1 的数。通常, 本发明的烷基包括 1 到 20 个碳原子, 更优选 1 到 10 个碳原子, 还更优选 1 到 8 个碳原子, 特别是 1 到 6 个碳原子, 优选 1 到 4 个碳原子。烷基可为直链的或支链的并且如本文中 so 指出可被取代。当下标在本文中用在碳原子之后, 所述下标指所命名基团可包含的碳原子的数目。因此, 例如,  $C_{1-4}$  烷基意指 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体(例如正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基及其异构体、己基及其异构体、庚基及其异构体、辛基及其异构体、壬基及其异构体、癸基及其异构体。 $C_1$ - $C_6$  烷基包括所有直链、支链或环状的具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 并因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体(例如正丁基、异丁基和叔丁基); 戊基及其异构体、己基及其异构体、环戊基、2-、3-或 4-甲基环戊基、环戊基亚甲基、以及环己基。

术语“任选取代的烷基”指任选地被一个或多个取代基(例如 1 至 4 个取代基, 例如 1、2、3 或 4 个取代基或 1 至 2 个取代基)在任何可用连接位点取代的烷基。这些取代基的非限定性的实例包括卤素、羟基、羰基、硝基、氨基、肟、亚胺、叠氨基、胍基、氰基、烷基、芳基、杂芳基、环

烷基、酰基、烷基氨基、烷氧基、硫基、烷硫基、羧酸、酰基氨基、烷基酯、氨基甲酸酯、硫代酰胺、脲、磺酰胺等。

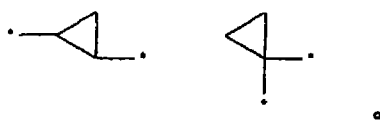
当术语“烷基”在另一个术语之后用作词尾时，如在“羟基烷基”中，此意指如上所定义的烷基，其被一个或两个（优选一个）选自也在本文中定义之专门命名的另一个基团所取代。术语“羟基烷基”指-R<sup>a</sup>-OH基团，其中R<sup>a</sup>是如本文定义的亚烷基。例如，“羟基烷基”包括2-羟乙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、3,4-二羟基丁基等。“烷氧基烷基”指被1至2个OR'取代的烷基，其中R'是如以下定义的烷氧基。例如，“芳烷基”或“(芳基)烷基”指如上所定义的取代烷基，其中至少一个所述烷基取代基是如下文定义的芳基，比如苄基。例如，“杂芳基烷基”指如上所定义的取代烷基，其中至少一个所述烷基取代基是如下文所定义的杂芳基，比如吡啶基。

本文中所用的术语“环烷基”是环状烷基，即具有1、2或3个环结构的单价烃基。环烷基包括所有饱和或部分饱和的（含有1或2个双键）含有1至3个环的烃基，包括单环、双环或多环烷基。环烷基可包含3个或更多个环上碳原子，且通常根据本发明包含3到10个、更优选3到8个碳原子、还更优选3到6个碳原子。多环环烷基的其它环可以是稠合的、桥接的和/或通过一个或多个螺原子连接的。环烷基也可被认为是下文所讨论的同素环的亚组。环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基，特别优选的是环丙基。“任选取代的环烷基”指任选地具有一个或多个取代基（例如1至3个取代基、或1至2个取代基）的环烷基，所述取代基选自那些上述对取代烷基所定义的取代基。当后缀“亚基”（词尾“ene”）与环状基团联合使用时，其意为如本文中所定义的所述环状基团具有两个单键作为与其它基团连接的位点。

在所定义的烷基是二价时，即具有两个单键用于与两个其它基团相连的情况下，所述烷基被命名为“亚烷基”。亚烷基的非限定性实例包括亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、三亚甲基、亚丙基、四亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、五亚甲基和六亚甲基。同样，在如上定义的烯基和如上定义的炔基分别是具有用于连接两个其它基团的单键的二价基团的情况下，其分别被命名为“亚烯基”和“亚炔基”。

通常，本发明的亚烷基优选地包含如其对应烷基同样数目的碳原子。本文中的“亚环烷基”指式C<sub>n</sub>H<sub>2n-2</sub>的饱和同素环状烃基双基。本发明的亚环烷基优选地包含如其对应环烷基同样数目的碳原子。在亚烷基或亚环

烷基双基存在的情况下，与之形成其一部分的分子结构的连接可通过共同碳原子或不同碳原子而实现，优选通过共同碳原子。为举例说明此点，应用本发明的星号命名法， $C_3$  亚烷基可以是例如  $^*-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $^*-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$  或  $^*-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)-$ 。同样， $C_3$  亚环烷基可以是



在存在亚环烷基的情况下，优选是  $C_3$ - $C_6$  亚环烷基，更优选  $C_3$  亚环烷基（即亚环丙基），其中它与形成其一部分的结构连接通过共同碳原子实现。在本发明化合物中的亚环烷基和亚烷基双基可以是取代的，但优选是未取代的。

本文中所用的术语“烯基”指不饱和的烃基，其可以是直链的、支链的或环状的，包含一个或多个碳-碳双键。因此，烯基包含两个或更多个碳原子，优选 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子，还更优选 2 至 8 个碳原子，例如 2 至 6 个碳原子。类似于环烷基，环烯基可被认为是下文所讨论的同素环的亚组。烯基的实例是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基及其异构体、2-己烯基及其异构体、2-庚烯基及其异构体、2-辛烯基及其异构体、2,4-戊二烯基等。任选取代的烯基指任选地具有一个或多个取代基（例如 1、2 或 3 个取代基，或 1 至 2 个取代基）的烯基，所述取代基选自以上对取代烷基所定义的那些。类似于环烷基，环烯基可被认为是下文所讨论的同素环的亚组。

类似于烯基，本文中所用的术语“炔基”指一类单价不饱和的烃基，其中所述不饱和是由于存在一个或多个碳-碳三键。通常炔基优选具有如上文针对烯基所述同样数目的碳原子。炔基的实例是乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及其异构体、2-己炔基及其异构体、2-庚炔基及其异构体、2-辛炔基及其异构体等。任选取代的炔基指任选地具有一个或多个取代基（例如 1 至 4 个取代基，或 1 至 2 个取代基）的炔基，所述取代基选自如上对取代烷基所定义的那些。类似于环烷基，环炔基可被认为是下文所讨论的同素环的亚组。

本文中所用的术语“同素环”是其中环原子仅包含碳原子的环。因此，同素环的实例包括环烷基、环烯基和环炔基，优选环烷基和环烯基。在环碳原子被杂原子（优选氮、氧或硫）替换的情况下，经过这样替换而得的含杂原子的环在本文中称为杂环。环中多于一个碳原子可被替换

从而形成具有多个杂原子的杂环。

本文中所述的术语“杂环基”(heterocyclyl)或“杂环”(heterocyclo)本身或作为另一基团的一部分指非芳香性、完全饱和或部分不饱和的环状基团(例如3到13元单环、7至17元双环、或10到20元三环体系、或总共含有3至10个环原子),其在含有至少一个碳原子的环上具有至少一个杂原子。含杂原子的杂环基的每个环可具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中所述氮和硫杂原子可任选地被氧化且所述氮杂原子可任选地被季铵化。所述杂环基可在所述环或环系的任何杂原子或碳原子处连接,只要价态允许。所述多环杂环的环可以稠合、桥接和/或通过一个或多个螺原子连接。任选取代的杂环指任选地具有一个或多个选自以上对取代芳基所定义的取代基(例如1至4个取代基,或例如1、2、3或4个)的杂环。

示例性的杂环基包括哌啶基(piperidinyl)、氮杂环丁烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基(piperidyl)、琥珀酰亚胺基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并吡喃基(chromenyl)、异苯并二氢吡喃基(isochromanlyl)、咕吨基、2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、4H-喹嗪基、4aH-吡嗪基、2-氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、氧杂环丁基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、3-二氧戊环基、1,4-二氧六环基、2,5-二氧代咪唑烷基、2,2,4-哌啶酮基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(2-oxopyrrolodiny)、2-氧代氮杂萘基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环基、1,4-噁噻烷基(1,4-oxathianyl)、1,4-二噻烷基(1,4-dithianyl)、1,3,5-三氧杂环己烷基、6H-1,2,5-噻二嗪基(6H-1,2,5-thiadiazinyl)、2H-1,5,2-二噻嗪基、2H-oxocinyl、1H-pyrroliziny、四氢-1,1-二氧代噻吩基、N-甲酰基哌嗪基、以及吗啉基。

本文中所述的术语“芳基”指具有单环(即苯基)或者稠合在一起(例如萘或蒽)或共价连接的多芳环的多不饱和芳香性烃基,通常含有5至8个原子;其中至少一个环是芳香性的。所述芳环可任选地包括1至3个稠合到其上的另外的环(环烷基、杂环基或杂芳基)。芳基也旨在包含本文所列举的碳环体系的部分氢化的衍生物。芳基的非限定性实例包括苯基,

联苯基, 亚联苯基 (biphenylenyl), 5-或 6-四氢化萘基 (tetralinyl), 1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-萘基, 1-或 2-萘基, 1-、2-或 3-茛基, 1-、2-或 9-蒽基, 1-、2-、3-、4-或 5-茛烯基 (acenaphthylenyl), 3-、4-或 5-茛基, 1-、2-、3-、4-或 10-菲基, 1-或 2-并环戊二烯基 (pentalenyl), 1,2,3-或 4-茛基, 4-或 5-茛满基, 5-,6-,7-或 8-四氢萘基, 1,2,3,4-四氢萘基, 1,4-二氢萘基, 二苯并[a,d]环庚烯基, 1-, 2-, 3-, 4-或 5-茛基。

所述芳环可任选地被一个或多个芳香性取代基所取代。“任选取代的芳基”指在任何可用连接点具有任选地一个或多个取代基 (例如 1 至 5 个取代基、或 1 至 2 个取代基) 的芳基。这些取代基的非限定性实例选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、胂、氨基羰基、叠氨基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、杂芳基烷基、烷基磺酰胺、杂环基、烷基羰基氨基烷基、芳氧基、烷基羰基、酰基、芳基羰基、氨基羰基、烷基亚砷、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、烷硫基、羧基等, 其中  $\text{R}^{15}$  是烷基或环烷基。

本文中所用的术语“亚芳基”旨在包括二价的碳环芳环体系比如亚苯基、亚联苯基、亚萘基、亚蒽基 (anthracenylene)、亚菲基 (phenanthrenylene)、亚茛基 (fluorenylene)、亚茛基 (indenylene)、亚并环戊二烯基 (pentalenylene)、亚萘基等。亚芳基还旨在包括以上列举的碳环系统的部分氢化衍生物。这些部分氢化衍生物的非限定性实例是 1,2,3,4-四氢亚萘、1,4-二氢亚萘等。

在芳基中的碳原子被杂原子替换的情况下, 所得的环在本文中指杂芳基环。

本文中所用的术语“杂芳基”本身或作为另一基团的一部分指但不限于 5 至 12 个碳原子的芳香性环或环系, 所述环系含有稠合在一起或共价连接的 1 至 3 个环, 所述芳香性环和环系通常含有 5 至 8 个原子; 所述环中至少一个是芳香性的, 其中一个或多个这些环中的至少一个或多个碳原子可以被替换为氧、氮或硫原子, 其中氮和硫杂原子可任选地被氧化以及氮杂原子可任选地被季铵化。这些环可稠合到芳环、环烷基环、杂芳环或杂环上。杂芳基的非限定性实例可以是 2-或 3-咪唑基, 2-或 3-噁吩基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4 或 5-咪唑基, 1-、3-、4-或 5-吡唑基, 3-、4-或 5-异噁唑基, 2-,4-或 5-噁唑基, 3-,4-或 5-异噻唑基, 2-,4-或 5-噻唑基, 1,2,3-三唑-1-、-2-、-4-或-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-、-4-或-5-基,

1,2,3-噁二唑-4-或-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或-5-基, 1,2,5-噁二唑基, 1,3,4-噁二唑基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或-5-基, 1,2,5-噻二唑-3-或-4-基, 1,3,4-噻二唑基, 1-或 5-四唑基, 2-,3-或 4-吡啶基, 3-或 4-吡嗪基, 2-, 4-, 5-或 6-嘧啶基, 2-, 3-, 4-, 5-或 6-2H-噻喃基, 2-, 3-或 4-4H-噻喃基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并呋喃基, 1-, 3-, 4-或 5-异苯并呋喃基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并噻吩基, 1-, 3-, 4-或 5-异苯并噻吩基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-吡啶基, 2-或 3-吡嗪基, 1,4-噁嗪-2-或-3-基, 1,4-二噁英-2-或-3-基 (1,4-dioxin-2-或-3-yl), 1,4-噻嗪-2-或-3-基, 1,2,3-三嗪基, 1,2,4-三嗪基, 1,3,5-三嗪-2-, -4-或-6-基, 噻吩并[2,3-b]呋喃-2-, -3-, -4-或-5-基, 1-, 2-, 4-或 5-苯并咪唑基, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并吡唑基, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并异噁唑基, 2-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并噁唑基, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并异噻唑基, 2-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并噻唑基, 1-, 2-噻蒎基, 3-, 4-或 5-异苯并呋喃基, 1-, 2-, 3-, 4-或 9-咕吨基, 1-, 2-, 3-或 4-phenoxathiinyl, 2-, 3-吡嗪基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-吡啶基 (indoliziny), 2-, 3-, 4-或 5-异吡啶基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-吡唑基, 2-, 6-, 7-或 8-嘌呤基, 4-, 5-或 6-酞嗪基, 2-, 3-或 4-naphthyridinyl, 2-, 5-或 6-喹啉基, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹唑啉基, 1-, 2-, 3-或 4-喹啉基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹啉基(quinolyl), 2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹唑啉基, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-异喹啉基(isoquinolyl), 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-噌啉基, 2-, 4-, 6-或 7-蝶啶基, 1-, 2-, 3-, 4-或 9-吡唑基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-或 9-吡啶基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-或 10-菲啶基, 1-, 2-, 3-或 4-吡啶基, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-或 9-吡啶基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-或 10-(1,7)菲咯啉基, 1-或 2-吩嗪基, 1-, 2-, 3-, 4-或 10-吩噻嗪基, 3-或 4-呋喃基 (furazanyl), 1-, 2-, 3-, 4-或 10-吩噁嗪基, 或者其进一步取代的衍生物。

“任选取代的杂芳基”指具有任选地一个或多个取代基(例如 1 至 4 个取代基, 或 1 至 2 个取代基)的杂芳基, 所述取代基选自以上针对取代芳基所定义的那些取代基。

本文中所述的术语“氧代(oxo)”指基团=O。

本文中所述的术语“烷氧基”指具有式-OR的基团, 其中 R 是烷基。优选地, 烷氧基是 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基。在烷氧基中的氧原子被硫取代的情况下, 所得基团称为硫代烷氧基。卤代烷氧基是其中烷基中的

一个或多个氢原子被卤素取代的烷氧基。

本文中所用的术语“芳氧基”指基团  $-O-$ 芳基，其中芳基如上定义。

本文中所用的术语“芳酰基”指基团  $-C(O)-$ 芳基，其中芳基如上定义。

术语“环烷基烷基”自身或作为另一取代基的一部分指具有连接至前述烷基链之一的前述环烷基之一的基团。这些环烷基烷基的实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、环丁基丙基、环戊基丙基、3-环戊基丁基、环己基丁基等。

术语“杂环基-烷基”自身或作为另一取代基的一部分指具有连接至前述烷基基团之一的前述杂环基之一的基团，即指基团  $-R^b-R^c$ ，其中  $R^b$  是亚烷基或被烷基取代的亚烷基， $R^c$  是杂环基。

术语“酰基”自身或作为另一取代基的一部分指具有 2 至 6 个碳原子的烷酰基或其烷酰基部分具有 1 至 4 个碳原子的苯基烷酰基，即连接至例如但不限于以下基团的羰基：如本文所定义的烷基、芳基，更具体地， $-COR^{10}$  基团，其中  $R^{10}$  可以选自烷基、芳基、取代的烷基、或取代的芳基。因此，术语酰基包括基团烷酰基  $(-COR^{10})$ ，其中  $R^{10}$  是烷基。优选地，酰基是  $C_2-C_{11}$  酰基或  $C_2-C_7$  酰基。在酰基中氧原子被硫替代的情况下，所得基团称为硫代酰基。所述酰基例如可以是乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和新戊酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、苯丙酰基和苯丁酰基。

术语“氨基”指基团  $-NH_2$ 。

术语“烷基氨基”自身或作为另一取代基的一部分指由与一个或两个独立选择且任选取代的烷基、环烷基、芳烷基或环烷基烷基相连接的氨基所组成的基团，即烷基氨基指  $-N(R^8)(R^9)$ ，其中  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地选自氢、环烷基、芳烷基、环烷基烷基或烷基。烷基氨基的非限定性实例包括甲基氨基 ( $NHCH_3$ )、乙基氨基 ( $NHCH_2CH_3$ )、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、正己基氨基等。

术语“氨基烷基”指基团  $-R^b-NR^dR^e$ ，其中  $R^b$  是亚烷基或取代的亚烷基， $R^d$  是氢或如本文定义的烷基或取代的烷基， $R^e$  是氢或如本文定义的烷基。

术语“氨基羰基”指基团  $-(C=O)-NH_2$ 。



术语“烷基氨基羰基”指基团 $-(C=O)-NR^dR^e$ ，其中 $R^d$ 是氢或如本文定义的烷基或取代的烷基， $R^e$ 是如本文定义的烷基或取代的烷基。

术语“烷基氨基羰基氨基”指基团 $-NH(C=O)-NR^dR^e$ 或 $-NR'(C=O)-NR^dR^e$ ，其中 $R^d$ 是氢或如本文定义的烷基或取代的烷基， $R^e$ 是如本文定义的烷基或取代的烷基，其中 $R'$ 是烷基或取代的烷基。

术语“羧基”指基团 $-CO_2H$ 。因此，羧基烷基是具有至少一个 $-CO_2H$ 取代基的如上定义的烷基。

术语“烷氧基羰基”指连接至烷基的羧基，即形成 $-C(=O)OR^{10}$ ，其中 $R^{10}$ 如上述针对酰基的定义。

术语“烷基羰基氧基”指 $-O-C(=O)R^{11}$ ，其中 $R^{11}$ 如上述针对酰基的定义。

术语“烷基羰基氨基”指式 $-NH(C=O)R$ 或 $-NR'(C=O)R$ 的基团，其中 $R$ 和 $R'$ 各自独立地是烷基或取代的烷基。

术语“烷基羰基氨基烷基”指基团 $-R^b-NR^d-C(=O)-R^e$ ，其中 $R^b$ 是亚烷基或取代的亚烷基， $R^d$ 是氢或如本文定义的烷基， $R^e$ 是如本文定义的烷基。

术语“烷氧基”自身或作为另一个取代基的一部分指由与一个任选取代的直链或支链烷基、环烷基、芳烷基或环烷基烷基相连接的氧原子组成的基团。合适的烷氧基的非限定性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、己氧基等。

术语“烷硫基”自身或作为另一个取代基的一部分指由与一个任选取代的烷基、环烷基、芳烷基或环烷基烷基相连接的硫原子组成的基团。烷硫基的非限定性实例包括甲硫基( $SCH_3$ )、乙硫基( $SCH_2CH_3$ )、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、正己基硫基等。

术语“酰基氨基”自身或作为另一个取代基的一部分指由与一个或两个独立选择的如上述的酰基相连接的氨基组成的基团。在二羧酸的两个酰基连接至所述氨基的情况下，这些表示酰亚胺(比如邻苯二甲酰亚胺、马来酰亚胺等)，并且其被包含于术语酰基氨基的含义中。

术语“卤代”或“卤素”作为基团或基团的一部分是氟、氯、溴或碘的通称。

术语“卤代烷基”单独或联合指具有如上定义之含义的烷基，其中一个或多个氢被如上定义的卤素取代。这样的卤代烷基的非限定性实例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。

