



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103316000 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201310202666. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 03. 04

A61K 31/4409 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/44 (2006. 01)

1018996. 7 2010. 11. 10 GB

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 27/06 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 27/02 (2006. 01)

201180011949. 6 2011. 03. 04

A61P 29/00 (2006. 01)

(71) 申请人 奥弗塔克姆股份有限公司

地址 比利时迪彭贝克

(72) 发明人 D·雷森 O·戴非尔特 N·卡瓦尔

P·布罗姆 S·波兰德

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

权利要求书2页 说明书107页

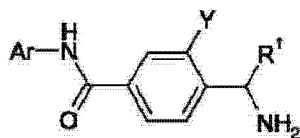
(54) 发明名称

用作 ROCK 抑制剂的杂环酰胺

(57) 摘要

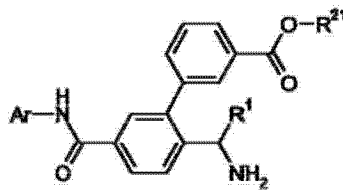
本发明涉及一种新型的激酶抑制剂,更具体来说是 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及该抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。特别是,本发明涉及一种新型的 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及该抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。此外,本发明涉及治疗方法及所述化合物在制备药物中的用途,所述药物适用于多种治疗适应症,包括性功能障碍、炎症性疾病、眼科疾病及呼

吸系统疾病。



(I)

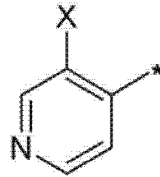
1. 式(IIa)化合物或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、盐、水合物、或溶剂化物，



IIa

其中

Ar 代表



X 为氢或氟

R<sup>1</sup> 代表氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>21</sup> 选自 -C<sub>1-6</sub> 烷基、被氧基所取代的 3, 4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、和苯基；

在制备用于治疗 and / 或预防选自以下组别的眼睛疾病的药物中的用途：视网膜病变、视神经病变、青光眼、炎性眼疾、和视网膜退行性疾病。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中 X 为氢。

3. 根据权利要求 1 的用途，其中 X 为氟。

4. 根据权利要求 1 的用途，其中 R<sup>21</sup> 选自：

--- 甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体；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、环戊基甲基及环己基；

--- 被氧基所取代的 3, 4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基；和

--- 苯基。

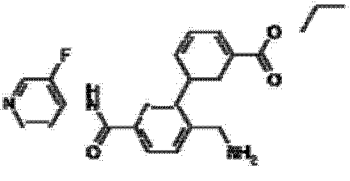
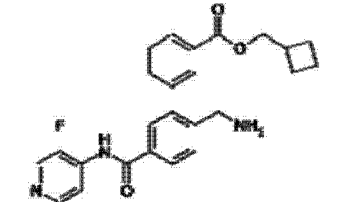
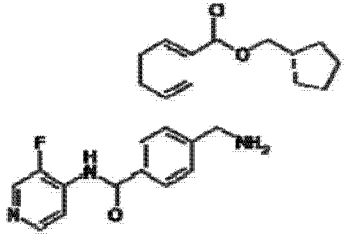
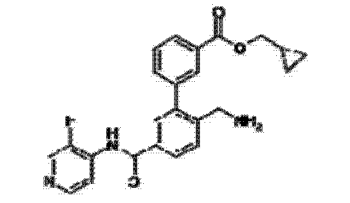
5. 根据权利要求 1 的用途，其中所述化合物选自以下组别：

1	2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯
4	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯
7	2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯
8	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯
10	2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯
11	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯
12	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯
13	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁酯

14	2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁酯
27	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸异丙酯
36	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环丙甲酯
38	2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环戊甲酯

6. 根据权利要求1的用途,其中所述化合物选自以下组别:

5	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯
9	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯
37	2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环丙甲酯

174	
184	
185	
207	

7. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述视网膜退行性疾病为黄斑变性或视网膜色素变性。

8. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述眼睛疾病为炎性眼疾。

9. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述眼睛疾病为青光眼。

## 用作 ROCK 抑制剂的杂环酰胺

[0001] 本申请是申请日为 2011 年 3 月 4 日、申请号为 201180011949.6、发明名称为“用作 ROCK 抑制剂的杂环酰胺”的中国专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及一种新型的激酶抑制剂,更具体来说是 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及该抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。特别的是,本发明涉及一种新型的 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及该抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。

### 背景技术

[0003] 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 ROCK 在人体内由两种异构体 ROCK I 及 ROCK II 组成。ROCK I 在 18 号染色体被编码,而 ROCK II (也称之为 Rho 激酶)则位于 12 号染色体。两者的分子质量均约为 160kD。两者(的氨基酸序列)具有 65% 的同源性,其中激酶区的同源性高达 95%。尽管它们的序列很相似,但组织分布却各有不同。ROCK I 最高水平的表达可从心脏、肺和骨骼组织观察到,而 ROCK II 则主要在大脑表达。最近的数据显示这两种异构体有部分的功能冗余性,ROCK I 更多地涉及于免疫活性,而 ROCK II 则涉及于平滑肌功能。ROCK 这个术语是指 ROCK I (又名 ROK- $\beta$ 、p160ROCK 或 Rho 激酶  $\beta$ )及 ROCK II (又名 ROCK- $\alpha$  或 Rho 激酶  $\alpha$ )。

[0004] ROCK 活性已被证明由 Rho (Ras 同源物)GTP 结合蛋白的一成员——GTPase RhoA 所影响而增强。活性型 GTP 结合态的 RhoA 与位于自抑制羧基末端环的 ROCK Rho 蛋白结合域(RBD)产生相互作用。在结合后,ROCK 负性调节区及激酶区之间的相互作用被破坏。这个过程使得激酶获取完全处于活性状态的开放构象。该开放构象也由脂质激活因子(例如花生四烯酸)与激酶羧基末端结构域的 PH 结构域的结合所致。也描述了细胞凋亡过程中另一个激活机制,并涉及经胱天蛋白酶(caspase)-3 及 -2 (或粒酶 granzyme B)分别对 ROCK I 及 II 进行的羧基端裂解。

[0005] ROCK 在各种细胞功能中起到重要作用,例如平滑肌收缩、肌动蛋白细胞骨架的组织、血小板活化、肌球蛋白磷酸酶细胞粘附的下调、主动脉平滑肌细胞的迁移、增生、存活及凝血酶诱导反应、心肌细胞肥大、支气管平滑肌收缩、平滑肌收缩及非肌肉细胞骨架重组、容量调控阴离子通道的激活、神经突回缩、伤口愈合、细胞转化和基因表达。ROCK 也在涉及自身免疫和炎症方面的许多信号途径中发挥作用。ROCK 已被证明在 NF- $\kappa$ B 的激活方面发挥作用,该 NF- $\kappa$ B 是一种导致肿瘤坏死因子 TNF 和其他炎性细胞因子产生的关键分子。据报告,ROCK 抑制剂能对抗脂多糖(LPS)刺激 THP-1 巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 因子的产生。因此,ROCK 抑制剂提供了有益的疗法来治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病及氧化应激反应。

[0006] 总的来说,ROCK 是平滑肌细胞功能的主要控制点,并且是各种炎性细胞的炎症过程以及许多患病器官的纤维化和重塑过程的关键信令成分。有明显的迹象表明 ROCK 涉及了许多疾病的发病机制,当中包括了哮喘、慢性阻塞性肺病和青光眼。此外,ROCK 牵连到各



种疾病和障碍,当中包括了眼疾、呼吸道疾病、心血管疾病和血管疾病、炎症性疾病、神经系统和中枢神经系统疾病、增生性疾病、肾脏疾病、性功能障碍、血液系统疾病、骨骼疾病、糖尿病、良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病。

[0007] 以基因敲除模型和大量的学术研究作为例证,ROCK 看起来是一个安全的靶点。这些基因敲除小鼠的数据与法舒地尔(Fasudil)的上市后监测研究(用于治疗蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛的适度有力 ROCK 抑制剂)结合,表明了 ROCK 是一个真正和显著的药物靶标。

[0008] ROCK 抑制剂可用作治疗涉及 ROCK 途径的障碍的治疗性药物。因此,我们极度需要开发一种可用于治疗各种与 ROCK 激活相关的 ROCK 抑制剂,特别是考虑到目前这些疾病大多数都治疗不足。一些非限制的例子是青光眼、哮喘和慢性阻塞性肺病。