术语“卤代烷氧基”单独或联合指式  $-O-$ 烷基的基团，其中所述烷基被 1、2 或 3 个卤原子取代。例如，“卤代烷氧基”包括  $-OCF_3$  和  $-OCHF_2$ 。

术语“磺酰胺”单独或联合指式  $-SO_2-NRR$  的基团，其中每个 R 独立地是氢或如文本定义的烷基。

术语“烷基磺酰基氨基”单独或联合指式  $-NR^d-SO_2-R$  的基团，其中  $R^d$  是氢或如本文定义的烷基，R 独立地是如本文定义的烷基。

无论何时术语“取代”用于本发明中，其意指在使用“取代”的表述中所指原子上的一个或多个氢原子被选自所指示组的基团所取代，前提是不超出所指原子的正常化合价，并且该取代得到化学上稳定的化合物，即化合物足够稳定以经受从反应混合物中分离到有用纯度的过程以及形成治疗剂的配制过程。

在基团可任选取代的情况下，这样的基团可被取代一次或多次，优选一次或两次。取代基可选自例如包括以下的组：卤素、羟基、氧代、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基、以及卤代烷基。

本文中所用的术语如“烷基、芳基、或环烷基，各自任选地被...取代”或“烷基、芳基、或环烷基，任选地被...取代”指任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的环烷基。

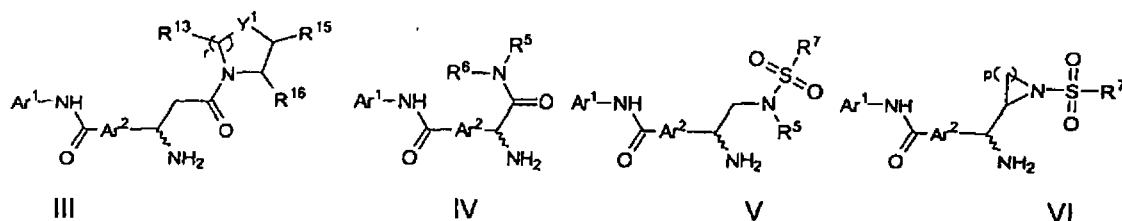
无论何时，用在本发明中的术语“本发明化合物”或类似术语意在包括通式 I 或 II 的化合物和其任何亚组。此术语还指如表 1、2、3、4、5、6 和 7 中所示的化合物及其衍生物、N 氧化物、盐、溶剂化物、水合物、立体异构体形式、外消旋体混合物、互变异构体形式、光学异构体、类似物、前药、酯和代谢物、以及其季铵化氮类似物。所述化合物的 N 氧化物形式意在包括其中一个或几个氮原子被氧化成所谓的 N 氧化物的化合物。

如在说明书和所附权利要求书中使用的，未用量词修饰以及用泛指的一”修饰的术语（“a”、“an”，以及“the”）包括其对应的单数和复数形式，除非文中另外明确指出。例如，“化合物”意为一种化合物或多于一种化合物。

对于本领域技术人员而言，可很好地理解在本说明书中使用的上述术语和其它术语。

现将阐明本发明化合物的优选特征。

在一个具体实施方案中，式 I 或 II 的化合物具有式 III、IV、V 或 VI



$Y^1$  选自  $-CH_2-$ 、 $-CH(R^{14})-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ ，

$p$  选自 2、3 或 4，优选 3 或 4，更优选 3，

$r$  是选自 0、1、2 或 3 的整数，

其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地选自氢或烷基，

或  $R^{13}$  和  $R^{14}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，

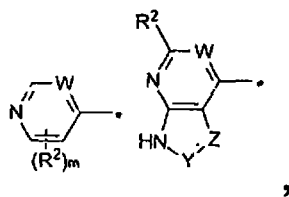
或  $r$  是 2 且两个  $R^{13}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，

其中  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与其连接的碳原子一起形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环基，各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、烷氧基、烷基、烷基氨基、烷基羰基、烷基杂芳基、烷基磺酰基、芳烷基、芳基、芳基氨基、芳氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基羰基、杂环基、羟基、硝基、氧代或磺酰基，

其中， $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  具有如上述定义的同含义。

优选地， $Ar^1$  是可被任选取代的 4-吡啶基环，或包含作为双环结构之一的 4-吡啶基环，其中该双环结构通过所述 4-吡啶基环中的 (1) 碳原子连接到式 I 或 II 中所示的酰胺部分的氮原子上。

$Ar^1$  的优选结构具有下式：



其中,

$m$  是选自 0、1、2 或 3 的整数;

$W$  是  $C(R^2)$  或  $N$ ;

$Y$  和  $Z$  独立地选自包含  $N$  和  $C(R^2)$  的组;

$R^2$  选自氢、卤素、或选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基或杂芳基的基团, 其中每个所述基团任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自包括以下基团的组: 卤素、羟基、酰胺基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基以及卤代烷基。

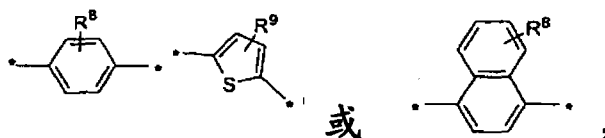
在  $Ar^1$  的这些优选结构中, 以下特征是优选的:

$m$  是 0 或 1, 优选 0; 和

$W$  是  $N$  或  $C(R^2)$ ; 特别地, 其中存在于  $W$  中的  $R^2$  是氢。

在一个具体实施方案中, 在  $Ar^1$  的这些结构中, 以下特征是优选的, 其中  $Y$  是  $CH$  且  $Z$  是  $CH$  或其中  $Y$  是  $CH$  且  $Z$  是  $N$ , 或其中  $Y$  是  $N$  且  $Z$  是  $CH$ 。

$Ar^2$  优选具有下式:

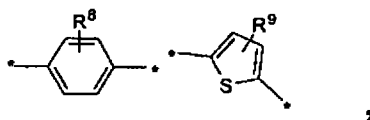


其中

$R^8$  选自包含以下基团的组: 氢和卤素、烯基、烷基、炔基、酰基氨基、烷氧基、芳基氨基、硝基、卤代烷氧基、芳基或杂芳基, 每个所述基团任选地被一个或多个取代基所取代; 和

$R^9$  选自包含氢、卤素和烷基的组。

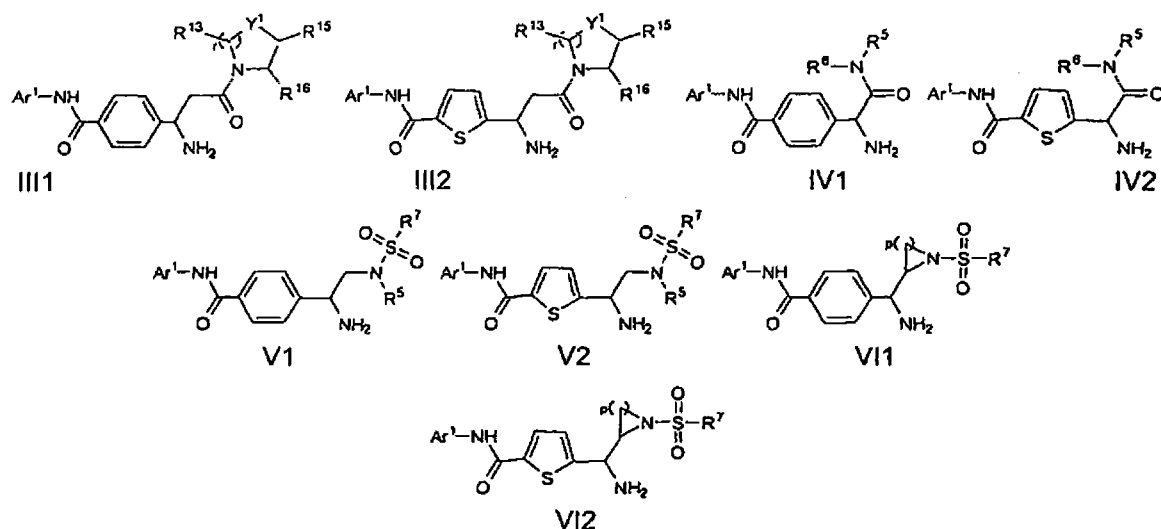
特别优选地,  $-\text{Ar}^2-$ 是下式中的任意一种:



优选地, 其中  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  都是氢。

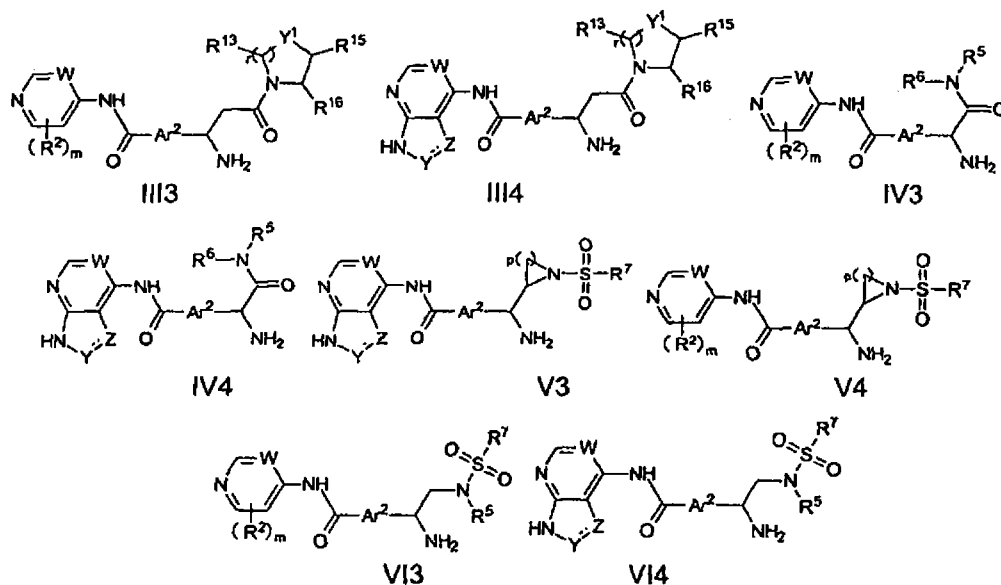
优选地, 在  $\text{R}^1$  中存在 A 的情况下, A 是氧或硫。在一些实施方案中, A 优选是硫。在另一些实施方案中, A 优选是氧。

根据本发明的一个实施方案, 优选的结构是具有以下结构式之一的化合物:



其中,  $\text{Ar}^1$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、r 和 p 具有如上定义的同含义。

根据本发明的一个具体实施方案, 所述化合物具有以下结构式之一:



其中,  $Ar^2$ 、W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m和p具有如上定义的同含义。

在一个实施方案中,  $Ar^1$  是杂芳基,  $R^5$ 、 $R^6$  各自独立地选自任选取代的芳基、烷基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、稠合的芳基环烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基氨基烷基、烷氧基、羟基烷基、烷基氨基烷基、芳基烷基杂环烷基、烷基氨基, 其中所述取代基独立地是一个或多个任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基,

或者其中  $R^5$ 和 $R^6$ 与其连接的N一起形成任选取代的杂环基或杂芳基, 所述杂环基或杂芳基可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基, 其中所述取代基独立地是一个或多个烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基; 每个取代基任选地被一个或多个烷基、芳基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、芳烷基、羟基、羟基烷基所取代。

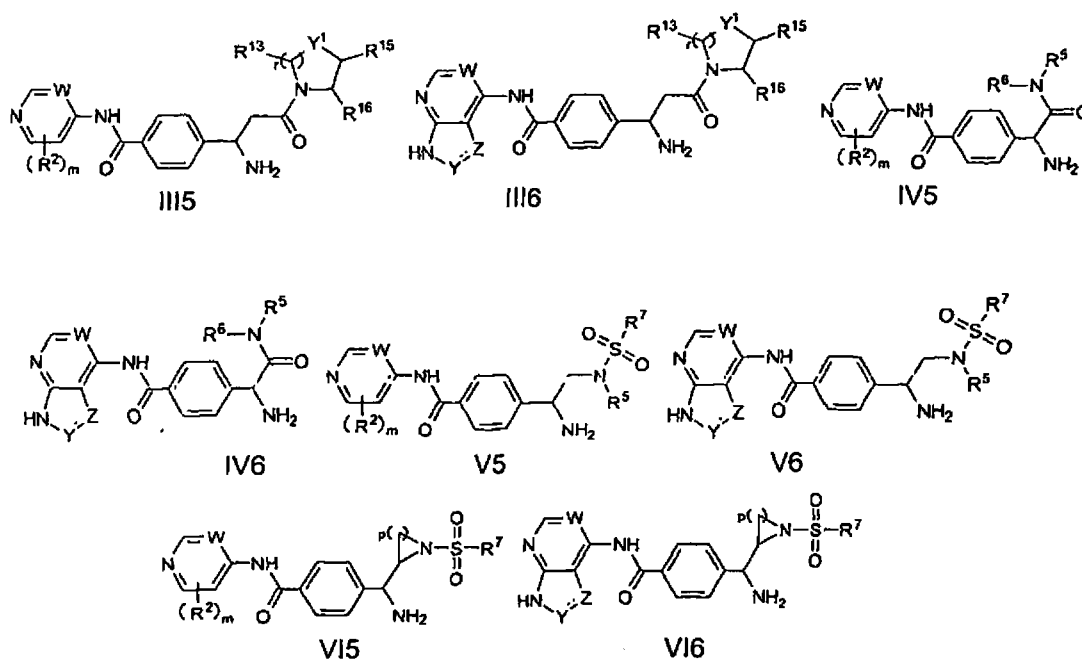
在另一个实施方案中,  $Ar^1$  是杂芳基,  $R^7$  选自任选取代的烷基、杂芳基、环烷基、杂环基、或芳基, 所述基团可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基, 其中所述取代基独立地是一个或多个烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基。在一个优选的实施方案中,  $Ar^1$  是吡啶-4-基。

在一个实施方案中, 本发明提供如上定义的化合物, 其中  $Ar^1$  是吡啶-4-基,  $Ar^2$  是亚苯基,  $R^5$  是氢,  $R^6$  选自苯甲基、2-苯基甲基、1-苯基乙基、2-苯基丙基、2(2-氟苯基)甲基、2(3-氟苯基)甲基、2(4-氟苯基)甲基、2(4-甲氧基苯基)甲基、2(2-氟苯基)甲基、2(3-氟苯基)甲基、2(4-氟苯基)甲基,  $R^7$  选自甲基、乙基、丙基、苯甲基、苯基、4-甲基苯基、1-苯基乙基、2-苯基丙基、2(2-氟苯基)甲基、2(3-氟苯基)甲基、2(4-氟苯基)甲基、2(4-甲氧基苯基)甲基、2(2-甲氧基苯基)甲基、2(2-氟苯基)甲基、2(3-氟苯基)甲基

和 2(4-氟苯基)甲基。

在一个实施方案中，本发明提供如上定义的化合物，其中  $Ar^1$  是吡啶-4-基， $Ar^2$  是亚苯基，其中  $R^5$  和  $R^6$  与其所连接的 N 一起形成任选取代的杂环基、或杂芳基，所述杂环基或杂芳基上可稠合有一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基，其中所述取代基独立地是一个或多个任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基。

根据本发明一个具体实施方案，所述化合物具有以下结构式之一：



其中，W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m 和 p 具有如上定义的同含义。

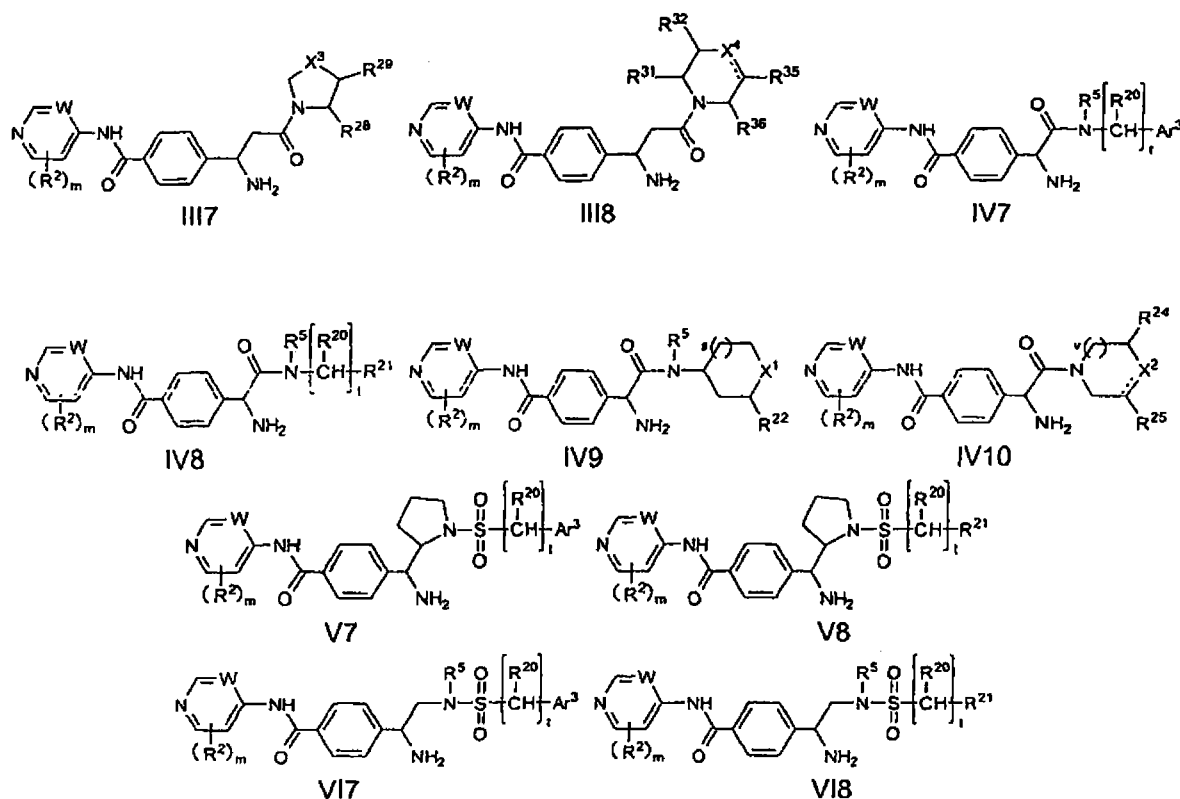
在一个实施方案中，本发明提供如上定义的化合物，其中  $R^5$  选自氢、烷基或环烷基，且其中 W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m 和 p 具有如上定义的同含义。

在一个实施方案中，本发明提供如上定义的化合物，其中  $R^6$  选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基磺酰基氨基烷基、羟基烷基、烷基氨基烷基、杂环基、杂环基烷基、烷基氨基，每个上述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：烷基、烷氧基、卤素、烷氧基、羟基、羟基烷基、芳基、杂芳基或杂环基，并且其中 W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、

m 和 p 具有如上定义的同含义。

在一个实施方案中，本发明提供如上定义的化合物，其中  $R^5$  和  $R^6$  与其所连接的 N 一起形成任选取代的杂环基或杂芳基，所述杂环基或杂芳基上可稠合一个或多个任选取代的芳基、环烷基、杂芳基、杂环基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；每个取代基任选地被一个或多个以下的基团所取代：烷基、芳基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、芳烷基、羟基、羟基烷基，并且其中 W、Y、Z、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、r、m 和 p 具有如上定义的同含义。

根据本发明的一个具体实施方案，所述化合物具有以下结构式之一：



其中，

t 是选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 的整数，

s 是选自 0 或 1 的整数，

v 是选自 0 或 1 的整数，



$R^5$  选自氢、烷基或环烷基，

$R^{20}$  选自氢或烷基，

$Ar^3$  选自芳基、杂芳基、环烷基、杂环基，每个基团任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素、烷氧基、烷基、羟基烷基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基，

$R^{21}$  选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、羟基、烷基氨基，

$R^{22}$  选自氢、烷基、芳基，

$X^1$  选自  $CHR^{23}$  或  $NR^{23}$ ，其中  $R^{23}$  选自氢、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基，每个基团任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代：烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、卤素、羟基、烷氧基，

或者其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  与其所连接的碳原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

$X^2$  选自  $O$ 、 $NR^{26}$  或  $C(R^{26})R^{27}$ ，其中  $R^{26}$  和  $R^{27}$  各自独立地是氢或选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羟基烷基、烷氧基、羟基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

其中  $R^{24}$  和  $R^{25}$  各自独立地选自氢或选自烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羟基烷基、烷氧基、羟基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中  $R^{24}$  和  $R^{26}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

$X^3$  选自  $O$ 、 $S$ 、 $NR^{30}$  或  $CHR^{30}$ ，其中  $R^{30}$  选自氢或选自以下的基团：烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个卤素、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、杂芳基所取代；

其中  $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地选自氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中  $R^{29}$  和  $R^{30}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

其中  $X^4$  选自 O、S、 $NR^{33}$ 、 $C(R^{33})R^{34}$ ，其中  $R^{33}$  和  $R^{34}$  各自独立地是氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个卤素、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、杂芳基所取代，

其中  $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地选自氢或选自烷基、羟基、芳基、杂芳基、羟基烷基、杂芳基羰基、芳烷基，每个基团任选地被一个或多个烷基、卤素、芳基、芳氧基、芳烷基、烷氧基所取代，

或者其中  $R^{31}$  和  $R^{32}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基；

或者其中  $R^{32}$  和  $R^{33}$  与其所连接的原子一起形成任选取代的芳基、杂环基或杂芳基，其中所述取代基独立地选自一个或多个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、环烷基、杂环基、氨基、酰胺基、氧代、硝基、羧基、氰基、卤代烷氧基、羟基、卤素、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基或烷基氨基，

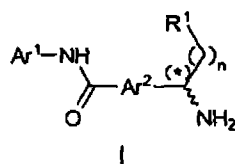
并且其中虚线代表任选的双键。

在一个实施方案中，本发明涉及上述任何的化合物，其中， $Ar^3$  选自苯基、联苯基、亚联苯基、5-或 6-四氢化萘基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-萘基、1-或 2-萘基、1-、2-或 3-茛基、1-、2-或 9-蒽基、1-、2-、3-、4-或 5-茈萘基 (acenaphtylenyl)、3-、4-或 5-茈萘基 (acenaphtenyl)、1-、2-、3-、4-或 10-菲基、1-或 2-并环戊二烯基 (pentalenyl)、1-、2-、3-或 4-芴基、4-或 5-茛满基、5-、6-、7-或 8-四氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-

二氢萘基、二苯并[a,d]环庚烯基、1-、2-、3-、4-或5-茚基、2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2-、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、3-、4-或5-异噁唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-异噻唑基、2-、4-或5-噻唑基、1,2,3-三唑-1-、-2-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-、-4-或-5-基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,5-噻二唑-3-或-4-基、1,3,4-噻二唑基、1-或5-四唑基、2-、3-或4-吡啶基、3-或4-哒嗪基、2-、4-、5-或6-嘧啶基、2-、3-、4-、5-、6-2H-噻喃基、2-、3-或4-4H-噻喃基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并呋喃基、1-、3-、4-或5-异苯并呋喃基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并噻吩基、1-、3-、4-或5-异苯并噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-或3-吡嗪基、1,4-噁嗪-2-或-3-基、1,4-二噁英-2-或-3-基、1,4-噻嗪-2-或-3-基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪-2-、-4-或-6-基、噻吩并[2,3-b]呋喃-2-、-3-、-4-或-5-基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并异噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-thianthrenyl、3-、4-或5-异苯并呋喃基、1-、2-、3-、4-或9-咕吨基、1-、2-、3-或4-吩噻嗪基、2-、3-吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-吡嗪基、2-、3-、4-或5-异吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡唑基、2-、6-、7-或8-嘌呤基、4-、5-或6-酞嗪基、2-、3-或4-naphthyridinyl、2-、5-或6-喹啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、1-、2-、3-或4-喹嗪基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-或9-卞唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-卞啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-或4-吡啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-(1,7)菲咯啉基、1-或2-吩嗪基、1-、2-、3-、4-或10-吩噻嗪基、3-或4-呋喃基、1-、2-、3-、4-或10-吩噻嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、哌啶基、氮杂环丁基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、琥珀酰亚胺基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、苯并吡喃基、异苯并二氢吡喃基、咕吨基、2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、4H-喹嗪基、4aH-卞唑基、2-氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、吡

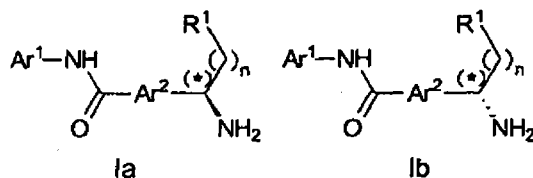
喃基、二氢-2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、氧杂环丁基 (oxetanyl)、硫杂环丁基 (thietanyl)、3-二氧杂戊环基、1,4-二氧杂环己烷基、2,5-二氧代咪唑烷基、2,2,4-哌啉酮基、2-氧代哌啉基、2-氧代吡咯烷基 (oxopyrrolodiny)、2-氧代氮杂革基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧杂戊环基、1,4-氧硫杂环己烷基 (oxathianyl)、1,4-二噻烷基、1,3,5-三噁烷基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H-1,5,2-二噻嗪基、2H-oxocinyl、1H-pyrroliziny、四氢-1,1-二氧代噻吩基、N-甲酰基哌嗪基、吗啉基，每个基团任选地被一个或多个选自以下的基团所取代：卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、羟基烷基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、或杂芳基烷基。

对本领域技术人员而言，很清楚式 I 或式 II 的化合物含有至少一个不对称中心，并因此可存在不同的立体异构体形式。此不对称中心在下图中以星号 (\*) 表示。

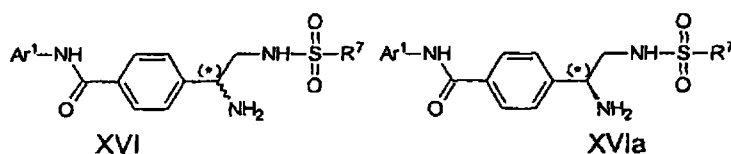


可存在于式 I 或式 II 的化合物中的每个不对称中心的绝对构型可通过立体化学描述符号 R 和 S 表示。当两个手性中心存在于所述化合物中时，例如以 R,R 构型存在时，第一个字母表示携带氨基的碳 (\*) 的构型。

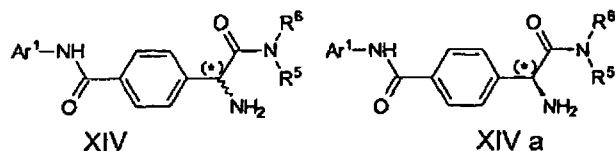
在一个具体实施方案中：对于式 I 或式 II 的化合物而言，当 Ar<sup>2</sup> 是亚苯基或亚萘基时，优选的构型具有式 Ia。当 Ar<sup>2</sup> 是亚噻吩基时，优选的构型具有式 Ib。



在一个具体实施方案中，对式 XVI 化合物而言，以星号 (\*) 标记的碳原子优选具有 S 构型，即式 XVIa 化合物。

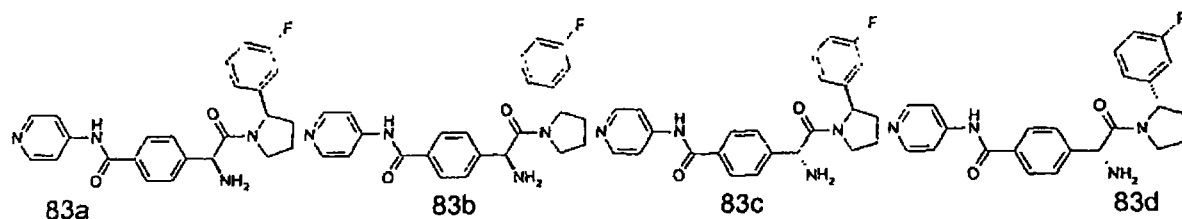


在一个具体实施方案中，对式 XIV 化合物而言，当  $R^5$  和/或  $R^6$  不含有任何手性中心时，标记有星号 (\*) 的碳原子优选具有 S 构型，即式 XIVa 化合物。

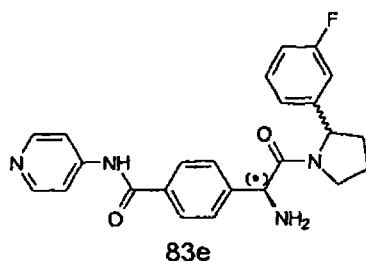


在式 XIV 化合物中，当  $R^5$  和/或  $R^6$  含有手性中心时，标记有星号 (\*) 的碳原子优选具有 S 构型。

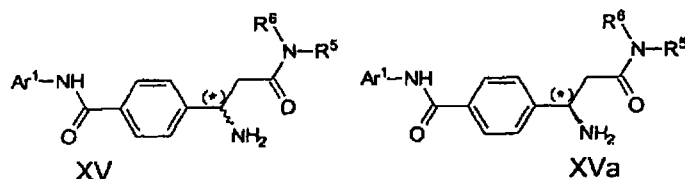
例如化合物 83，其可具有 4 种非对映异构体：83a 4-{(S)-1-氨基-2-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；83b 4-{(S)-1-氨基-2-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；83c 4-{(R)-1-氨基-2-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺；和 83d 4-{(R)-1-氨基-2-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。



标记有星号 (\*) 的碳原子 (化合物 83e) 优选具有 S 构型，即优选的化合物是化合物 83a 和 83b。

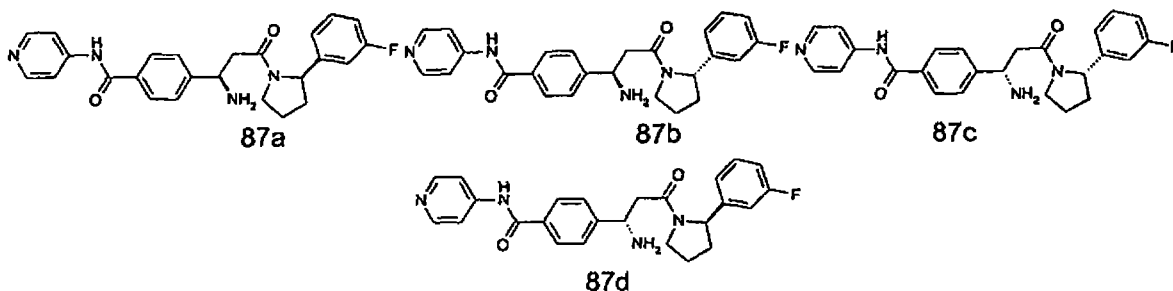


在一个具体实施方案中，对式 XV 化合物而言，当  $R^5$  和/或  $R^6$  不含有任何手性中心时，标记有星号 (\*) 的碳原子优选具有 R 构型，即式 XVa 化合物。

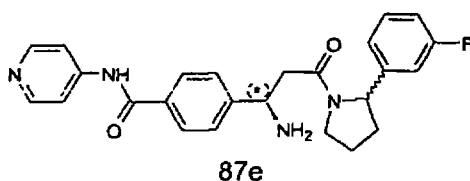


在式 XV 化合物中, 当  $R^5$  和/或  $R^6$  含有手性中心时, 标记有星号 (\*) 的碳原子优选具有 R 构型。

例如化合物 87, 其可具有 4 种非对映异构体: 87a 4-{(R)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 87b 4-{(R)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 87c 4-{(S)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺; 和 87d 4-{(S)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺。



标记有星号 (\*) 的碳原子 (化合物 83e) 优选具有 R 构型, 即优选的化合物是化合物 87a 和 87b。



本发明的化合物可处于药学和/或兽医可接受的盐的形式, 如通常在下面所描述的。合适的药学可接受的有机和/或无机酸的一些优选的但非限制性的实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸和柠檬酸、以及其他本身已知的药学上可接受酸 (对这些酸而言参考以下提及的现有技术)。

当本发明化合物包含酸性基团和碱性基团时, 本发明化合物也可形成内盐, 并且这样的化合物在本发明的范围内。当本发明化合物包含供氢的杂原子 (例如 NH) 时, 本发明也包括通过转移所述氢原子到分子内的碱性基团和/或原子上而形成的盐和/或异构体。

另外，关于本发明化合物的盐，尽管通常优选药学上可接受的盐，但应当指出本发明以其最广泛的含义也包括非药学上可接受的盐，其可例如用于分离和/或纯化本发明化合物。例如，与光学活性酸或碱形成的盐可用于形成可促进以上式 I 或式 II 化合物的光学活性异构体分离的非对映异构体盐。

本发明通常还包括式 I 或式 II 化合物的所有药学上可接受的潜药和前药，对其而言，通常参考下文引用的现有技术。

本文中使用的术语“前药”意为药学上可接受的衍生物如酯、酰胺和磷酸酯（盐），从而使由所述衍生物而得的体内生物转化产物为活性药物。因此，一般性描述了前药的 Goodman 和 Gilman 的参考文献(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, McGraw-Hill, Int Ed 1992, “Biotransformation of Drugs”, p 13-15)并入本文中。本发明化合物的前药可通过以一定方式修饰所述组分中存在的官能团而制备，所述方式使得所述修饰通过常规操作和体内作用而被切割，以得到母体组分。前药的典型实例描述于例如 WO 99/33795、WO 99/33815、WO 99/33793 和 WO 99/33792 中，其全部通过引用并入本文中。前药的特征在于生物利用度增加，并容易在体内代谢成活性抑制剂。本文中使用的术语“潜药”（“pre-drug”）意指任何将被修饰以形成药物种类的化合物，其中所述修饰可发生在身体内部或外部，以及在所述潜药到达药物被指定施用的身体部位之前或之后。

如上所述，本发明的一些化合物可包含一个或多个作为手性中心的不对称碳原子，所述手性中心可导致不同的光学形式（例如对映异构体或非对映异构体）。本发明包括所有可能构型的所有这些光学形式及其混合物。

更一般地，根据以上内容，本领域技术人员将清楚，本发明化合物可存在不同的异构体和/或互变异构体形式，包括但不限于几何异构体、构象异构体、E/Z 异构体、立体化学异构体（即对映异构体和非对映异构体）以及对应于相同取代基位于本发明化合物中所存在环上不同位置的异构体。所有这些可能的异构体、互变异构体及其混合物包含在本发明的范围内。

式 I 或式 II 化合物可按照以下实验部分描述，使用本领域技术人员熟悉的方法和化学进行制备。

以下这点也将是清楚的，即：当本发明所期望的化合物、和/或用于

其制备的起始原料、前体和/或中间体包含对在制备本发明化合物中所用反应条件敏感的官能团时（即在此条件下如果它们不被适当地保护，则将经历不期望的反应），其可在所述反应期间被一种或多种合适的保护基保护，所述保护基然后可在所述反应完成后和/或作为制备本发明化合物的后续或最终步骤而被适当地去除。本发明化合物的受保护形式包含在本发明的范围中。对于本领域技术人员而言，合适的保护基、以及插入它们和脱除它们的方法和条件将是清楚的，并一般地描述于有机化学标准手册中，比如 Greene 和 Wuts 的“Protective groups in organic synthesis”，3<sup>rd</sup> Edition, Wiley and Sons, 1999 中，其以其全部内容通过引用并入本文中。本领域技术人员也清楚，其中一个或多个官能团已被合适的官能团保护的本发明化合物可用作制备和/或合成本发明化合物的中间体，并且这形成了本发明进一步的方面。

通常，可从下文描述的含有胺或羧酸的中间体 1、2、3、4、5、6 或 7 制备本发明化合物，所述中间体可与互补性反应分子反应以形成所期望的化合物。这些中间体和互补性反应分子可商业购得或者可容易地被本领域技术人员制得。

本发明化合物可用于在体外或体内抑制激酶，优选在体外，用于调控这些激酶参与的生物学途径和/或过程；和/或用于预防和/或治疗其中涉及这些激酶、途径和/或过程的疾病或病症。

根据一个优选但非限制性的实施方案，本发明化合物可用于抑制（至少一种同工型的）ROCK；并且因此可用于作为 ROCK 抑制剂自身已知的任何目的。

在本发明中，特别优选的是上述一些式 I 或式 II 化合物，其在下面描述的 ROCK 抑制测定中，通过合适的测定，比如在以下实施例中使用的测定方法，以小于 100  $\mu\text{M}$ 、优选小于 50  $\mu\text{M}$ 、更优选小于 10  $\mu\text{M}$ 、优选小于 5  $\mu\text{M}$ 、甚至更优选小于 1  $\mu\text{M}$ 、优选小于 0.1  $\mu\text{M}$ 、并且尤其小于 10 nM、例如小于或等于 1 nM 的  $\text{IC}_{50}$  值抑制 ROCK。

本发明还涉及上述式 I 或式 II 化合物在（制备用于）抑制至少一种激酶，特别是用于抑制至少一种 ROCK 同工型，更特别是用于抑制 ROCK I 和/或 ROCK II 同工型（的组合）中的用途。本文中所用的术语“ROCK I”也可称为 ROK- $\beta$ 、p160ROCK、或 Rho-激酶  $\beta$ ，术语“ROCK II”也可称为 ROK- $\alpha$  或 Rho-激酶  $\alpha$ 。所述抑制可在体内和/或体外起作用，并且当在体内起作用时，其优选以如上定义的选择性方式起作用。



根据一个实施方案，本发明提供了一种治疗或减轻患者中 ROCK 介导的疾病或病况严重程度的方法，其包括将本发明化合物施用于所述患者的步骤。

本文中所述的术语“ROCK 介导的病况”或“疾病”意指在其中发挥作用的任何疾病或其他有害的病况。术语“ROCK 介导的病况”或“疾病”也意指那些通过使用 ROCK 抑制剂处理而缓解的疾病或病况。因此，本发明的另一个实施方案涉及治疗或减轻一种或多种已知 ROCK 在其中发挥作用的疾病的严重程度。

根据特别优选的实施方案，本发明化合物优选用于预防和/或治疗至少一种疾病或病症，优选其中涉及至少一种 ROCK 同工型。根据一个甚至更优选的实施方案，本发明化合物可用于预防和/或治疗至少一种其中涉及 ROCK I 或 ROCK II 的疾病或病症，比如炎症性疾病、慢性阻塞性膀胱病 (COBD) 和相关的勃起功能障碍以及与糖尿病相关的 ED。

特别地，本发明涉及根据本发明化合物在制备用于治疗或减轻选自以下疾病或病况的严重程度的药物中的用途：眼科疾病或病症（例如但不限于视网膜病、青光眼和退行性视网膜疾病比如黄斑变性和视网膜色素变性），肾脏疾病（例如但不限于肾功能不全），以及膀胱功能障碍（例如但不限于慢性阻塞性膀胱病），勃起功能障碍（例如但不限于膀胱病相关的勃起功能障碍以及糖尿病相关的勃起功能障碍），神经和 CNS（脑）疾病或病症（例如但不限于阿尔茨海默病、脑膜炎和惊厥），高血压，肺病（例如但不限于哮喘、纤维变性、肺炎、囊性纤维化和呼吸窘迫综合征），早产，癌症（例如但不限于脑癌（胶质瘤）、乳房癌、结肠癌、头颈癌、前列腺癌、肾癌、肺癌、肠癌、神经癌、皮肤癌、胰腺癌、肝癌、子宫癌、卵巢癌、脑癌、甲状腺癌；白血病，淋巴瘤和黑素瘤），心血管病和脉管（血管、动脉）疾病或病症（例如但不限于脑血管收缩、缺血、再灌注、肺血管收缩、急性中风、充血性心力衰竭、心血管缺血、心脏病、心脏重塑、缺氧外周循环病症、动脉粥样硬化、血栓形成、动脉瘤和出血）、血液病（例如但不限于败血症、嗜酸粒细胞增多症、内毒素血症），肌肉骨骼疾病（例如但不限于痉挛），炎症性疾病，感染，过敏和自身免疫疾病或病症，艾滋病，骨病（例如但不限于骨质疏松症），炎症性疾病，糖尿病（例如但不限于高血糖），肥胖症和胰腺病。