[0009] 青光眼,一类因视神经损伤而可能会导致视力减退和失明的疾病,是因眼内压力增加而引起的。这是成人失明的常见原因,大多是一种在确诊后需要终身控制的慢性疾病。由于目前的治疗只能控制且无法根治疾病,并进一步遭受刺激、局部和全身的副作用,该疾病需要一个改善的治疗法。此外,其它的正面影响,也就是 ROCK 抑制剂的抗炎和神经再生成分将被优先考虑。引用诸如 Y-27632 的 ROCK 抑制剂能改变细胞形态及减少温育的 TM 人类细胞的张力纤维、焦点粘着和 MLC 磷酸化;它们舒张体外培养的人小梁网状组织、舒张体外的人类 Schlemm 管道内皮细胞,当局部应用到动物身上将能显著增加小梁流出,导致有利地降低眼内压力。

[0010] 过敏性哮喘是一种因遗传性易感者对无处不在的环境蛋白产生非适应性免疫反应,从而引发的呼吸道慢性炎症疾病。虽然有相当成功的治疗方法,患病率却因这些疗法无法根治而有所增加;现在情况仍在加剧,并有越来越多的无反应者。能对付该疾病所有因素的新型、高效、节制激素疗法是必需的。

[0011] 慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一组以慢性不可逆性呼吸道受制、与异常炎症反应、支气管收缩、以及肺组织的重塑和损害为特征的疾病。它是人类死亡的主要原因之一,患病率正稳步地增加。由于目前的疗法不足以治愈疾病,我们迫切的需要寻求新的治疗方法。由于糖皮质激素只具有有限或根本无效的作用,因此到现在为止仅使用支气管扩张剂。引用诸如 Y-27632 的 ROCK 抑制剂能舒张分离的人支气管制备物,抑制麻醉动物的呼吸道阻力增加,加强体外和体内的  $\beta$ -受体激动剂的舒张作用,并在吸入后给予迅速的支气管扩张。此外,ROCK 抑制剂能阻断  $H_2O_2$  诱导的气管平滑肌收缩(氧化应激反应的临床标记)。

[0012] 与呼吸道炎症相关的是,ROCK 抑制剂能对抗消炎药介导的跨内皮细胞通透性的增强、保持血管内皮的屏障完整性、抑制体内卵清蛋白激发后的嗜酸性粒细胞的流入、防止肺水肿的形成及中性粒细胞迁移、抑制过敏小鼠呼吸道内对乙酰甲胆碱和 5-羟色胺的过敏反应及阻断 LPS 诱导的肿瘤坏死因子(TNF)释放。至于呼吸道纤维化和重塑方面,ROCK 抑制剂能阻断呼吸道平滑肌细胞诱导的迁移。ROCK 对于呼吸道重塑作用的体外证据可见于人类的肺癌细胞系、小牛的气管平滑肌细胞和人类呼吸道平滑肌。ROCK 对于纤维化作用的体内证据一般产生于小鼠中(其中 ROCK 的部分缺失引起衰减的心肌纤维化)。Y-27632 对于心肌梗塞以及法舒地尔(fasudil)对于慢性高血压大鼠模型的充血性心脏衰竭的心肌纤维化

衰减为 ROCK 对于重塑的重要性带来另外的适应症。最后, ROCK 抑制剂增加平滑肌细胞的凋亡细胞损失。

[0013] 男性和女性的人体性反应会因生理、心理和激素因素的相互作用而产生。男性和女性人体性反应的其中一个共同之处是血管作用应答,它会因性刺激带来的血管平滑肌松弛、从而令生殖器的性组织充血。因此,当会阴血管的平滑肌放松时,阴茎和阴蒂内的血压和血流量也随之增加。动脉血的流入将导致阴茎或阴蒂海绵体扩大,从而导致勃起。

[0014] 阳痿(男性勃起功能障碍)一般界定为无法达到和维持足够进行满意性表现和性交的勃起能力。阳痿可能是因为心理障碍、神经系统异常或其他包括激素缺乏的生理障碍,或多种原因的结合导致而成。在美国,男性阳痿估计影响到 40% 的 40 岁男性,随着年龄增加到 50 岁将提高至约 50%,到 70 岁时将高达 67%。据估计,高达 3000 万美国男性会因阳痿问题而痛苦。

[0015] 女性随着年龄的增加也会面对性功能障碍,并伴有更年期发作和增加血管疾病的风险。因此,跟男性一样,女性的性唤起至少有一部分会伴有令阴蒂充血的血流量增加。阴道的血流量也增加了阴道的润滑程度。因此,女性性功能障碍可能是由于在整个人体活动时无法达到或维持阴蒂充血和 / 或阴道润滑而引起的。