例如，本发明化合物可用于预防和/或治疗例如以下的疾病和病症：

心血管和血管疾病：包括但不限于急性中风、充血性心力衰竭、

心血管缺血、心脏病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、再狭窄、高血压、(肺)高血压、肺血管收缩、动脉硬化、血栓形成(包括深部血栓形成)和血小板相关疾病。

神经和 CNS 病症: 包括但不限于中风、多发性硬化、脑或脊髓损伤、炎性疾病和脱髓鞘疾病比如阿尔茨海默病、MS 和神经病理性疼痛。因此, 本发明化合物适用于在各种神经疾病中预防神经退化和刺激神经形成。

增殖性疾病: 比如癌症, 包括但不限于脑癌(胶质瘤)、乳房癌、结肠癌、肠癌、皮肤癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或甲状腺癌; 白血病; 肉瘤; 淋巴瘤; 以及黑素瘤。

炎性疾病: 包括但不限于接触性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

此外, 本发明化合物可用于预防和/或治疗比如以下的疾病和病症: 勃起功能障碍, 支气管哮喘, 骨质疏松症, 眼科疾病比如青光眼、黄斑变性和视网膜病, 肾脏疾病和艾滋病。

因此, 本发明涉及治疗或减轻选自以下疾病或病况的严重程度的方法: 心血管和血管疾病, 包括但不限于急性中风、充血性心力衰竭、心血管缺血、心脏病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、肺血管收缩、再狭窄、高血压、(肺)高血压、动脉硬化、血栓形成(包括深部血栓形成)、以及血小板相关疾病; 神经和 CNS 病症: 包括但不限于中风、多发性硬化、脊髓或脑损伤、脑或脊髓损伤, 炎性疾病和脱髓鞘疾病比如阿尔茨海默病、MS 和神经病理性疼痛; 增殖性疾病比如癌症, 包括但不限于脑癌(胶质瘤)、乳房癌、结肠癌、肠癌、皮肤癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或甲状腺癌, 白血病, 肉瘤, 淋巴瘤, 以及黑素瘤; 勃起功能障碍; 支气管哮喘; 骨质疏松; 眼科疾病比如青光眼、黄斑变性和视网膜病; 肾脏疾病; 艾滋病; 早产; 血管平滑肌细胞增殖; 心肌肥大, 恶性肿瘤(malignoma); 缺血/再灌注引起的损伤; 内皮功能障碍, 克罗恩病和结肠炎; 轴突长出, 雷诺病, 良性前列腺增生, 以及动脉粥样硬化, 其中所述方法包括给有此需要的患者施用根据本发明的化合物或组合物。

对于药学应用, 本发明化合物可作为游离的酸或碱使用, 和/或以药学可接受的酸加成和/或碱加成盐的形式(例如用无毒的有机或无机酸或碱获得的)、以水合物、溶剂化物和/或复合物的形式、和/或以前药

或潜药（比如酯）的形式使用。除非另外指出，本文中所述的术语“溶剂化物”包括可由本发明化合物与合适的无机溶剂（例如水合物）或有机溶剂形成的任何组合，例如但不限于醇、酮、酯等。这些盐、水合物、溶剂化物等及其制备对本领域技术人员而言将是清楚的，这些盐、水合物、溶剂化物等的参考文献例如描述于 US-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 和 US-A-6,372,733 中。

本发明化合物的药理学可接受盐，即以水溶性、油溶性或可分散的产品形式，包括常规的无毒的盐或季铵盐，这些盐例如由无机或有机酸或碱形成。这些酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羧萘酸、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐，碱金属盐比如钠和钾盐，碱土金属盐比如钙和镁盐，与有机碱的盐比如二环己基铵盐、N-甲基-D-葡萄糖胺，以及与氨基酸比如精氨酸、赖氨酸等成的盐。此外，碱性含氮基团可用比如以下化合物进行季铵化：低级烷基卤化物（比如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物），硫酸二烷基酯比如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、以及硫酸二戊酯，长链卤化物比如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物，芳烷基卤化物比如苄基和苯乙基溴化物等。其它药理学上可接受盐包括硫酸盐、乙醇盐（ethanolate）和硫酸盐。

通常，对于药物应用，本发明化合物可被配制为含有至少一种本发明化合物和至少一种药理学上可接受载体、稀释剂或赋形剂和/或佐剂、以及任选地一种或多种其它药物活性化合物的药物制剂。

通过非限定性实例的方式，这样的制剂可以是适于口服施用、适于胃肠外使用（比如通过静脉内、肌肉内或皮下注射或静脉内输注）、适于局部施用（包括眼内）、适于通过吸入施用、通过皮肤贴片、通过植入剂、通过栓剂等的形式。这些合适的施用形式—其可以是固体、半固体或液体，取决于施用方式—以及用于其制备的方法和载体、稀释剂和赋形剂对于本领域技术人员而言将是清楚的；再次参考例如 US-A-6,372,778、

US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 和 US-A-6,372,733 以及标准手册，比如最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences。

这些制剂的一些优选但非限定性的实例包括片剂、丸剂、粉末、锭剂、小袋剂 (sachet)、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳液剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、滴眼剂、用于作为推注和/或持续施用的无菌注射溶液和无菌包装粉末 (其通常在使用前再配制)，其可与本身适合这些制剂的载体、赋形剂和稀释剂配制，比如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素、(无菌)水、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁、食用油、植物油和矿物油或其合适的混合物。所述制剂可任选地包含其它药物活性物质 (其可以导致或不导致与本发明化合物的协同作用) 和通常用于药物制剂中的其它物质，比如润滑剂、润湿剂、乳化剂和助悬剂、分散剂、崩解剂、增容剂、填充剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、流动调节剂 (flow regulator)、释放剂 (release agent) 等。所述组合物也可配制为用于提供其中包含的一种或多种活性化合物的快速释放、持续释放或延迟释放，例如使用脂质体或基于天然凝胶或合成聚合物的亲水性聚合物基质。为提高根据本发明的药物组合物的化合物的溶解度和/或稳定性，可以有利地使用  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精或其衍生物。此外，共溶剂比如醇可改善所述化合物的溶解度和/或稳定性。在水性组合物的制备中，加入本发明化合物的盐可能更合适，这归因于其增加的水溶解度。

合适的环糊精是  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精 (CD) 或其醚和混合醚，其中所述环糊精的脱水葡萄糖单元的一个或多个羟基被烷基尤其是甲基、乙基或异丙基所取代，例如，随机甲基化的  $\beta$ -CD；羟烷基，尤其是羟乙基、羟丙基或羟丁基；羧基烷基，尤其是羧甲基或羧乙基；烷基羰基，尤其是乙酰基；烷氧基羰基烷基或羧基烷氧基烷基，尤其是羧基甲氧基丙基或羧基乙氧基丙基；烷基羰基氧基烷基，尤其是 2-乙酰氧基丙基。特别值得一提的配位剂和/或增溶剂是  $\beta$ -CD、随机甲基化的  $\beta$ -CD、2,6-二甲基- $\beta$ -CD、2-羟乙基- $\beta$ -CD、2-羟乙基- $\gamma$ -CD、2-羟丙基- $\gamma$ -CD 和 (2-羧基甲氧基) 丙基- $\beta$ -CD，特别是 2-羟丙基- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD)。术语混合醚指环糊精衍生物，其中至少两个环糊精羟基被不同的基团例如羟丙基和羟乙基所醚化。一个令人感兴趣的联合配制所述化合物与环糊精或其衍生物的方法已描述于 EP-A-721,331 中。虽然其中描述的制剂是与抗真菌活性成分在一起，但它们对于配制所述化合物而言是同样令人感兴趣的。也可通过加入药学上可

接受的甜味剂和/或调味剂使得所述制剂更适口。特别地，本发明包括药物组合物，所述药物组合物包含有效量的本发明化合物与药学上可接受的环糊精。本发明还包括由根据本发明的化合物和环糊精组成的环糊精复合物。

特别要提到的是所述组合物、制剂（以及用于其中的载体、赋形剂、稀释剂等）、施用途径等，其自身已针对类似的吡啶甲酰胺类化合物而被知晓，比如在 US-A-4,997,834 和 EP-A-0 370 498 中描述的那些。

对于治疗疼痛，可局部或全身使用本发明化合物。对于局部施用而言，所述化合物可有利地以喷雾剂、软膏或透皮贴片的形式或以其他适用于局部、透皮和/或皮内施用的形式使用；对于全身施用而言，可有利地口服施用本发明化合物。

对于眼科应用而言，常使用生理盐水溶液、凝胶或赋形剂作为主要载体来制备溶液、凝胶、片剂等。应优选使用合适的缓冲体系在舒适的 pH 下制备眼科制剂。

更具体地，可以药物制剂的形式配制所述组合物，所述药物制剂包含治疗有效量的颗粒，所述颗粒由本发明化合物和一种或多种药学可接受的水溶性聚合物的固体分散体组成。

术语“固体分散体”定义了一种处于固态（相对于液态或气态）的包含至少两种组分的系统，其中一种组分或多或少均匀地遍及另一种或其他的组分中。当所述组合物的分散系统使得该系统完全是化学和物理均一或均匀的或者由热力学定义的一相组成，这样的固体分散体被成为“固体溶液”。固体溶液是优选的物理系统，因为其中的组分对于其所施用的生物体而言通常是容易地生物可利用的。术语“固体分散体”也包括不如固体溶液完全均匀的分散系统。这种分散体不完全是化学和物理均匀的或者包含不止一相。

水溶性聚合物是便利的聚合物，当其溶于 20℃ 的 2% 水溶液中时，其具有 1 至 100 mPa.s 的表观粘度。优选的水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素或 HPMC。具有约 0.8 到约 2.5 的甲氧基取代度和约 0.05 到约 3.0 的羟丙基摩尔取代度的 HPMC 通常是水溶性的。甲氧基取代度指纤维素分子的每个脱水葡萄糖单元中存在的甲基醚基团的平均数目。羟丙基摩尔取代度指已经与纤维素分子的每个脱水葡萄糖单元反应的环氧丙烷的平均摩尔数。

另外，可方便地将所述化合物配制成纳米颗粒形式，所述纳米颗粒具有以足够保持有效平均粒径小于 1000 nm 的量吸附在其表面上的表面改性剂。合适的表面改性剂可优选地选自已知的有机和无机药物赋形剂。这些赋形剂包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子和阴离子表面活性剂。

另一个令人感兴趣的配制本发明化合物的方法涉及药物组合物，通过所述药物组合物，所述化合物被掺入亲水性聚合物中，并将此混合物作为包衣膜施加到很多小珠 (bead) 上，从而得到具有良好生物利用度的组合物，所述组合物可方便地制造且其适于制备用于口服施用的药物剂型。所述小珠包含 (a) 中心的圆形或球形核心，(b) 亲水性聚合物和抗逆转录病毒剂的包衣膜，以及 (c) 密封包衣聚合物层。适于用作小珠核心的材料是多种多样的，只要所述材料是药学上可接受的并具有合适的尺寸和硬度。这些材料的实例是聚合物、无机物、有机物、和糖类及其衍生物。

所述制剂可通过本身已知的方式制备，其通常涉及将至少一种根据本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的载体、以及(如果需要)与其它的药物活性化合物一起混合，必要时在无菌条件下进行。再次参考 US-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 和 US-A-6,372,733，以及以上提及的其它现有技术、和标准手册，比如最新版本 Remington's Pharmaceutical Sciences。

本发明的药物制剂优选地处于单位剂型中，并可被适当地包装，例如在盒、泡罩、小管、瓶、小袋、安瓿或任何其他合适的单剂量或多剂量的支持物或容器(其可适当地贴上标签)中；任选地具有一份或多份包含产品信息和/或使用说明的单页。通常，这些单位剂量将包含 1 至 1000 mg、通常在 5 至 500 mg 的至少一种本发明化合物，例如约 10、25、50、100、200、300 或 400 mg 每单位剂量。

可通过各种途径施用所述化合物，这些途径包括口服、直肠、眼内、透皮、皮下、静脉内、肌肉内或鼻内途径，主要取决于所使用的具体制剂和待治疗或预防的病况，且口服和静脉内施用通常是优选的。所述至少一种本发明化合物将通常以“有效量”施用，该术语意指上述式 I 或式 II 化合物的任何量，通过合适的施用，这种量足以在其所施用个体中达到所期望的治疗或预防效果。通常，取决于待预防或治疗的病况和施途径，这样的有效量将通常为 0.01 至 1000 mg 每千克患者体重每日，更经常为 0.1

至 500 mg，比如 1 至 250 mg，例如约 5、10、20、50、100、150、200 或 250 mg 每千克患者体重每日，其可作为单个日剂量、分成一个或多个日剂量、或基本上连续施用（例如使用滴注）。待施用的量、施用途径和进一步的治疗方案可由治疗的临床医生确定，这取决于多种因素比如患者的年龄、性别和一般状况以及待治疗疾病/症状的性质和严重程度。再次参考 US-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 和 US-A-6,372,733，以及以上提及的其它现有技术，和标准手册，比如最新版本 Remington's Pharmaceutical Sciences。

因此，在另一方面，本发明涉及一种组合物，特别是用于药物用途的组合物，所述组合物包含至少一种本发明化合物（即使用线虫或本文中所述的方法已鉴定、发现和/或开发的化合物）和至少一种合适的载体（即适合药物用途的载体）。本发明还涉及本发明化合物在制备这样的组合物中的用途。

与本发明的方法一致，所述药物组合物可以在治疗期间于不同时间分开施用或者以分离的或单个联合形式同时施用。因此，应将本发明理解为包括同时或交替治疗的所有这样的方案，并将对术语“施用”做出相应的解释。

对于口服施用形式而言，本发明的组合物可与合适的添加剂比如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法被制成合适的施用形式，比如片剂、包衣片、硬胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。合适的惰性载体的实例是阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖、或淀粉，特别是玉米淀粉。在此情况下，所述制剂既可作为干颗粒，也可作为湿颗粒进行制备。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油，比如红花油或鳕鱼肝油。合适的用于水溶液或醇溶液的溶剂是水、乙醇、糖溶液，或其混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可作为用于其它施用形式的其它辅料使用。作为立即释放片，这些组合物可包含微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增量剂（extender）、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

当通过鼻喷雾剂或吸入剂施用时，这些组合物可根据药物配制领域众所周知的技术制备，并可使用本领域已知的苯醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物、和/或其它增溶剂或分散剂制备成盐水溶液。用于以气雾剂或喷雾剂形式施用的合适的药物剂型是例如本发明化合物或其生理可接受盐在药学可接受的溶剂（比如

乙醇或水、或这些溶剂的混合物)中的溶液、混悬液或乳液。如果需要,所述制剂也可额外包含其它的药用辅料比如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及抛射剂。

对于皮下或静脉内施用而言,将本发明化合物以及如果需要与常规物质比如增溶剂、乳化剂或其它辅料一起制成溶液、混悬液或乳液。本发明化合物也可被冷冻干燥并且所得的冻干物可用于制备例如注射制剂或输注制剂。合适的溶剂是例如水、生理盐水溶液或醇例如乙醇、丙醇、甘油、此外还有糖溶液比如葡萄糖或甘露醇溶液、或所述各种溶剂的替代性混合物。可以根据已知技术,使用合适的无毒、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂比如甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer's 溶液或等渗氯化钠溶液、或合适的分散剂或润湿剂和助悬剂比如无菌温和的不挥发油(包括合成甘油单酯或甘油二酯)、以及脂肪酸(包括油酸)配制所述可注射的溶液或混悬液。

当以栓剂形式经直肠施用时,这些制剂可通过混合本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂(比如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇)而制备,所述制剂在常温下为固体,但在直肠腔内时则液化和/或溶解以释放药物。

所述组合物在兽医领域是有价值的,对于本发明的目的,其不仅包括预防和/或治疗动物中的疾病,而且-对于经济上重要的动物比如牛、猪、绵羊、鸡、鱼等而言,还促进动物生长和/或增加动物重量和/或提高从所述动物获得的肉或其它产品的数量和/或质量。因此,在另一方面,本发明涉及用于兽医用途的组合物,所述组合物包含至少一种本发明化合物(例如使用线虫或本文所述方法鉴定、发现和/或开发的化合物)和至少一种合适的载体(即适合兽医用途的载体)。本发明还涉及本发明化合物在制备这种组合物中的用途。

现将通过以下合成和生物学实施例举例说明本发明,所述实施例不以任何方式限制本发明的范围。

## 实施例

### 实施例 1

除非另外指出,通过液相色谱/质谱法(LC/MS)确认化合物的纯度,方法如下:

- HPLC 系统: Waters 2690, 带有光电二极管阵列检测器 Waters 996;



柱: C18; 梯度: 在 3 分钟内由溶剂 A (H<sub>2</sub>O/甲酸 26.5 mM) 0% 至溶剂 B (CH<sub>3</sub>CN/甲酸 17 mM) 80%。流速: 2.75 ml/min。

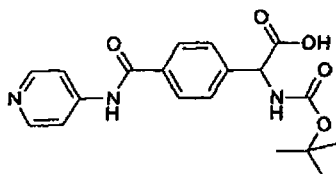
- 质谱仪: Micromass Platform LC. 离子化: 电喷雾 (极性: 负性和正性)

在 Varian Mercury 300 MHz NMR 上使用指定溶剂作为内标物测定 NMR 谱。在 Büchi B-540 上测定熔点且不进行校正。所有使用的试剂由商业购得或通过本身已知的方式制备得到。

使用以下中间体和一般方法制备本文中描述的化合物。

中间体:

中间体 1: 叔丁氧基羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙酸



将氨基-(4-溴-苯基)-乙酸(3g)悬于浓 HCl (10 ml) 和 MeOH (10 ml) 的混合物中。在室温(RT)下搅拌反应混合物 2 天。滤出白色沉淀并干燥。得到作为白色粉末的氨基-(4-溴-苯基)-乙酸甲酯(产率 49%)。

将氨基-(4-溴-苯基)-乙酸甲酯(1.8 g) 悬于丙酮(15 ml) 中。加入 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 ml), 随后再加入 BOC<sub>2</sub>O (1.1 当量)。将所述混合物在室温下搅拌 4 天。滤出沉淀。从乙酸乙酯中重结晶出(4-溴-苯基)-叔丁氧基羰基氨基-乙酸甲酯 (无色固体, 产率 38%)。

将(4-溴-苯基)-叔丁氧基羰基氨基-乙酸甲酯(3.45 g) 溶于 THF (52 ml) 和水(8 ml)中。加入乙酸钾(1 当量)、1,3-双-二苯基膦基丙烷(0.02 当量)和 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.04 当量)。将所述混合物在 50 个大气压的一氧化碳 (carbon monoxide) 下于 150 °C 搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤并以 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压下除去溶剂。通过快速色谱 (DCM/MeOH: 95/5, 并含 0.5% HCOOH) 纯化残留物, 得到作为浅黄色粉末的 4-(叔丁氧基羰基氨基-甲氧基羰基-甲基)-苯甲酸 (产率 57%)。

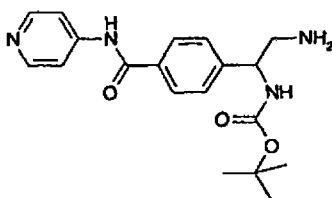
将 4-(叔丁氧基羰基氨基-甲氧基羰基-甲基)-苯甲酸(1.75 g)溶于 DMF (10 ml)中。加入二异丙基乙胺(5 当量)、HOBt (1 当量) 和 TBTU (1.3 当量)。将所述混合物在室温下搅拌 30 分钟并加入 4-氨基吡啶 (1 当量)。将所述混合物在室温下搅拌 2 天。减压下除去溶剂。将残留物置于 DCM

(100 ml)中, 并以 1 N 碳酸氢钠萃取(3 x 100 ml)。以  $MgSO_4$  干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。通过快速色谱 (DCM/MeOH: 99/1 至 95/5) 纯化残留物, 得到作为黄色粉末的叔丁氧基羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙酸甲酯 (产率 56%)。

向叔丁氧基羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙酸甲酯 (712 mg) 在水/丙酮 (10 ml): 9/1 的溶液中加入氢氧化锂 (1.2 当量)。将所述混合物在室温下搅拌。18 小时后, 再加入 1.2 当量的氢氧化锂。24 小时 (全部反应时间) 后反应完成。使用 1N HCl 将混合物中和至 pH=7。以乙酸乙酯(3 x 30 ml) 萃取水层。以  $MgSO_4$  干燥合并的有机层, 过滤并在减压下除去溶剂, 得到作为黄色粉末的叔丁氧基羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙酸 (产率 56%)。

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.39 ppm (s, 9H); 5.20 ppm (d, 1H, J = 8.0 Hz); 7.56 ppm (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.77 ppm (d, 2H, J = 6.3 Hz); 7.92 ppm (d, 2H, J = 8.3 Hz); 8.47 ppm (d, 2H, J = 6.3 Hz); 10.60 ppm (s, 1H).

**中间体 2: [2-氨基-1-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯**



向 2-氨基-1-(4-溴-苯基)乙-1-酮盐酸盐(10 g)在无水 THF (200 ml)中的溶液中加入 DIEA (1 当量)和氯甲酸苄酯(1.1 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压下浓缩溶液。在 DCM (400 ml) 和水 (175 ml)之间分离所得的白色固体。以  $MgSO_4$  干燥有机相, 过滤并蒸发。干燥残留物以得到作为白色粉末的[2-(4-溴-苯基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸苄酯(产率 84%)。

将[2-(4-溴-苯基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸苄酯(6.8 g)溶于 THF (52 ml) 和水(8 ml) 中。加入乙酸钾 (1 当量)、1,3-双-二苯基膦基丙烷(0.02 当量)和  $Pd(OAc)_2$  (0.04 当量)。将所述混合物在 50 个大气压的一氧化碳(carbon monoxide)下于 150°C 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤。减压下除去溶剂。将残留物溶于 EtOAc 中并以 0.1N HCl 萃取。以  $MgSO_4$  干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。干燥残留物以得到作为橙色粉末的 4-(2-苄氧基羰基氨基-乙酰基)-苯甲酸 (产率 94%)。

向 4-(2-苄氧基羰基氨基-乙酰基)-苯甲酸 (2.6 g) 在 DCM (0.25 M)

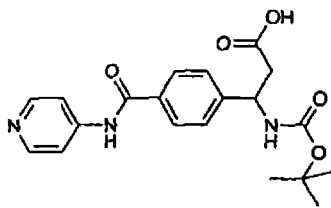
中的溶液中加入草酰氯 (2.5 当量) 和数滴 DMF。将所述溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后蒸发得到 4-(2-苄氧基羰基氨基-乙酰基)-苯甲酰氯。将所述 4-氨基吡啶 (0.78 g, 1 当量) 溶于乙腈 (0.25 M) 中并加入 DIEA (3 当量)。将溶液冷却至 0°C (在冰浴中)。然后滴加在最少量的乙腈中的 4-(2-苄氧基羰基氨基-乙酰基)-苯甲酰氯 (在氮气下)。滴加后, 移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发溶剂, 将残留物溶于 DCM 中并以 1N NaOH 萃取。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。通过快速色谱 (DCM/MeOH 97/3 到 95/5) 纯化残留物以得到作为白色粉末的 {2-氧代-2-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯 (产率 37%)。

将 {2-氧代-2-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯 (1.3 g) 溶于 EtOH (0.25 M) 中。加入 DIEA (5 当量) 和盐酸羟胺 (5 当量)。将反应混合物在 60°C 下搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。减压下浓缩溶剂, 然后向残留物中加入水。通过过滤收集并干燥 {2-羟基亚氨基-2-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯 (浅黄色粉末, 产率 59%)。

将所述脞溶于乙酸 (0.25 M) 中, 然后加入锌粉 (10 当量)。将反应在室温下搅拌 3 小时。过滤除去锌并以水洗。蒸发滤液, 将所得白色固体溶于水。调节 pH 至 14 (用 NaOH) 并以 EtOAc 萃取水相。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。干燥残留物以得到作为白色粉末的 {2-氨基-2-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯。将所述胺 (1.2 g) 溶于乙腈 (0.25 M) 中, 然后加入 DIEA (3 当量) 和 (BOC)<sub>2</sub>O (1.1 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后蒸发。将残留物溶于 EtOAc 中并以 1N NaHCO<sub>3</sub> 萃取。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。通过快速色谱 (环己烷/EtOAc, 20/80 10/90 和 0/100) 纯化残留物以得到 {2-苄基氧基羰基氨基-1-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (产率 60%)。

向 {2-苄基氧基羰基氨基-1-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (0.5 g) 在 EtOH/水 (1/1) 中的溶液中加入乙酸 (2 当量) 和 Pd (10%, 500 mg)。将反应混合物在室温下在氢气下 (2 个大气压) 搅拌 1 小时。滤除 Pd。用 1N NaOH 中和滤液, 然后蒸发。将残留物溶于水中。将 pH 调节至 14 (以 NaOH), 并以 EtOAc 萃取水相。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并在减压下除去溶剂。将残留物干燥以得到作为白色粉末的标题化合物 (产率 47%)。

中间体 3: 3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸



将 4-(1-氨基-2-羧基-乙基)-苯甲酸甲酯 (2.465 g) 悬于 100 ml 丙酮/1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9/1) 混合物中。加入 BOC<sub>2</sub>O (1.1 当量), 将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。再加入 2 当量的 BOC<sub>2</sub>O, 并将反应混合物搅拌 2 小时。减压下除去丙酮。残留物用 1M HCl 酸化 (pH=2)。滤出沉淀并以水洗涤以得到作为白色粉末的 4-(1-叔丁氧基羰基氨基-2-羧基-乙基)-苯甲酸甲酯 (产率 88%)。

将 4-(1-叔丁氧基羰基氨基-2-羧基-乙基)-苯甲酸甲酯 (2.845 g) 悬于 DMF (60 ml) 中。加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26 当量)、苄基-三乙基氯化铵(BTEAC, 1 当量)和叔丁基溴 (48 当量)。反应混合物在 55°C 下搅拌 5 小时, 随后加入 10 当量叔丁基溴。将反应混合物再搅拌 2 小时然后在减压下浓缩。将溶液浓缩并加入水。以乙酸乙酯萃取溶液。以 0.05 M NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机层, 以 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在减压下蒸发。通过快速色谱 (环己烷/EtOAc: 100/0 到 80/20) 纯化残留物以得到作为黄色粉末的 4-(2-叔丁氧基羰基-1-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸甲酯 (产率 67%)。

向 4-(2-叔丁氧基羰基-1-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸甲酯 (2.13 g) 在甲醇 (0.25 M) 中的溶液中加入 1M LiOH (5.6 ml)。将反应混合物在 35°C 搅拌 6 小时。再加入 0.5 当量 LiOH, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发反应混合物。将残留物转移至水中。将溶液以 1M HCl 酸化 (pH=2) 并以乙酸乙酯萃取。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层并蒸发。通过快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯: 80/20 到 60/40) 纯化残留物以得到作为白色粉末的 4-(2-叔丁氧基羰基-1-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸 (44% 产率)。

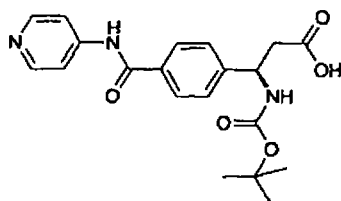
向 4-(2-叔丁氧基羰基-1-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸在 DMF (0.25 M) 中的溶液中加入 DIEA (5 当量)和 TBTU/HOBt (1 当量/ 0.2 当量) 0.4M 在 DMF 中的溶液。搅拌 4 分钟后, 加入所述 4-氨基吡啶 (1 当量), 反应混合物搅拌 1 小时, 随后再加入 1 当量的 DIEA 和 TBTU。在总共搅拌 3 小时后, 完成反应。在减压下将反应混合物浓缩。将残留物转移至乙酸乙酯中, 并以 1M NaHCO<sub>3</sub> 洗, 然后以盐水洗。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并蒸发。通过快速色谱 (AcOEt/环己烷 1/4 到 4/1) 纯化残留物以得到作为浅橙色粉末的 3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-

苯基]-丙酸叔丁酯 (产率 95%)。

向 3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸叔丁酯 (2.25 g) 在 THF (0.25 M) 中的溶液中加入 1 M LiOH (3 当量)。将反应混合物在 30℃ 下搅拌 20。将溶液在减压下浓缩, 然后以 1 M HCl 酸化 (pH = 5)。以乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取溶液。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 过滤并蒸发。通过快速色谱 (AcOEt / MeOH: 1/0 到 0/1) 纯化残留物以得到作为白色粉末的 3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸 (产率 58%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33 ppm (s, 9H); 2.57-2.75 ppm (m, 2H); 4.93 ppm (m, 1H); 7.46 ppm (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.52 ppm (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.80 ppm (d, 2H, J = 6.5 Hz); 7.89 ppm (d, 2H, J = 8.2 Hz); 8.47 ppm (d, 2H, J = 6.5 Hz); 10.62 ppm (s, 1H).

中间体 4: (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸



向 (R)-3-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸 (5.3 g) 在 DCM (100 ml) 中的溶液中加入 TBTU (1 当量) 和 HOBT (1 当量)。然后将混合物冷却至 0℃, 滴加 DIEA (1.2 当量)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。然后加入甲醇 (20 ml), 将溶液在室温下搅拌 12 小时。蒸发溶剂, 加入 DCM (100 ml), 并以 1M NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 ml)、20% KHSO<sub>4</sub> (2 × 100 ml) 和盐水 (2 × 100 ml) 洗涤溶液。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层并蒸发, 得到 (R)-3-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (产率 99%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34 ppm (s, 9H); 2.70 ppm (m, 2H); 3.53 ppm (s, 3H); 4.85 ppm (m, 1H); 7.24 ppm (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.49 ppm (m, 3H).

向 (R)-3-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (5.2 g) 在 THF (65 ml) 和水 (10 ml) 的混合物中的溶液中连续加入乙酸钾 (1 当量)、乙酸钡 (0.04 当量) 和 DPPP (0.02 当量)。将反应混合物在 150℃ 下在 50 个大气压的一氧化碳下搅拌 3 小时。将反应混合物在室温下冷却, 然后过滤。将滤液蒸发。通过快速色谱在硅胶上 (DCM / MeOH, 100/0 到 95/5) 纯化残留物。得到作为白色粉末的 4-((R)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-甲氧基羰基-

乙基)-苯甲酸 (产率 53%)。

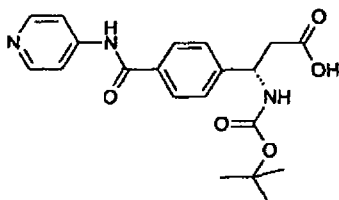
向 4-((R)-1-叔丁氧基羰基氨基-2-甲氧基羰基-乙基)-苯甲酸 (2.4 g) 在 DMF (25 ml) 中的溶液中加入 TBTU (1.3 当量)、HOBt (0.2 当量) 和 DIEA (3 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后加入 4-氨基吡啶 (1 当量)。将溶液在室温下搅拌 3 小时。蒸发 DMF, 向残留物中加入水。将产物以 EtOAc 萃取 (150 ml)。以盐水 (100 ml) 洗涤有机层, 以  $MgSO_4$  干燥并蒸发。通过快速色谱在硅胶上 (EtOAc) 纯化残留物, 得到作为白色粉末的 (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸甲酯 (产率 67%)。

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.34 ppm (s, 9H); 2.75 ppm (m, 2H); 3.55 ppm (s, 3H); 4.97 ppm (m, 1H); 7.46 ppm (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz); 7.58 ppm (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz); 7.76 ppm (d, 2H,  $J = 5.1$  Hz); 7.88 ppm (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz); 8.46 ppm (d, 2H,  $J = 5.1$  Hz); 10.55 ppm (s, 1H).

向 (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸甲酯 (1.9 g) 在 1,4-二氧六环 (35 ml) 中的悬液中加入 1 N LiOH (1.1 当量的 LiOH)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时并在  $4^\circ C$  下过夜。通过加入 1N HCl (4.5 ml) 调节 pH 至 7。将溶液冷冻干燥而没有进一步处理 (标题产物与盐形成混合物, 所述盐可在接下来的步骤中被除去)。得到作为白色粉末的标题化合物 (产率未确定)。

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.34 ppm (s, 9H); 2.62 ppm (m, 2H); 4.91 ppm (m, 1H); 7.45 ppm (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz); 7.58 ppm (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz); 7.76 ppm (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz); 7.88 ppm (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz); 8.45 ppm (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz); 10.55 ppm (s, 1H).

中间体 5: (S)-3-叔丁氧基羰基氨基-3-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-丙酸

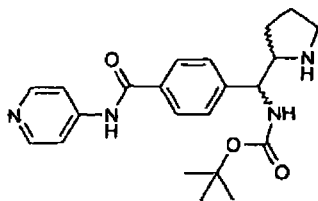


根据针对中间体 4 所述的实验方案, 从 (S)-3-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸起始制备标题化合物。

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.34 ppm (s, 9H); 2.62 ppm (m, 2H); 4.91 ppm (m, 1H); 7.45 ppm (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz); 7.58 ppm (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz); 7.76 ppm (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz); 7.88 ppm (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz); 8.45 ppm (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz); 10.55 ppm (s, 1H).

中间体 6: {[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-吡啶-2-基-甲基}氨基甲酸叔

## 丁酯



向 Z-L-脯氨酸 (10 g, 1.2 当量) 在 DCM/DMF (15/1 ml) 的溶液中加入草酰氯 (1.8 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后蒸发溶剂以得到 Z-L-脯氨酸酰氯, 其不经进一步纯化而使用。

将 4-碘苯甲酸甲酯 (1 当量) 在无水 THF (40 ml) 中的溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加异丙基氯化镁, 然后通过加入 THF (15 ml) 溶解全部沉淀, 并将反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟。加入  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  在无水 THF (1 摩尔/升, 33.6 ml) 中的溶液并将反应混合物再搅拌 15 分钟。滴加新制备的 Z-L-脯氨酸酰氯在 THF 中的溶液 (40 ml), 将反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 5 分钟, 然后搅拌 55 分钟, 同时允许达到室温。加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液。然后以乙酸乙酯萃取反应混合物 ( $\times 3$ )。以氨水溶液洗合并的有机层, 然后以水洗, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发。通过快速色谱在硅胶上将残留物纯化 (DCM/戊烷 1/1 至 2/3) 以得到作为油的 2-(4-甲氧基羰基-苯甲酰基)-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (产率 57%)。

向所述酯在 MeOH (0.25 M) 中的溶液中加入 1M LiOH (1.1 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时。蒸发溶剂, 以 1M HCl 将反应混合物酸化, 然后以乙酸乙酯萃取 ( $\times 3$ )。以水洗涤合并的有机层, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发以得到作为白色粉末的 2-(4-羧基-苯甲酰基)-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (产率 80%)。

向所述酸在 DMF (0.25 M) 中的溶液中连续加入 TBTU (1.3 当量), HOBt (0.3 当量) 和 DIEA (3 当量)。将反应混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 4-氨基吡啶 (1 当量) 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 将残留物倒入水中并以乙酸乙酯萃取 ( $\times 3$ )。以  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤合并的有机层, 然后以水洗, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发以得到作为黄色油的 2-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯甲酰基]-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (产率 88%)。

向所述酮在 EtOH (0.25 M) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (2 当量), 然后加入 DIEA (3 当量)。将反应混合物在  $80^{\circ}\text{C}$  下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。通过快速色谱在硅胶上 (DCM/MeOH 99/1 至 95/5)

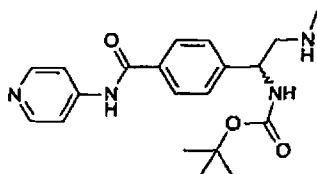
将残留物纯化以得到作为浅黄色泡沫的 2-{羟基亚氨基-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (产率 82%)。

向所述脒 (1 当量) 在乙酸 (0.25 M) 中的溶液中加入锌粉 (8.5 当量), 并将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤反应混合物。以 AcOH 洗涤锌, 并蒸发滤液。将残留物以 1M HCl 酸化并以乙酸乙酯洗涤。将水层以 2M NaOH 碱化并以乙酸乙酯萃取( $\times 3$ )。以水洗涤合并的有机层, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 并蒸发以得到作为白色泡沫的 2-{氨基-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸苄酯(产率 29%), 其不经进一步纯化而使用。

在室温下, 在强烈搅拌下向所述胺在 DCM 中的溶液滴加在 DCM 中的二叔丁基二碳酸酯。在起始原料消失后 (15 分钟), 加入水, 将反应混合物再搅拌 10 分钟。分离有机层, 然后以水洗涤, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 最后蒸发。通过快速色谱在硅胶上 (DCM/MeOH 99/1 至 95/5) 将残留物纯化以得到作为白色粉末的 2-{叔丁氧羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (产率 64%)。

向 2-{叔丁氧羰基氨基-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸苄酯在 MeOH 中的溶液中加入 Pd/C, 并将反应混合物在室温下在 1 个大气压的氢气下搅拌 5 小时。将反应混合物通过硅藻土 (celite) 层过滤并以 MeOH 充分洗涤。蒸发溶剂以得到作为白色粉末的标题化合物 (产率 80%)。

中间体 7: {2-甲氨基-1-[4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



在室温下, 在搅拌下向 4-乙酰基-苯甲酸甲酯(345.7 g, 1.94 mmol, 1 当量)在氯仿(1700 ml)中的溶液滴加在氯仿(3100 ml)中的溴(100 ml, 310 g, 1.94 mmol, 1 当量)。在滴加溴期间反应显示出 10°C 的温度升高。在室温下 2 小时后, 将混合物以冰水 (1000 ml) 和含水  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (700 ml) 稀释并以 DCM 萃取( $3 \times 1200$  ml)。以水 (4500 ml) 洗涤有机层, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空下浓缩以得到 4-(2-溴-乙酰基)-苯甲酸甲酯(527.2 g)。将粗残留物从甲醇 (2500 ml) 中重结晶而得到 334 g (产率 67%)。



在 0℃ 下向搅拌下的溴代酮 (590.5g) 在 MeOH (5900 ml) 中的溶液中分次加入 NaBH<sub>4</sub> (91.2 g)。使反应温热至室温并搅拌 1 小时, 在此后 TLC 分析表明溴代醇已生成。向同一烧瓶中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 g) 并将反应混合物搅拌经过周末。TLC 分析表明反应完成。加入水 (3000 ml) 并以 Et<sub>2</sub>O 萃取混合物 (3 × 5000 ml)。以盐水洗涤有机萃取物 (2 × 5000 ml), 以 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩以得到作为橙色固体的 4-环氧乙烷基-苯甲酸甲酯 405.8 g (产率 99%)。

将 4-环氧乙烷基-苯甲酸甲酯 (405 g) 溶于 33 wt% 的甲胺在 EtOH 中的溶液中并搅拌过夜。TLC 分析显示反应完成。加入水并用 EtOAc (4 × 500 ml) 萃取混合物。以水洗涤有机萃取物 (3 × 500 ml), 以 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空下浓缩以得到 495 g 的 4-(1-羟基-2-甲基氨基-乙基)-苯甲酸甲酯。

将所述氨基醇 (412.3 g) 溶于 THF (6000 ml) 中并在搅拌下加入 NaHCO<sub>3</sub> (336 g, 2 当量)。将溶液冷却到 0-5℃ 并滴加在 THF (6000 ml) 中的氯甲酸苄酯 (416 ml, 1.5 当量)。将混合物在 0-5℃ 搅拌 1 小时并使其过夜温热到室温。TLC 分析表明反应完成。加入水 (9000 ml) 并以 EtOAc 萃取水层 (2 × 5000 ml)。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 × 2500 ml) 反过来萃取有机层。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层并在真空下浓缩而得到粗产物 760.7 g。通过柱色谱纯化粗产物以得到 4-[2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-1-羟基-乙基]-苯甲酸甲酯 (137 g, 以溴代酮计产率 20%)。