[0016] 目前,大部分用于治疗勃起功能障碍的血管扩张剂能靶向减少钙离子的信号转导途径,这需要启动血管平滑肌的收缩活动。然而,从生理角度来看,血管收缩的启动是一个非常急性的活动,持续时间仅从数秒钟到数分钟。勃起组织通过钙非依赖性信号转导途径的长期的血管收缩保持在松弛状态。保持钙非依赖性血管收缩的信号途径是 RhoA/Rho 激酶途径。ROCK 抑制剂对于治疗勃起功能障碍也相应有用。因此,从一方面来看,本发明包含一种用于治疗男性或女性性功能障碍的方法,其包括向有此需要的个体局部施用包含能在器官受试体中减弱对性刺激的 Rho 激酶活性的化合物及药学上可接受的载体的组合物。

[0017] 目前有几种已知的 ROCK 抑制剂类型。当前的重点是肿瘤和心血管疾病的应用。到现在为止, ROCK 抑制剂的杰出治疗潜力只限于有限的范围内。其原因在于 ROCK 是这样一种有效和广泛的生化调节剂, ROCK 的全身性抑制作用能带来强大的生物效应,但也被视为是大多数疾病治疗的副作用。事实上, ROCK 抑制剂用较强抗炎成分治疗疾病的医疗用途受到 ROCK 关键作用在调节平滑肌细胞收缩的进补阶段时的阻碍。全身性给药的 ROCK 抑制剂会诱发血压明显下降。因此,我们对不同性质的 ROCK 抑制剂有极高的需求。

[0018] 为了通过调节平滑肌功能和 / 或炎症过程和 / 或重塑展开疾病的针对性具体治疗,我们高度期望 ROCK 抑制剂能靶向目标器官,以避免大份量的药物进入其他器官。因此,本地或局部的药物应用是所期望的。通常情况下,局部应用的药物用于治疗呼吸道、眼睛、性功能障碍和皮肤疾患。此外,局部注射 / 渗入到病变组织进一步扩大局部应用的 ROCK 抑制剂的潜在医疗用途。若特定的条件得到满足,这些局部应用能允许高浓度的药物达到目标组织。此外,将 ROCK 抑制剂纳入到植入物和支架能进一步扩大局部治疗心血管疾病的医疗应用,这些疾病例如动脉粥样硬化、冠心病及心脏衰竭。

[0019] 尽管直接的局部应用在医疗实践中是被优先考虑的,但进入全身循环的药物水平却令人关注。例如,通过吸入方式局部递送来治疗呼吸道疾病将构成全身性暴露的风险,这是因为通过肺部吸收会令大量药物进入胃肠道和 / 或全身。至于局部递送的眼疾治疗,也因角膜低渗透性、低流体容量、高效引流及眼睑血管的存在导致大量药物进入胃肠道和 /

或全身循环。而至于皮肤给药、局部注射和植入性医疗器械则有渗漏进全身循环的严重危险。因此,除了局部应用外,化合物最好拥有能避免严重全身性暴露的另外属性。

[0020] 软性药物是一旦进入全身循环就灭活的生物活性化合物。这种灭活作用可在肝脏中实现,但优选的灭活作用应出现于血液中。这些化合物一旦局部应用到目标组织 / 器官后将能发挥局部的预期作用。当它们从这个组织渗漏到系统循环中时,它们将非常迅速地灭活。因此,选择软性药物能在目标组织 / 器官中充分稳定以发挥所需的生物效应,但能在血液中迅速降解成生物上无活性的化合物。此外,非常优选的是选择能保留在其生物目标的软性药物。这个特性将限制每日给药的次数,并高度期望减少药物和代谢产物的总负载,此外也将显著地提高患者依从性。

[0021] 总而言之,目前我们依然有持续必要设计和开发 ROCK 抑制剂,以用于治疗范围广泛的疾病状态。这里描述的化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗或减轻与 ROCK 激活相关的各种障碍或病症的严重性。更具体地说,本发明的化合物优选用于预防和 / 或治疗至少一种涉及 ROCK 的疾病或障碍,例如与平滑肌细胞的功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、血管生成过度、高反应性、屏障功能障碍、神经退化病变和重塑有关的疾病。例如,本发明的化合物可用于预防和 / 或治疗如下的疾病和病症:

[0022] - 眼科疾病或病症:包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾。

[0023] - 呼吸道疾病;包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性病变、慢性阻塞性肺病(COPD);支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征

[0024] - 咽喉,鼻和耳的疾病:包括但不限于鼻窦问题、听力问题、扁桃体炎、牙痛、溃疡和鼻炎,

[0025] - 皮肤疾病:包括但不限于角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层肥厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡。

[0026] - 肠道疾病:包括但不限于炎性肠病(IBD)、肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎及克罗恩病。

[0027] - 心脏血管和血管疾病:包括但不仅限于肺动脉高压和肺血管收缩。

[0028] - 炎症性疾病:包括但不仅限于接触性皮炎、过敏性皮炎、牛皮癣、类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0029] - 神经系统疾病:包括但不限于神经性疼痛。本发明化合物因此适用于预防各种神经系统疾病的神经退行性疾病和刺激神经再生。

[0030] - 增生性疾病:例如但不限于乳腺、结肠、肠、皮肤、头部和颈部、神经、子宫、肾、肺、肝、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症;卡斯尔曼病、白血病、肉瘤、淋巴瘤;恶性细胞瘤(malignoma)和黑色素瘤。

[0031] - 肾脏疾病:包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全

[0032] - 性功能障碍:意在包括因缺陷型血管活性应答造成的男性和女性性功能障碍。

本发明的软性 ROCK 抑制剂也可用于治疗由多种原因引起的性功能障碍。举例来说,在一个实施方案中,软性 ROCK 抑制剂可用于治疗与性腺功能低下症相关的性功能障碍,更具体地说,该性腺功能低下症与雄激素水平的降低有关。在另一个实施方案中,软性 ROCK 抑制剂可用于治疗与多种原因有关的性功能障碍,这包括但不限于膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆

腔手术后遗症。此外,软性 ROCK 抑制剂可用于治疗由使用某些药物引起的性功能障碍,例如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物。

[0033] - 骨骼疾病:包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎

[0034] - 此外,本发明的化合物可用于预防和/或治疗例如前列腺增生、移植排斥反应、痉挛、慢性阻塞性膀胱病和过敏这样的疾病和病症。

### 发明内容

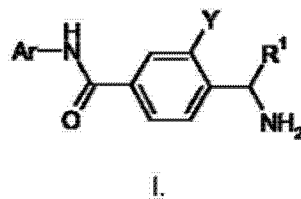
[0035] 我们惊讶地发现本文所描述的化合物用作 ROCK 的抑制剂,具体来说是软性 ROCK 抑制剂。相较于目前已知的 Rock 抑制剂,例如 WO2007/042321 中所描述的,本发明化合物的区别在于它们非常迅速转换成功能上无活性的化合物(如通过对氧磷酯酶 1 (PON1)活性)。

[0036] PON1 是一种钙离子依赖性的血清类 A- 酯酶,它在肝脏中合成及在血液中分泌,并与高密度脂蛋白(HDLs)独占性结合。此外,它能够裂解包含有机磷、芳基酯、内酯和环状碳酸酯的基质特定亚组。因此,所选择的本发明化合物的 Y 取代基一般由以下所列出的式(I)作为表示,以包括选自芳基酯、内酯和环状碳酸的组别(更具体地说是芳基酯和内酯)的取代基。

[0037] 除非文中另有规定,此处使用的星号是用来表示所述单价或二价基团连接到其相关的结构以及该基团形成其一部分的结构的那个点。

[0038] 从第一方面来看,本发明提供了一种式(I)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,

[0039]

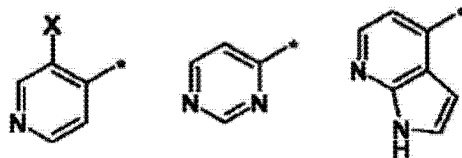


[0040] 其中

[0041] R<sup>1</sup> 选自包含氢、烷基或环烷基的组;别

[0042] Ar 选自包含以下的组别:

[0043]



[0044] 其中 X 选自包含氢或卤素的组别;

[0045] Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基,该取代基选自包括 -C(=O)-OR<sup>21</sup>; -C(=O)-SR<sup>22</sup>; -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; -O-C<sub>1-6</sub> 烷基; -S-C<sub>1-6</sub> 烷基; -O-C<sub>2-8</sub> 烯基; -S-C<sub>2-8</sub> 烯基; -C<sub>1-6</sub> 烷基; 或 -C<sub>2-8</sub> 烯基的组别;

[0046] 其中所述的 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基; -S-C<sub>1-6</sub> 烷基; -O-C<sub>2-8</sub> 烯基; -S-C<sub>2-8</sub> 烯基; -C<sub>1-6</sub> 烷基; 或 -C<sub>2-8</sub> 烯基分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括 C(=O)-OR<sup>21</sup>; -C(=O)-SR<sup>22</sup>; -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; Het<sup>1</sup>; -O-Het<sup>2</sup>; 及 -S-Het<sup>3</sup> 的组别;

[0047]  $R^3$  选自下列的组别:氢;被  $O\text{-Het}^2$  或  $\text{-S-Het}^3$  取代的  $C_{2-8}$  烯基;或被 1、2 或 3 个取代基任选取代的  $C_{1-20}$  烷基,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{-C(=O)-NR}^7\text{R}^8$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ;  $\text{-S-Het}^3$ ;  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基及  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基的组别;

[0048] 其中所述的  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基;  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基;或  $C_{3-6}$  环烯基;分别独立地被取代基取代,该取代基选自包括  $\text{C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{-C(=O)-NR}^3\text{R}^4$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ; 及  $\text{-S-Het}^3$  的组别;

[0049]  $R^4$  选自下列的组别:被  $O\text{-Het}^2$  或  $\text{-S-Het}^3$  取代的  $C_{2-8}$  烯基、或被 1、2 或 3 个取代基任选取代的  $C_{1-20}$  烷基,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ 、 $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ 、 $\text{-C(=O)-NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{Het}^1$ 、 $\text{-O-Het}^2$ 、 $\text{-S-Het}^3$ 、 $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基及  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基的组别;

[0050] 其中所述的  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基;  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基;或  $C_{3-6}$  环烯基;分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括  $\text{C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{-C(=O)-NR}^3\text{R}^4$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ; 及  $\text{-S-Het}^3$  的组别;或;

[0051]  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被一个取代基取代,该取代基选自下列的组别: $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ;  $\text{-S-Het}^3$ ;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-4}$  烷基;或  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{2-4}$  烯基;其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-4}$  烷基;或  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{2-4}$  烯基分别独立地被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ; 及  $\text{-S-Het}^3$  的组别;

[0052]  $R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{2-8}$  烯基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-C(=O)-}$  或  $C_{2-8}$  烯基  $\text{-C(=O)-}$  的组别;其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{2-8}$  烯基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-C(=O)-}$  或  $C_{2-8}$  烯基  $\text{-C(=O)-}$ ,其中所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{2-8}$  烯基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-C(=O)-}$  或  $C_{2-8}$  烯基  $\text{-C(=O)-}$  各自被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ; 及  $\text{-S-Het}^3$  的组别;

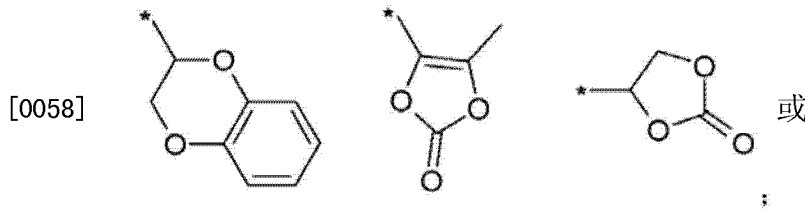
[0053]  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自包含氢;或  $C_{1-6}$  烷基的组别;所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ; 及  $\text{-C(=O)-NH}_2$  的组别;

[0054]  $R^9$  或  $R^{10}$  分别独立地选自包含氢;或  $C_{1-6}$  烷基的组别;所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ; 及  $\text{-C(=O)-NH}_2$  的组别;

[0055]  $R^{13}$  或  $R^{14}$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基-;或  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-C(=O)-}$  的组别,而其中所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-O-C}_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-S-C}_{1-6}$  烷基-;或  $C_{1-6}$  烷基  $\text{-C(=O)-}$  各自被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $\text{-C(=O)-OR}^{21}$ ;  $\text{-C(=O)-SR}^{22}$ ;  $\text{Het}^1$ ;  $\text{-O-Het}^2$ ; 及  $\text{-S-Het}^3$  的组别;

[0056]  $R^{21}$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基;  $C_{1-20}$  烯基;  $C_{1-20}$  炔基;任选取代的  $C_{3-15}$  环烷基;任选取代的芳基;任选取代的杂环基;任选取代的杂芳基的组别;