向前述醇 (137 g, 0.4 mol) 在 DCM (1400 ml) 中的溶液中加入三乙胺 (123 ml, 0.88 mol, 2.2 当量) 并将反应冷却至 <5℃。滴加甲磺酰氯 (48 ml, 0.6 mol, 1.5 当量), 并在完成滴加后使反应混合物温热到室温。1 小时后 LC 分析表明反应完成。以 H<sub>2</sub>O (1400 ml)、1 M HCl (1400 ml) 和 H<sub>2</sub>O (1400 ml) 洗涤 DCM 层。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥 DCM 层并在真空下浓缩以得到 4-[2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-1-甲磺酰基氧基-乙基]-苯甲酸甲酯 (166.7 g, 产率 99%)。

向 2000 ml 烧瓶中加入前述的甲磺酰化的产物 (166.7 g, 0.4 mol) 和 DMF (1700 ml)。分次加入 NaN<sub>3</sub> (25.7 g, 0.4 mol, 1 当量)。将反应混合物加热至 50℃ 并搅拌 14 小时。LC 分析表明反应完成。将反应冷却至室温并加入 Ph<sub>3</sub>P (105 g, 0.4 mol, 1 当量) 和 H<sub>2</sub>O (105 ml)。搅拌反应 2 小时, LC 分析表明反应完成。将反应混合物在真空下浓缩以得到作为粘性固体的 4-[1-氨基-2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸甲酯 (351.8 g), 其不经进一步纯化而使用。

将所述胺(351.8 g, 活性荷载 135 g, 0.39 mol)溶于 1:1 丙酮/1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液的混合物(5000 ml)中。加入 Boc 酸酐 (197 ml, 0.86 mol, 2.2 当量)并在室温下将反应混合物搅拌过夜。LC 分析表明反应完成。真空下除去丙酮, 并以 EtOAc (3 × 2000 ml)萃取水层。以盐水(3000 ml)洗涤合并的有机萃取物, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空下浓缩。通过快速色谱在硅胶上纯化 4-[2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-1-叔丁氧羰基氨基-乙基]-苯甲酸甲酯(产率 21%, 以 CBz 保护的氨基醇计)。

向前述酯 (35.9 g)在 MeOH (1500 ml) 中的溶液中缓慢加入 1 M NaOH 溶液 (700 ml)。将反应混合物搅拌 4 小时, 这之后反应完成。真空下除去甲醇, 使用 0.5M HCl (1400 ml)将水层酸化至 pH 5-6, 并以 EtOAc 萃取产物(3 × 1500 ml)。以  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层, 过滤并在真空下浓缩以得到相应的苯甲酸 (产率 100%)。

向相应的酸 (34.76 g, 0.081 mol)在 DMF (1000 ml)中的溶液中加入 DIEA (42 ml, 0.243 mol, 3 当量)、HBTU (40 g, 0.1053 mol, 1.3 当量)、HOBt (3.2 g, 0.0243 mol, 0.3 当量)和 4-氨基吡啶(9.15 g, 0.0972 mol, 1.2 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 分析显示反应完成。蒸发 DMF 并将残留物在 EtOAc (2500 ml)和 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2500 ml)之间分配。进行层分离, 以 EtOAc (2500 ml) 萃取水层。以盐水(5000 ml)洗涤有机层, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空下浓缩。通过快速色谱在硅胶上纯化{2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-1-[4-(吡啶-4-基氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(产率 85%)。

将前述化合物(34.7 g)溶于 MeOH (250 ml)中并转移至 300 ml Parr 氢化器容器中。以  $\text{N}_2$  吹扫容器并加入 10% Pd/C (湿催化剂) (20 g)。以氢气吹扫反应并在 5 bar 的氢气压力下搅拌 5 小时。TLC 分析显示反应完成。通过硅藻土 (100 g) 过滤反应混合物, 并以 MeOH (750 ml)洗涤滤饼。真空下浓缩反应混合物。通过快速色谱在硅胶上纯化粗残留物得到标题化合物(产率 67%)。

### 一般步骤:

#### 方案 A:

向相应的羧酸(5.25  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (0.437 M)中的并有 DIEA (3 当量)的溶液中加入 1 当量的 TBTU / HOBt (1/0.2)在 DMF (0.4 M)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 到 10 分钟, 以及相应胺 (1 当量)在 DMF (0.1 M) (含 DIEA) 中的中性溶液。将反应化合物在室温下搅拌 3 小时, 然

后加入 0.7 当量的 TBTU / HOBt (1 / 0.2) 在 DMF (0.4 M) 中的溶液。4 小时后蒸发反应混合物。

叔丁氧基羰基氨基基团的脱保护：将 DCM 和三氟乙酸(1/1;100  $\mu$ l) 的混合物加入残留物中。将溶液在室温下搅拌 2 小时，然后在减压下蒸发。化合物不经进一步纯化而使用。

### 方案 B

向相应胺 (5.25  $\mu$ mol) 在 DMF (0.1 M) (如果需要，含 DIEA) 中的中性溶液中加入相应的磺酰氯 (1 当量) 在无水 THF(0.25 M) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 至 8 小时，然后蒸发。

叔丁氧基羰基氨基基团的去保护：将 DCM 和三氟乙酸(1/1;100  $\mu$ l) 的混合物加入残留物中。将溶液在室温下搅拌 2 小时，然后在减压下蒸发。化合物不经进一步纯化而使用。

### 方案 C:

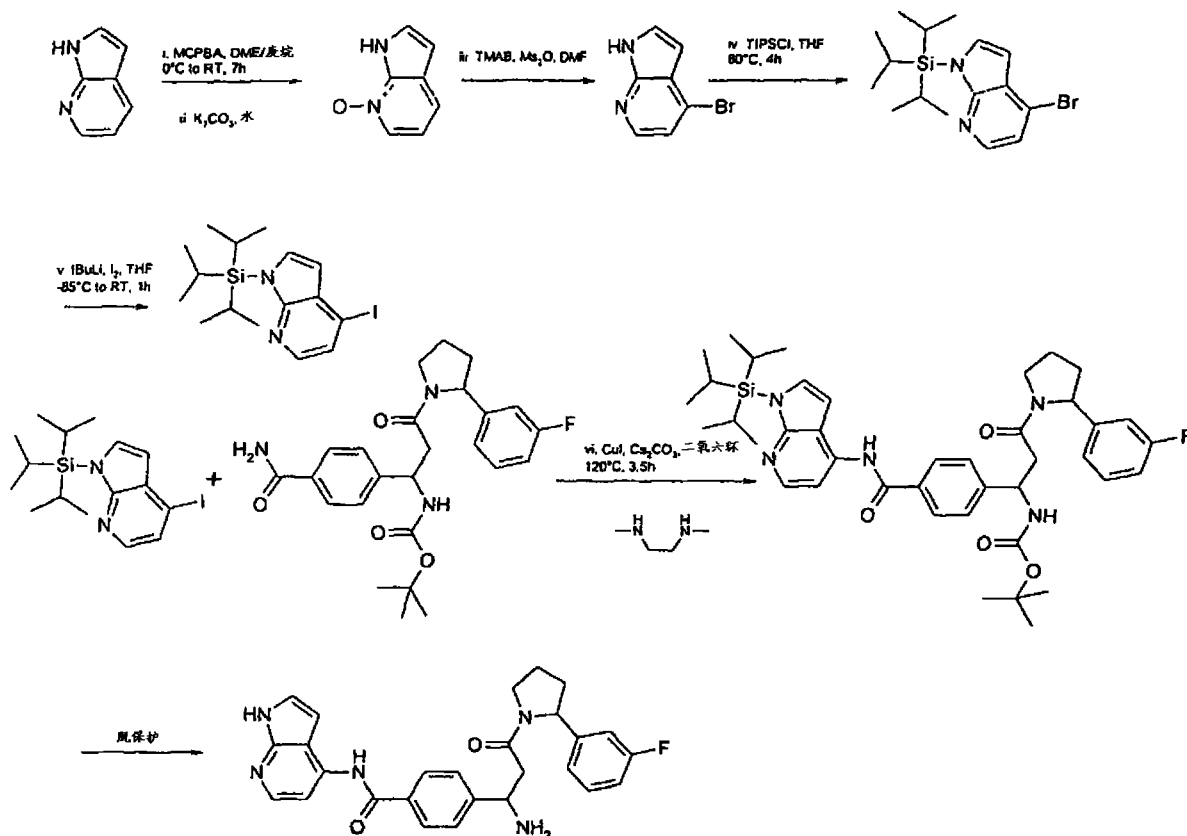
向相应羧酸 (1 当量) 在 DMF (0.25 M) 中的并含 DIEA (3 当量) 的溶液中加入 TBTU (1.3 当量) 和 HOBt (0.3 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 3 到 10 分钟并加入相应的胺 (1 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时到 3 天。蒸发溶剂。将残留物在 EtOAc 和 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (或 1 N NaOH) 之间分配。以 EtOAc 萃取产物。分离有机层，以盐水洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发。

替代方案：向相应羧酸 (1 当量) 在 DMF/DCM (0.25 M) 混合物中的溶液中连续加入 DCC (1 当量)、HOBt (1 当量) 和 DIEA (3 当量)。将溶液在室温下搅拌 30 分钟，随后加入相应的胺 (1 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时至 3 天。蒸发溶剂。将残留物在 DCM 和水之间分配。以 DCM 萃取产物。分离有机层，以 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (或 1N NaOH)、盐水洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发。

叔丁氧基羰基氨基基团的去保护：将粗产物溶于新蒸馏的 1,4-二氧六环中。向溶液中鼓泡通入 HCl 气体 10 到 30 分钟。蒸发溶剂，然后通过制备性 HPLC 纯化残留物。

### 方案 D

化合物 157 到 168 可按照下文的通用方案进行制备 (以化合物 166 的合成例):



## 生物活性

### 测试化合物对人 ROCK $\alpha$ /ROCKII 混合物的抑制作用

通过荧光偏振分析(FP)使用从 Molecular Devices (产品编号 R8093) 商业购得的 ROCK IMAP 试剂盒基本上按照制造商提供的方案进行抑制试验。所用的 S6 核糖体蛋白来源的底物是(FI)-AKRRRLSSLRA, 也来自 Molecular Devices (产品编号 R7184)。酶混合物 ROCK $\alpha$ /ROCKII 来自 Upstate Biotechnology (产品编号 14-451)。

总之, 在 384 孔板的孔中对全部化合物的酶抑制作用进行了筛选, 浓度在 100 $\mu$ M 至 0.3nM 之间变化, 采用分步的 3 (或 2) 倍稀释。Y 化合物 (Y-27632, 可从 Tocris 商业购得) 用作参比(0.4  $\mu$ M)。

为进行试验, 将 1 $\mu$ l 待测试化合物在 DMSO 中的溶液 (在每个浓度) 加入 2  $\mu$ l 的酶在 pH 7.2 的 10 mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、0.05% NaN<sub>3</sub> 中的溶液。酶的最终浓度是 2.6nM。

在室温下培养 30 分钟后, 加入 2  $\mu$ l 的 ATP 和蛋白质底物在 pH 7.2 的 10 mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、0.05% NaN<sub>3</sub> 中的混合物。ATP 的最终浓度是 10  $\mu$ M, 蛋白质底物的最终浓度是 0.2  $\mu$ M。

在室温下培养 60 分钟后, 加入 12  $\mu$ l IMAP 结合溶液 (IMAP 结合缓

冲液 A (1×) 与 IMAP 结合试剂 (来自 ROCK IMAP 试剂盒) 的混合物)。

将由此得到的混合物 (总体积: 17  $\mu$ l) 在室温下培养 60 分钟, 对其采用自动化读板器 (Perkin Elmer, 型号 Envision 2100-0010 HTS) 进行荧光偏振测定, 其带有 FP 滤光片: 激发光滤光片 FITC FP 480, 发射光滤光片 FITC FP P-pol 535 和 FITC FP S-pol 535 (Perkin-Elmer)。使用 XL-Fit 算法将结果拟合成曲线, 并再次使用 XL-Fit 算法对每个拟合曲线计算 IC<sub>50</sub> 值。

参比化合物 (Y 化合物 Y-27632) 的 IC<sub>50</sub> 值是 0.4  $\mu$ M。

## 本发明的化合物

在以下列出的表 1、2、3、4、5、6 和 7 中, 以表格形式给出了本发明的示例性化合物。在这些表中, 给出了化合物的名称、任意指定的化合物编号和结构信息。另外, 提供了化合物的制备方案, 所得的 IC<sub>50</sub> 值 (根据以上提出的方案) 表示如下: “+++” 表示 IC<sub>50</sub> 小于 0.5  $\mu$ M; “++” 表示 IC<sub>50</sub> 为 0.5 ~ 5  $\mu$ M; “+” 表示 IC<sub>50</sub> 为 5 ~ 50  $\mu$ M, “nd” 表示 “未测定”。

### 构型的分类:

使用 Cahn-Ingold-Prelog 体系对手性中心绝对构型进行分类, 其中不对称碳上的 4 个基团按一套排序规则排序。参考 Cahn;Ingold;Prelog *Angew Chem Int Ed Engl* 1966, 5, 385-415。

例如, 在 R,R 构型中, 第一个字母指带有氨基的碳的构型。

### 分子名称

使用软件 MDL ISIS™ / Draw 2.5 指定分子的名称。

### 超量分析 (Extra analytical) (或制备性) 技术

除非另外指出, 通过制备 HPLC 采用 C-18 柱 (Nucleosil, 100Å, 100 $\mu$ m, 20 × 200 mm) 和不同的梯度 (水、乙腈、甲酸) 在 Shimadzu SCL-10A (在 215 和 254 nm 进行 UV 检测, 检测器 SPD-10A) 上进行纯化。

手性 HPLC (分析和制备) 在 Shimadzu SCL-10A (在 215 和 254 nm 进行 UV 检测, 检测器 SPD-10A) 上采用不同的柱进行, 比如来自 Chiral Technologies Europe (Illkirch, France) 的 Chiralcel OD-H (三-3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯, 46 × 250 或 100 × 250 mm, 5  $\mu$ m), Chiralcel OJ (三-甲基苯基氨基甲酸酯, 46 × 250 或 100 × 250 mm, 5  $\mu$ m), Chiralpak AD (三-3,5-二甲基苯

基氨基甲酸酯, 46 × 250 mm, 10 μm)和 Chiralpak AS (三-(S)-1-苯基乙基氨基甲酸酯, 46 × 250 mm, 10 μm)。

- 洗脱剂: 溶剂混合物, 所述溶剂比如乙醇、1-丙醇、2-丙醇、甲醇、丁醇、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、二异丙基乙胺、三乙胺。

- 流速: 1 ~ 50 ml/min。

表 1 显示了式 IV20 化合物的结果, 其中 R<sup>8</sup> 是 H。表 2 显示了式 V20 化合物的结果, 其中 R<sup>8</sup> 是 H。表 3 显示了式 III20 化合物的结果, 其中 R<sup>8</sup> 是 H。表 4 显示了化合物 132 到 156 的结果。表 5 显示了式 IV2 化合物的结果。表 6 显示了式 V2 化合物的结果。表 7 显示了式 III21 化合物的结果。本文中所用的术语“ND”意为“未测定”, “Pr”是“方案”。

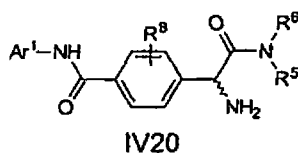
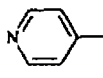
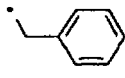
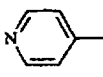
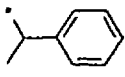
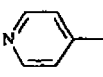
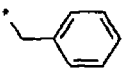
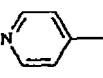
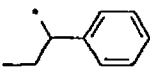
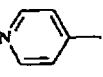
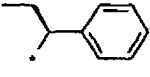
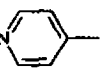
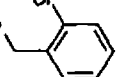
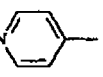
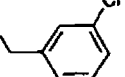
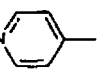
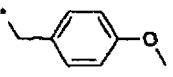
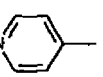
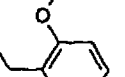
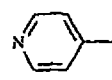
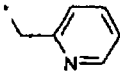
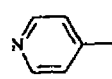
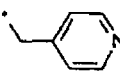
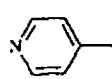
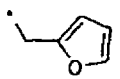
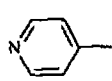
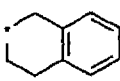
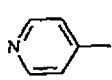

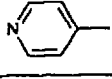
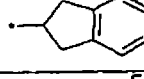
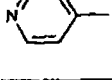
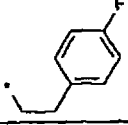
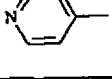
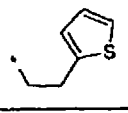

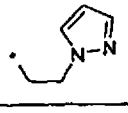
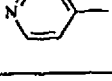
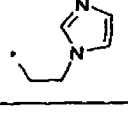

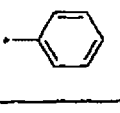
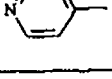
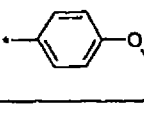
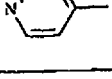


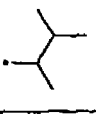
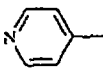

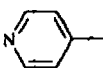

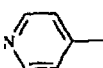

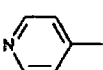
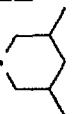
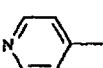
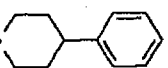
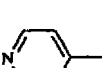
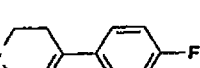
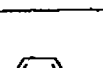
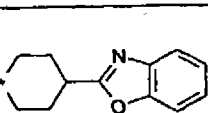


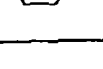

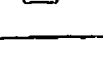
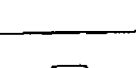



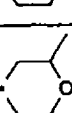
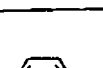
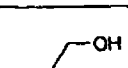


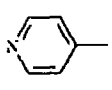
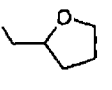
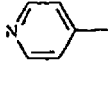
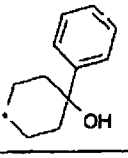
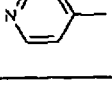

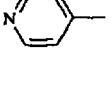
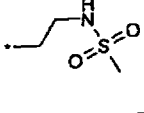
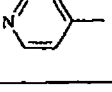

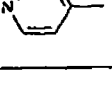
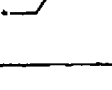

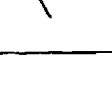


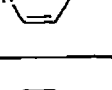
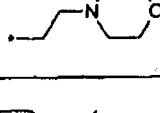
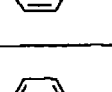
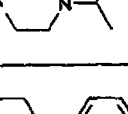

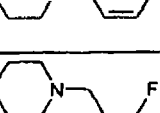
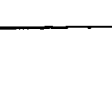
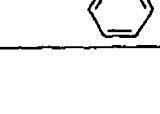
表 1

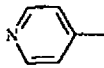
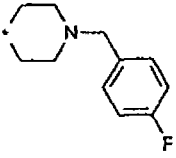
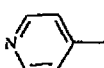
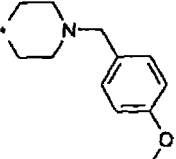
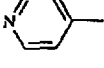
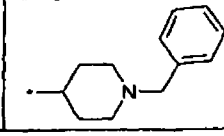
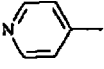
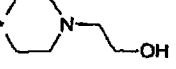
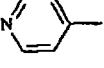
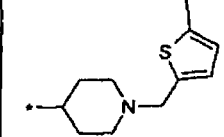
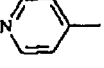
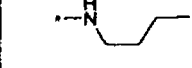
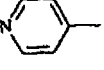
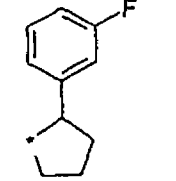