[0057] 其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被 1、2、3 或更多个取代基任选取代, 该取代基独立地选自包含卤素、氰基、羟基、芳基 -O-、芳基 -S-、芳基 -S(=O)<sub>2</sub>-、芳基 -C(=O)-、-C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、 $C_{3-10}$  环烷基、-O-C(=O)- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基 -O-、 $C_{1-6}$  烷基 -S-、芳基、杂芳基、及杂环基的组别或选自下式:

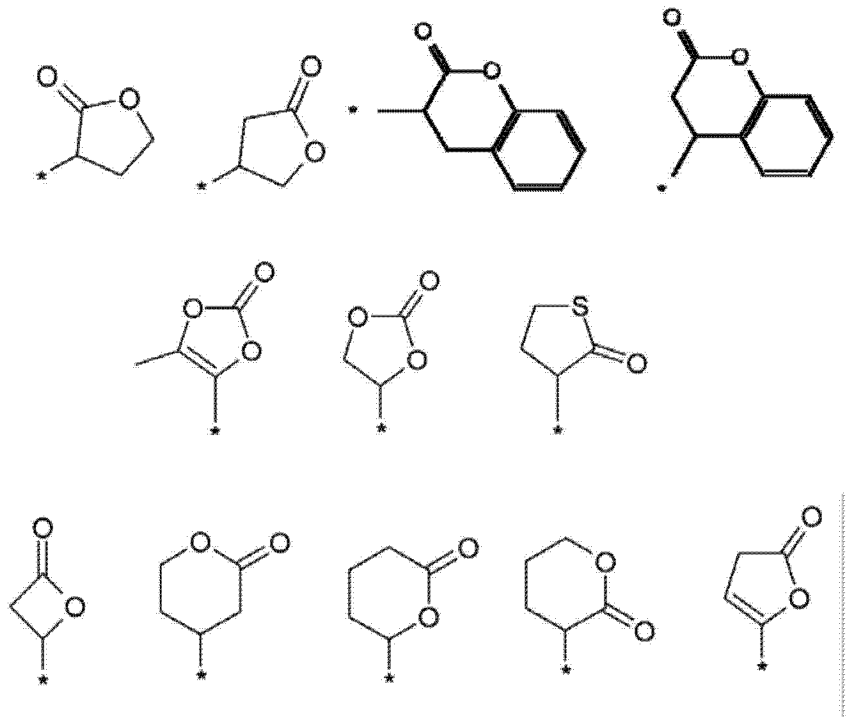


[0059] R<sup>21</sup> 与其相连的羰氧基及“芳基或杂芳基”一起形成在环酯环包含 4 至 9 个碳原子的环酯环;

[0060] R<sup>22</sup> 是可被 1、2、3 或更多个取代基任选取代的  $C_{1-20}$  烷基, 该取代基独立地选自包含卤素、羟基、氨基、氰基、及单或双( $C_{1-4}$  烷基)氨基的组别;

[0061] Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 或 Het<sup>3</sup> 分别独立地选自下列的组别;

[0062]



[0063] 从另一个方面来看, 本发明提供了本发明化合物, 用于体外或体内抑制至少一种激酶活性的用途, 或包含该化合物的组合物。

[0064] 从另一个方面来看, 本发明提供了本发明化合物, 用于抑制至少一种 ROCK 激酶 (例如 ROCKII 和 / 或 ROCKI 异构体) 活性的用途, 或包含该化合物的组合物。

[0065] 从另一个方面来看, 本发明提供了包含本发明化合物的药物和 / 或兽药组合物。

[0066] 从另一个方面来看, 本发明提供了用于人类或兽医药品的本发明化合物。

[0067] 从另一个方面来看, 本发明提供了本发明化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗 and / 或预防至少一种选自眼疾、呼吸道疾病、心血管疾病和血管疾病、炎症性疾病、神经系统和中枢神经系统疾病的疾病和 / 或障碍: 增生性疾病、肾脏疾病、性功能障碍、

血液疾病、骨骼疾病、糖尿病、良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病。

[0068] 发明的详细描述

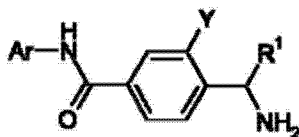
[0069] 本发明现将被进一步的描述。在下面的段落中，本发明的不同方面都会被更详细的定义。除非明确的表示，否则所定义的每个方面也可能会结合任何其他的一个或多个方面。具体来说，任何表示为优选或有利的特性也可能会结合任何其他表示为优选或有利的的一种或多种特性。