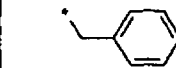

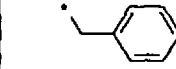

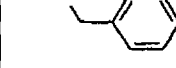
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-(氨基-苄基氨基甲酰基)-甲基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 1		-H		A	+++
4-[氨基-(1-苄基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 2		-H		A	+++
4-[氨基-(苄基-甲基-氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 3		-CH <sub>3</sub>		A	+++
4-[氨基-(1-苄基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 4		-H		A	+++
4-[氨基-(1-(S)-苄基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 5		-H		A	++
4-[氨基-(2-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 6		-H		A	+++
4-[氨基-(3-氯-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 7		-H		A	+++
4-[氨基-(4-甲氧基-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 8		-H		A	+++
4-[氨基-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 9		-H		A	+++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[氨基-[(吡啶-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 10		-H		A	++
4-[氨基-[(吡啶-4-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 11		-H		A	++
4-[氨基-[(咪唑-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 12		-H		A	+++
4-[1-氨基-2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 13				A	+++
4-(氨基-苯乙基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 14		-H		A	+++
4-[氨基-(茚满-2-基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 15		-H		A	+++
4-[氨基-[2-(4-氟-苯基)乙基氨基甲酰基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 16		-H		A	+++
4-[氨基-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 17		-H		A	+++
4-[氨基-(2-咪唑-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 18		-H		A	++
4-[氨基-(2-咪唑-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 19		-H		A	++
4-(氨基-苯基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 20		-H		A	++
4-[氨基-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 21		-H		A	+++
4-(氨基-乙基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 22		-H		A	++
4-[氨基-(1,2-二甲基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 23		-H		A	++

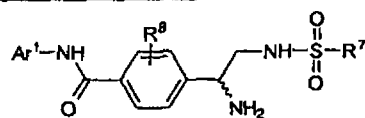


名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[氨基-(1,1-二甲基-丙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 24		-H		A	++
4-[氨基-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 25		-H		A	++
4-[1-氨基-2-(1-甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 26				A	+++
4-[1-氨基-2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 27				A	+++
4-[1-氨基-2-(4-苄基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 28				A	++
4-[1-氨基-2-[4-(4-氟-苄基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 29				A	++
4-[1-氨基-2-(4-苄并口恶唑-2-基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 30				A	+++
4-[1-氨基-2-(4-苄基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 31				A	++
4-(氨基-环己基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 32		-H		A	++
4-[氨基-(4-甲基-环己基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 33		-H		A	++
4-(1-氨基-2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 34				A	+++
4-[1-氨基-2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 35				A	++
4-[1-氨基-2-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 36				A	++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 37				A	++
4-[1-氨基-2-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 38				A	++
4-[氨基-(2-甲氧基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 39		-H		A	++
4-[氨基-(2-甲磺酰基氨基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 40		-H		A	++
4-(氨基-甲氧基氨基甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 41		-H		A	++
4-[氨基-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 42		-CH <sub>3</sub>		A	++
4-[氨基-(2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 43		-H		A	++
4-[氨基-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 44		-H		A	++
4-[氨基-(2-吗啉-4-基-乙基氨基甲酰基)-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 45		-H		A	++
4-[1-氨基-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 46				A	++
4-[1-氨基-2-氧代-2-(4-苯基-哌嗪-1-基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 47				A	++
4-[1-氨基-2-[4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 48				A	++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 49				A	++
4-[1-氨基-2-[4-(4-甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 50				A	++
4-(氨基-[1-苄基-哌啶-4-基氨基甲酰基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 51		-H		A	++
4-[1-氨基-2-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 52				A	++
4-(氨基-[1-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-哌啶-4-基氨基甲酰基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 53		-H		A	++
4-(氨基-(N'-丁基-胍基羰基)-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 54		-H		A	+++
4-[1-氨基-2-[2-(3-氟-苄基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 83				A	+++
4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 157		-H		D	nd
4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 158		-H		D	nd
4-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-N-(9H-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺	化合物 159		-H		D	nd

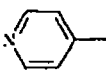
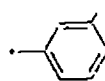
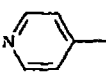
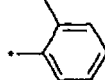
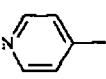
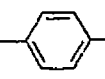
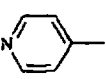
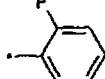
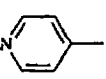
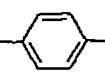
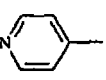
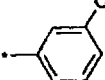
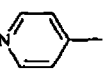
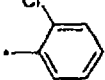
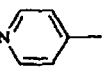
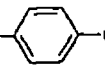
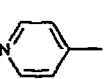
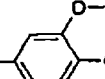

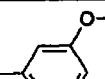

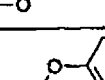
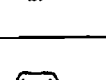
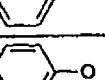
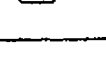
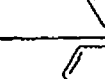
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[氨基-(3-氯-苄基 氨基甲酰基)-甲基]-N (1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 160		-H		D	nd
4-[氨基-(3-氯-苄基 氨基甲酰基)- 甲基]-N-(1H-吡唑 并[3,4-b]吡啶-4- 基)-苯甲酰胺	化合物 161		-H		D	nd
4-[氨基-(3-氯-苄基 氨基甲酰基)-甲基 ]-N-(9H-嘌呤-6- 基)-苯甲酰胺	化合物 162		-H		D	nd



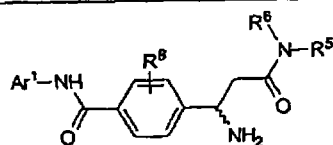
V20

表 2

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>7</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-(1-氨基-2- 甲磺酰基氨基- 乙基)-N-吡啶-4-基- 苯甲酰胺	化合物 55		-CH <sub>3</sub>	B	+++
4-(1-氨基-2- 乙磺酰基氨基- 乙基)-N-吡啶-4-基- 苯甲酰胺	化合物 56			B	+++
4-[1-氨基-2-(丙烷-1- 磺酰基氨基)-乙基]-N- 吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 57			B	+++
4-[1-氨基-2-(丁烷-1- 磺酰基氨基)-乙基]-N- 吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 58			B	+++
4-[1-氨基-2-(辛烷-1- 磺酰基氨基)-乙基]-N- 吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 59			B	++
4-(1-氨基-2- 苯基甲磺酰基氨基- 乙基)-N-吡啶-4-基- 苯甲酰胺	化合物 60			B	+++
4-(1-氨基-2- 苯磺酰基氨基- 乙基)-N-吡啶-4-基- 苯甲酰胺	化合物 61			B	+++
4-[1-氨基-2-(4-甲基- 苯磺酰基氨基)- 乙基]-N-吡啶-4-基- 苯甲酰胺	化合物 62			B	+++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>7</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-2-(3-甲基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 63			B	+++
4-[1-氨基-2-(2-甲基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 64			B	+++
4-[1-氨基-2-(4-氟-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 65			B	+++
4-[1-氨基-2-(2-氟-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 66			B	+++
4-[1-氨基-2-(4-氯-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 67			B	+++
4-[1-氨基-2-(3-氯-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 68			B	+++
4-[1-氨基-2-(2-氯-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 69			B	+++
4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 70			B	+++
4-[1-氨基-2-(3,4-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 71			B	+++
4-[1-氨基-2-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 72			B	+++
4-[1-氨基-2-(3-苯氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 73			B	++
4-[1-氨基-2-(4-苯氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 74			B	++
4-[1-氨基-2-(联苯基-3-磺酰基氨基-乙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 75			B	++

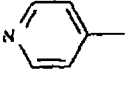
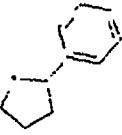
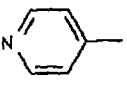
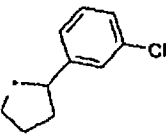
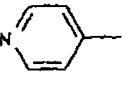
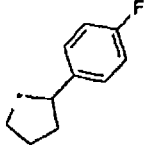
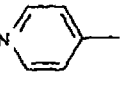
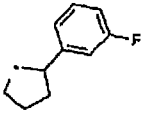
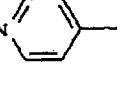
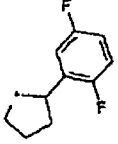
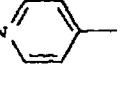
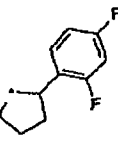
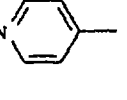
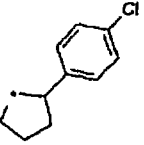
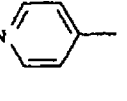
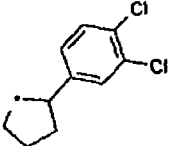
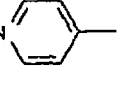
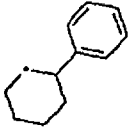
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>7</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-2-(联苯基-4-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 76			B	++
4-[1-氨基-2-(萘-1-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 77			B	+++
4-[1-氨基-2-(噻吩-2-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 78			B	+++
4-[1-氨基-2-(3,5-二甲基-异口恶唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 79			B	+++
4-[1-氨基-2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 80			B	++
4-[1-氨基-2-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 81			B	+++
4-[1-氨基-2-(苯并[1,2,5]噻二唑-4-磺酰基氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 82			B	+++
4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 163			D	nd
4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 164			D	nd
4-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-N-(9H-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺	化合物 165			D	nd

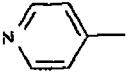
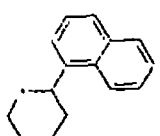
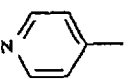
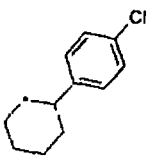
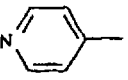
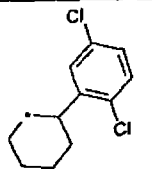
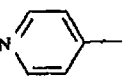
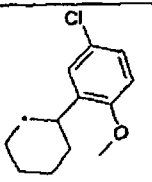
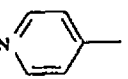
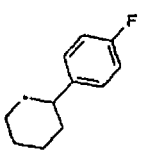
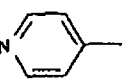
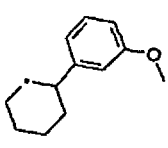
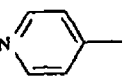
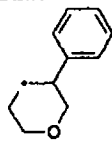
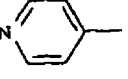
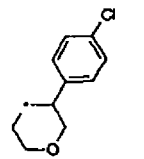
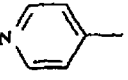
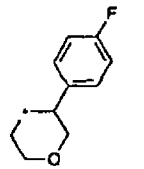


III20

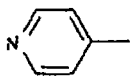
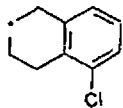
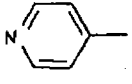
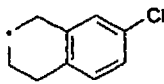
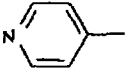
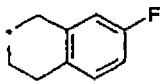
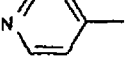
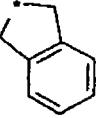
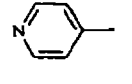

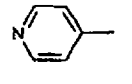

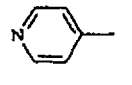
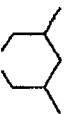
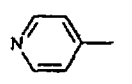
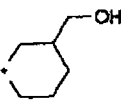
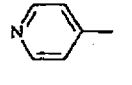
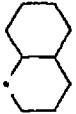
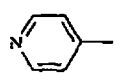
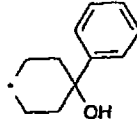
表 3

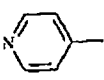

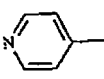
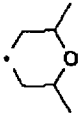
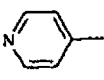
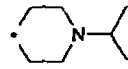
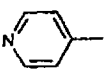
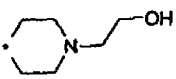
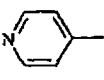
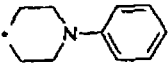
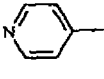
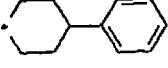
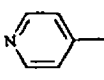
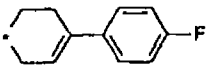
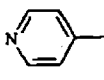
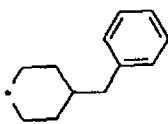
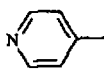
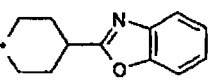
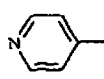
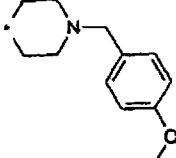
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
----	-----	-------------------	-----------------	-----------------	----	--------------------------------

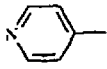

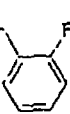
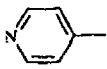

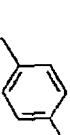
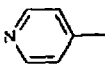

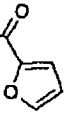
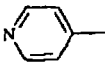

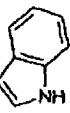
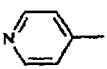

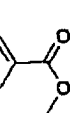
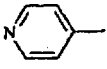

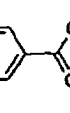
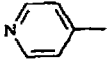

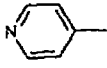

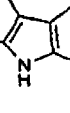
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-吡咯烷-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 84				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(3-氯-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 85				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 86				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 87				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 88				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 89				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(4-氯-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 90				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(3,4-二氯-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 91				C	+++
4-[1-氨基-3-氧代-3-(2-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 92				C	+++

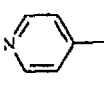
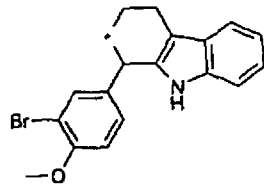
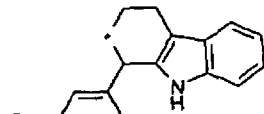
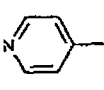
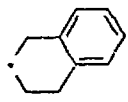
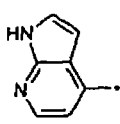
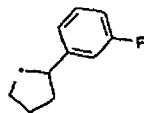
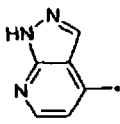
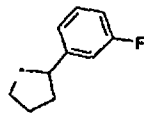
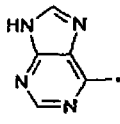
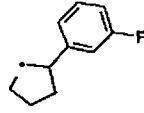
名称	化合物	Ar <sup>1</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-3-(2-萘-1-基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物93				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(4-氯-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物94				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(2,5-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物95				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物96				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物97				C	+++
4-[1-氨基-3-[2-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物98				C	+++
4-[1-氨基-3-氧代-3-(3-苯基-吗啉-4-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物99				C	+++
4-[1-氨基-3-[3-(4-氯-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物100				C	+++
4-[1-氨基-3-[3-(4-氟-苯基)-吗啉-4-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物101				C	+++



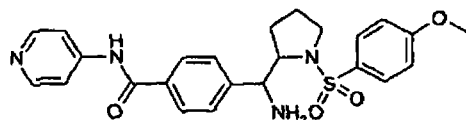
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-3-(5-氯-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 102				C	+++
4-[1-氨基-3-(7-氯-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 103				C	+++
4-[1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 104				C	+++
4-[1-氨基-3-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 105				C	+++
4-(1-氨基-3-氧代-3-噻唑烷-3-基-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 106				A	+++
4-(1-氨基-3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 107				A	+++
4-[1-氨基-3-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 108				A	+++
4-[1-氨基-3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 109				A	+++
4-[1-氨基-3-(八氢-喹啉-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 110				A	+++
4-[1-氨基-3-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 111				A	+++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-(1-氨基-3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 112				A	+++
4-[1-氨基-3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 113				A	+++
4-[1-氨基-3-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 114				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 115				A	+++
4-[1-氨基-3-氧代-3-(4-苄基-哌嗪-1-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 116				A	+++
4-[1-氨基-3-(4-苄基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 117				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(4-氟-苄基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 118				A	+++
4-[1-氨基-3-(4-苄基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 119				A	+++
4-[1-氨基-3-(4-苯并口恶唑-2-基-哌啶-1基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 120				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(4-甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 121				A	++

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-3-[4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 122				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 123				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(咪喃-2-羧基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 124				A	+++
4-[1-氨基-3-[4-(1H-吲哚-3-基)-哌嗪-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 125				A	+++
2-[3-氨基-3-[4-(吡啶-4-基氮甲酰基)-苄基-丙酰基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-羧酸甲酯	化合物 126				A	++
4-(1-[3-氨基-3-[4-(吡啶-4-基氮甲酰基)-苄基]-丙酰基]-哌啶-2-基)-苯甲酸甲酯	化合物 127				A	+++
4-[1-氨基-3-氧代-(1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 128				A	+++
4-[1-氨基-3-[1-(3-氯-苄基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 129				A	++

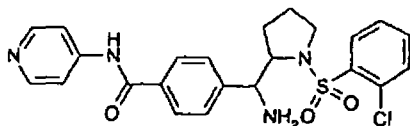
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[1-氨基-3-[1-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 130				A	++
4-[1-氨基-3-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 131				A	+++
4-[1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 166				D	nd
4-[1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-苯甲酰胺	化合物 167				D	nd
4-[1-氨基-3-[2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-(9H-嘌呤-6-基)-苯甲酰胺	化合物 168				D	nd

**化合物 132: 4-[氨基-[1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡啶-2-基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



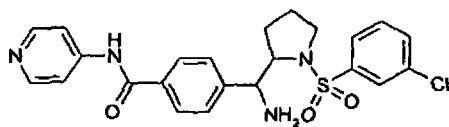
向中间体 5 (25 mg) 在无水的 THF (1 ml) 中的溶液中加入 4-甲氧基苯磺酰氯 (1.1 当量) 和 DIEA (1.2 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时然后以 EtOAc 和水稀释。以 EtOAc 萃取产物。以 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并蒸发。通过硅胶垫 (silica gel pad) 过滤 (DCM / MeOH 95 / 5) 纯化粗产物。将产物溶于无水 1,4-二氧六环, 并向溶液中鼓泡通入 HCl 10 分钟。蒸发溶剂得到作为白色粉末的标题化合物 (总产率 71%)。

**化合物 133: 4-[氨基-[1-(2-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



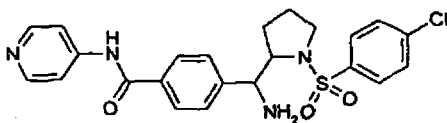
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 133，从中间体 5 和 2-氯-苯磺酰氯起始（产率 27%，浅黄色粉末）。

化合物 134：4-[(4-氨基-[1-(3-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



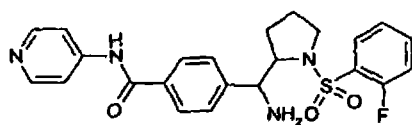
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 134，从中间体 5 和 3-氯-苯磺酰氯起始（产率 51%，浅黄色粉末）。

化合物 135：4-[(4-氨基-[1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



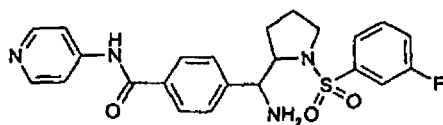
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 135，从中间体 5 和 4-氯-苯磺酰氯起始（产率 66%，浅黄色粉末）。

化合物 136：4-[(4-氨基-[1-(2-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



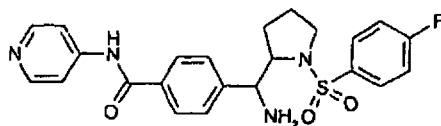
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 136，从中间体 5 和 2-氟-苯磺酰氯起始（产率 68%，白色粉末）。

化合物 137：4-[(4-氨基-[1-(3-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



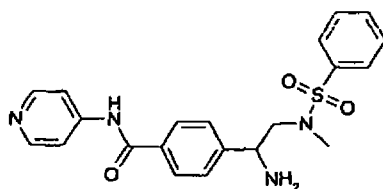
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 137，从中间体 5 和 3-氟-苯磺酰氯起始（产率 68%，白色粉末）。

**化合物 138: 4-[氨基-[1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



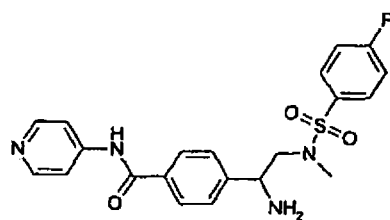
根据针对化合物 132 所述的方法制备化合物 138, 从中间体 5 和 4-氟-苯磺酰氯起始 (产率 68%, 白色粉末)。

**化合物 139: 4-[1-氨基-2-(苯磺酰基-甲基-氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



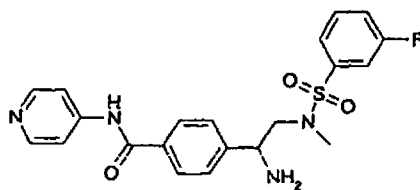
向中间体 6 (75 mg) 在无水 THF (1 ml) 的溶液中加入苯磺酰氯 (1.1 当量) 和 DIEA (1.2 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后以 EtOAc 和水稀释。以 EtOAc 萃取产物。以  $MgSO_4$  干燥有机层, 过滤并蒸发。将产物溶于无水 1,4-二氧六环, 并向溶液中鼓泡通入 HCl 10 分钟。蒸发溶剂得到作为白色粉末的标题化合物 (产率 74%)。

**化合物 140: 4-[1-氨基-2-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



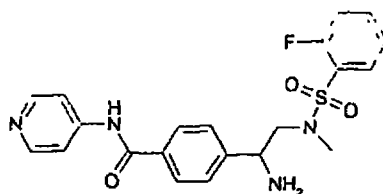
根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 140, 从中间体 6 和 4-氟-苯磺酰氯起始 (产率 70%, 白色粉末)。

**化合物 141: 4-[1-氨基-2-[(3-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐**



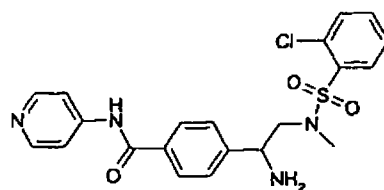
根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 141, 从中间体 6 和 3-氟-苯磺酰氯起始 (产率 90%, 白色粉末)。

化合物 142: 4-[1-氨基-2-[(2-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



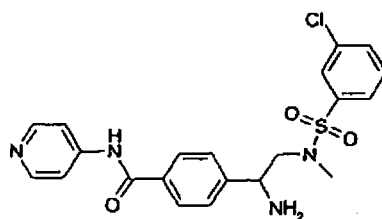
根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 142, 从中间体 6 和 2-氟-苯磺酰氯起始 (产率 90%, 白色粉末)。

化合物 143: 4-[1-氨基-2-[(2-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



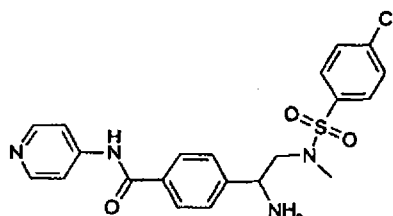
根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 143, 从中间体 6 和 2-氯-苯磺酰氯起始 (产率 92%, 白色粉末)。

化合物 144: 4-[1-氨基-2-[(3-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



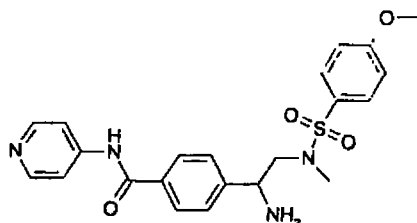
根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 144, 从中间体 6 和 3-氯-苯磺酰氯起始 (产率 90%, 白色粉末)。

化合物 145: 4-[1-氨基-2-[(4-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 145, 从中间体 6 和 4-氯-苯磺酰氯起始 (产率 90%, 白色粉末)。

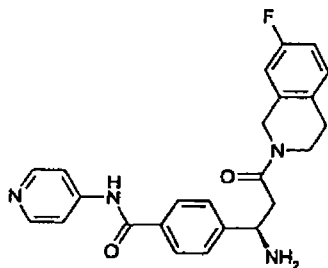
化合物 146: 4-[1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据针对化合物 139 所述的方法制备化合物 146, 从中间体 6 和 4-氯-苯磺酰氯起始 (产率 92%, 白色粉末)。

除非另外指出, 通过手性 HPLC 测定对映异构体 (或非对映异构体) 过量的百分率。本文中所述的术语 “ $T_{ret}$ ” 意为 “保留时间”。

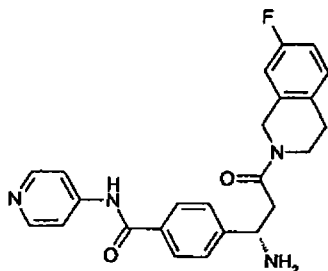
化合物 147: 4-[(R)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据方案 C, 从中间体 4 和 7-氟-1,2,3,4-四氢-异喹啉制备化合物 147 (产率 44%, 白色粉末)。

% ee = 100 % (手性 HPLC: 柱 OJ-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/2-丙醇 85/15, 含有 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 62 分钟)。

化合物 148: 4-[(S)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐

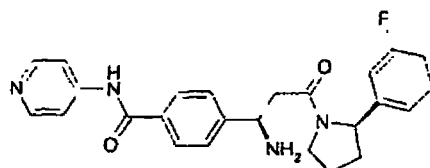




根据方案 C, 从中间体 5 和 7-氟-1,2,3,4-四氢-异喹啉制备化合物 148 (产率 45%, 白色粉末)。

% ee = 95 % (手性 HPLC: 柱 OJ-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/2-丙醇 85/15, 含有 0.1 % DIPEA,  $T_{ret}$ : 55 分钟)。

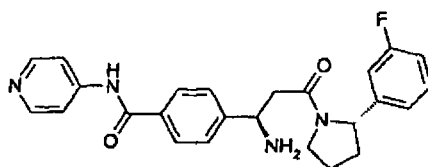
化合物 149: 4-[(R)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据方案 C, 从中间体 4 和 (R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷制备化合物 149 (产率 47%, 浅棕色粉末)。

% ee = 100 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 85/15, 含有 0.1 % DIPEA,  $T_{ret}$ : 43 分钟)。

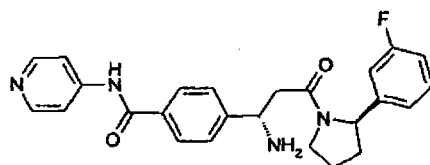
化合物 150: 4-[(R)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据方案 C, 从中间体 4 和 (S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷制备化合物 150 (产率 47%, 浅棕色粉末)。

% ee = 96 %; % de = 94 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 85/15, 含 0.1 % DIPEA,  $T_{ret}$ : 123 分钟)。

化合物 151: 4-[(S)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐

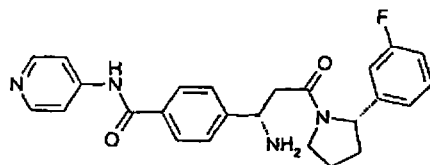


根据方案 C, 从中间体 5 和 (R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷制备化合物 151 (产率 59%, 浅棕色粉末)。

% ee = 100 %; % de = 95 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm,

己烷/乙醇 85/15, 含有 0.1 % DIPEA,  $T_{ret}$ : 36 分钟)。

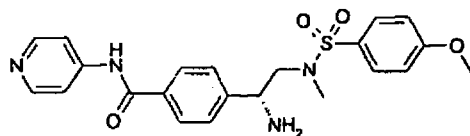
化合物 152: 4-[(S)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



根据方案 C, 从中间体 5 和 (S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷制备化合物 152 (产率 45%, 浅棕色粉末)。

% ee = 97 %; % de = 96 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 85/15, 含 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 78 分钟)。

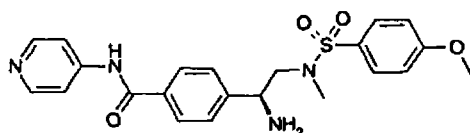
化合物 153: 4-[(R)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



通过制备性手性 HPLC 分离化合物 146 而制备化合物 153 (柱: AD-H, 10 × 250 mm, 5 $\mu$ m; 溶剂: 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA)。

% ee = 100 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 70 分钟)。

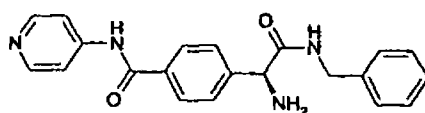
化合物 154: 4-[(S)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



通过制备性手性 HPLC 分离化合物 146 而制备化合物 154 (柱: AD-H, 10 × 250 mm, 5 $\mu$ m; 溶剂: 己烷/乙醇 80/20, 含有 0.1% DIPEA)。

% ee = 100 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 62 分钟)。

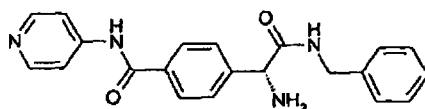
化合物 155: 4-[(S)-氨基-苄基氨甲酰基-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



通过制备性手性 HPLC 分离化合物 1 而制备化合物 155(柱: AD-H, 10×250 mm, 5 $\mu$ m; 溶剂: 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA)。

% ee = 100 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 29.6 分钟)。

化合物 156: 4-((R)-氨基-苄基氨甲酰基-甲基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺二盐酸盐



通过制备性手性 HPLC 分离化合物 1 而制备化合物 156(柱: AD-H, 10×250 mm, 5 $\mu$ m; 溶剂: 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA)。

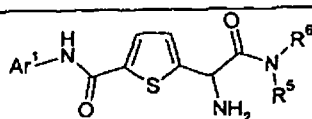
% ee = 99.6 % (手性 HPLC: 柱 AD-H, 0.46 × 250 mm, 己烷/乙醇 80/20, 含 0.1% DIPEA,  $T_{ret}$ : 53.7 分钟)。

表 4 显示了化合物 132 到 156 的结果。本文中所用的术语“ND”意为“未测定”。

表4

名称	化合物	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-{氨基-[1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物132	++
4-{氨基-[1-(2-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物133	++
4-{氨基-[1-(3-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物134	++
4-{氨基-[1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物135	++
4-{氨基-[1-(2-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物136	++
4-{氨基-[1-(3-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物137	++
4-{氨基-[1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲基}-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物138	++
4-[1-氨基-2-(苯磺酰基-甲基-氨基)-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物139	++
4-[1-氨基-2-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物140	++
4-[1-氨基-2-[(3-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物141	++
4-[1-氨基-2-[(2-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物142	++
4-[1-氨基-2-[(2-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物143	++
4-[1-氨基-2-[(3-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物144	++
4-[1-氨基-2-[(4-氯-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物145	++
4-[1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物146	+++
4-[(R)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物147	nd
4-[(S)-1-氨基-3-(7-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物148	nd
4-[(R)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物149	+++
4-[(R)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物150	+++

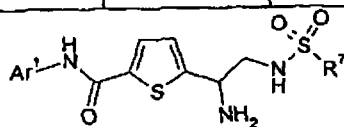
名称	化合物	IC <sub>50</sub> μM ROCK
4-[(S)-1-氨基-3-[(R)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 151	+++
4-[(S)-1-氨基-3-[(S)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 152	+++
4-[(R)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 153	+
4-[(S)-1-氨基-2-[(4-甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 154	+++
4-[(S)-氨基-苄基氨基甲酰基-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 155	+++
4-[(R)-氨基-苄基氨基甲酰基-甲基]-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	化合物 156	++



IV2

表 5

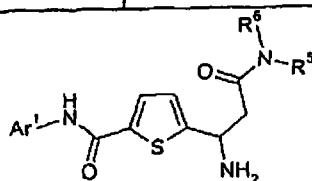
名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
5-(氨基-苄基氨基甲酰基-甲基)-噻吩-2-羧酸吡啶-4-基酰胺	化合物 169		-H		C	nd
5-[氨基-(3-氟-苄基氨基甲酰基)-甲基]-噻吩-2-羧酸吡啶-4-基酰胺	化合物 170		-H		C	nd



V2

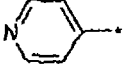
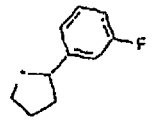
表 6

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>7</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
5-[1-氨基-2-(4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-乙基]-噻吩-2-羧酸吡啶-4-基酰胺	化合物 171			B	nd



III21

表 7

名称	化合物	Ar <sup>1</sup> -	-R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup>	Pr	IC <sub>50</sub> μM ROCK
5- {1-氨基-3-(2-(3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基}-噻吩-2-羧酸吡啶-4-基酰胺	化合物 172				D	nd

## 实施例 2

本发明化合物显示了提高的（相比于已知的 ROCK 抑制剂）细胞效能、卓越的选择性、良好的物理化学和药代动力学特性。

本发明化合物是 ATP 竞争性激酶抑制剂。作为 ROCK 抑制剂，其可用于调节平滑肌细胞收缩性、细胞运动性、凋亡、轴突生长和再生以及转移形成。例如，其可用于治疗肺血管收缩、血管疾病、脑血管痉挛、勃起功能障碍（ED）、青光眼、细胞转化、癌转移、纤维化、和脑血管痉挛。

与已知的 ROCK 抑制剂如法舒地尔和 Y-27632 相比，本发明化合物显示出相似的或增强的效能（20 ~ 100 倍）、增强的针对其它激酶的选择性（大于 10 倍）以及增强的物理化学和药代动力学特性（允许用于旨在医疗用途的经由口服施用的全身性暴露）。也能实现其它的使用途径。

在青光眼的治疗中，本发明化合物的 ROCK 抑制作用削弱了肌球蛋白 - 肌球蛋白相互作用，所述相互作用调节睫状肌尤其是眼内小梁网的平滑肌收缩。这促进水性体液的外流并降低眼内压。

本 ROCK 抑制剂可用于降低经受神经损伤之组织中的细胞凋亡和坏死。这些作用有益于晚期青光眼患者，而且有益于治疗退行性视网膜疾病比如年龄相关的黄斑变性（AMD）和视网膜色素变性（RP）。

## 生物化学特性分析

### 初始激酶组的效能和选择性

评价了本发明化合物对紧密相关激酶的效能和选择性（数据未显示）。

与已知的 ROCK 抑制剂如 Y-27632 相比，本发明化合物至少是等效

或者强 10 倍以上的效力，并且对紧密相关的 AGC 家族蛋白激酶如 PKA、PKB 和 PKC 的选择性提高。

### 特异性

还测试了本发明化合物在 10  $\mu$ M 时对一组 21 种受体、离子通道和转运蛋白的特异性（数据未显示）。对于所述特异性组而言，选择了代表性的神经递质受体与激素受体、离子通道和神经递质转运蛋白的组。

得自此组的数据支持了所研究化合物的良好特异性以及最小药理学副作用的潜能。

这表明本发明化合物是强效、选择性和特异性的 ROCK 抑制剂。

### 基于细胞的特性分析

由于细胞渗透和 ATP 浓度的差异，激酶抑制剂通常在生物化学试验和细胞试验之间显示出效能的损失。

为对本发明 ROCK 抑制剂的选择性进行更准确的深入观察，用体外细胞 IC<sub>50</sub> 值补充了本发明化合物的体外生物化学数据。

设计细胞试验，以测定生理条件下的 ROCK 活性。

该试验是基于以下的观察：从人单核细胞/巨噬细胞中释放脂多糖（LPS）诱导的 TNF $\alpha$  部分取决于 ROCK。

数据（未显示）确证了以下事实：本发明化合物具有与现有技术化合物相似的或至少比其强 10 ~ 20 倍的体外细胞 IC<sub>50</sub>。

### eADME-tox 特性分析

已建立了预测人药代动力学和毒性的最相关的参数。

本发明化合物显示了提高的和具有吸引力的 eADME-tox 特性（数据未显示）。这些特性有：高溶解性、中等至高等的渗透性、所需要的代谢稳定性、无体外毒性。这些特性允许全身性应用和局部应用。

还测试了本发明化合物对于细胞活力和细胞毒性的潜在作用。

在人胚肾细胞（HEK293T）中测试了细胞活力和细胞毒性。在化合物存在下将 HEK293T 细胞培养 48 小时。在培养阶段结束时，通过定量 ATP 含量（CellTiter Glo, Promega），并且测试上清液中 LDH 的存在（CytoTox One, Promega）评价了细胞活力，此二者均用作细胞毒性的标志物。

对于本发明化合物而言，最高至 30  $\mu\text{M}$ ，未观察到对细胞活力和细胞毒性的影响。

## PK 特性分析

在雄性 CD-1 小鼠中使用组合给药 (cassette administration) 研究了本发明化合物的药代动力学参数。

在施用本发明化合物期间未观察到不良反应。

总体系统性暴露实现了非常优秀的绝对生物利用度。所述化合物的系统性水平与口服施用后数小时达到药理学酶抑制作用相一致。

## 体内生物标记物分析

ROCK 在 LPS 诱导的细胞因子产生特别是  $\text{TNF}\alpha$  产生中发挥作用。

对本发明化合物的体内作用进行了研究。

通过口服 (PO) 或腹腔注射 (IP) 途径以 30 mg/kg 给雄性大鼠施用本发明化合物。在给药 2 小时和 4 小时后以 LPS 激发小鼠并在 LPS 激发后 1 小时取血样以使用现有的技术研究血液  $\text{TNF}\alpha$  水平。

结果 (未显示) 确证了以下事实: 在 IP 和 OP 给药后, 本发明化合物能有效地抑制  $\text{TNF}\alpha$  的释放。

## 炎症的卡拉胶模型

使用卡拉胶模型评价了本发明化合物降低急性炎症的功效: 在实验开始时, 将 5~6 周龄 Swiss Webster 小鼠 (Harlan) 称重, 并通过水置换法测量右爪的体积。在将卡拉胶注射进脚爪前 2 小时, 给动物 (n=10) 口服施用赋形剂或 10 mg/kg、30 mg/kg 的本发明化合物。口服施用后两小时将动物麻醉并在所述脚爪的下足跖内注射 50  $\mu\text{l}$  (10 mg/ml) 卡拉胶。注射后 2、4 和 6 小时测量所述脚爪的体积。

服用 10 mg/kg 和 30 mg/kg 本发明化合物的小鼠均发现脚爪体积的减小。根据 T 检验, 所述两小时数值具有 > 99% 的显著性。

结果 (未显示) 确证了以下事实: 本发明化合物能以 10 mg/kg 的最大效应剂量抑制卡拉胶模型中的炎症反应。

上述数据确证了以下事实: 本发明化合物能以非常有利的 eADME 特性、Tox 特性和 PK 特性选择性和特异性地抑制 ROCK。

总之, 本发明化合物特别适合作为药物并用于以下病症的治疗:



VSMC 过度收缩 (hypercontraction), 包括但不限于脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、高血压、肺高血压、以及猝死。

其它的 SMC 疾病, 包括但不限于支气管哮喘和青光眼。

动脉硬化疾病, 包括但不限于心绞痛、心肌梗塞、再狭窄、中风、高血压性血管疾病、心力衰竭、心脏同种异体移植、血管病变 (vasculopathy) 和静脉移植疾病。

其它的疾病, 包括但不限于骨质疏松、勃起功能障碍和癌症 (比如转移, 例如细胞迁移)、脊髓损伤、中风、HIV、炎症疾病和脱髓鞘病 (demyelinating diseases)、阿尔茨海默病、神经病理性疼痛、哮喘、早产、肾脏疾病。

本发明包括化合物 1 至 172 及其立体异构体、互变异构体、外消旋体或药学可接受的盐和/或溶剂化物。

本发明还包括确定 ROCK 抑制剂在炎症反应方面的功能的方法, 所述方法包括以下步骤: 提供 ROCK 抑制剂, 测试所述抑制剂的至少一种选自以下的参数的活性:

- (1) LPS 诱导的 TNF 释放,
- (2) 卡拉胶诱导的水肿模型,

以及从所述至少一种参数的阳性结果来确定 ROCK 抑制剂用于预防、缓解、治疗与炎症相关的病况或疾病方面的用途。

本发明还包括确定化合物在炎症中功能的方法, 所述方法包括以下步骤: 提供化合物, 测试所述化合物在体外或体内 ROCK 抑制试验中的活性, 并从所述抑制分析的阳性结果中来确定所述化合物用于预防、缓解、治疗与炎症相关的病况或疾病的用途。本发明优选包括确定化合物在炎症中功能的方法, 所述方法包括以下步骤: 提供化合物, 测试所述化合物对 ROCK 的活性。

本文中所引用的全部专利、专利申请、以及公开的参考文献通过参考以其全部内容并入本文。尽管已引用优选的实施方案来具体显示并描述了本发明, 但本领域技术人员将会理解, 可作出各种形式和细节上的变化而不背离本发明由权利要求所涵盖的范围。