[0070] 除非文中另有规定，此处使用的星号是用来表示所述单价或二价基团连接到其相关的结构以及该基团形成其一部分的结构的那个点。

[0071] 可能存在于本发明化合物的未定义(消旋)非对称中心将通过绘出波浪键或直键作交替显示，以显现键的未定义立体性质。

[0072] 正如上文所提及的，本发明的第一方面提供了式(I)的化合物

[0073]



I

[0074] 其中 Y、R<sup>1</sup> 及 Ar 如上所定义，包括立体异构体形式、溶剂化物、药学上可接受的加成盐。

[0075] 当描述本发明的化合物时，除非文中另有规定，否则所用术语将按下列定义来诠释：

[0076] 自身或作为另一基团的一部分的“烷基”术语是指式 C<sub>x</sub>H<sub>2x+1</sub> 的完全饱和烃，其中 x 是大于或等于 1 的数目。一般来说，本发明的烷基基团包含 1 至 20 个碳原子。烷基基团可以是直链或支链，并可能被此处所表明的取代。当碳原子之后加上下标，那该下标是指所命名基团可能包含的碳原子数量。因此，举例来说，C<sub>1-4</sub> 烷基是指具有一至四个碳原子的烷基。烷基基团的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体(如：正丁基、异丁基及叔丁基)；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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基包括所有直链、支链，或拥有 1 至 6 个碳原子的环烷基基团，也因此包括了甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体(如：正丁基、异丁基及叔丁基)；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、环戊基甲基及环己基。

[0077] “任选取代的烷基”这术语指的是在任何可用的连接点被一个或多个取代基任选取代的烷基基团(比如 1 至 4 个取代基、比如 1、2、3 或 4 个取代基或 1 至 2 个取代基)。这些取代基的非限制性例子包括了卤素、羟基、羰基、硝基、氨基、胍基、亚胺基、叠氮基、胍基、氰基、芳基、杂芳基、环烷基、酰基、烷基氨基、烷氧基、巯基、烷硫基、羧酸、酰氨基、烷基酯、氨基甲酸酯、硫代酰氨基、脲、亚磺酰氨基及类似的。

[0078] 除非另有说明，否则此处所用的“烯基”术语是指含有至少一个碳-碳双键的直链、环状或支链烃基基团。链烯基的例子包括了乙烯基，E- 和 Z 型丙烯基、异丙烯基、E- 和 Z 型丁烯基、E- 和 Z 型异丁烯基、E- 和 Z 型戊烯基、E- 和 Z 型己烯基、E、E-、E、Z-、Z、E-

Z, Z- 己二烯基及类似的基团。任选取代的烯基是指选择性地拥有一个或多个取代基(如 1、2、3 或 4) 的烯基, 所述取代基选自上述对取代烷基所定义的那些。

[0079] 除非另有说明, 否则此处所用的“炔基”术语是指含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。链炔基的例子包括了乙炔基、E- 和 Z 型丙炔基、异丙炔基、E- 和 Z 型丁炔基、E- 和 Z 型异丁炔基、E- 和 Z 型戊炔基、E- 和 Z 型己炔基及类似的基团。任选取代的炔基是指选择性地拥有一个或多个取代基(如 1、2、3 或 4) 的炔基, 所述取代基选自上述对取代烷基所定义的那些。

[0080] 自身或作为另一基团的一部分的“环烷基”术语是指环烷基基团, 也就是说, 是拥有 1、2 或 3 个环状结构的单价、饱和或不饱和烃基基团。环烷基包括所有的饱和或部分饱和(包含 1 或 2 个双键)的烃基基团, 含有 1 至 3 个环, 包括单环、双环、多环烷基基团。环烷基基团在环中可能包含 3 个或更多的碳原子, 而根据本发明则普遍包含 3 至 15 个原子。多环环烷基的进一步环可以通过一个或多个螺环原子融合、桥接和 / 或加入。环烷基基团也可能被视为是下文讨论的同素环子集。环烷基基团的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基、双环(2. 2. 1) 庚烷基及环癸基, 其中优选为环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基、双环(2. 2. 1) 庚烷基。“任选取代的环烷基”是指选择性地拥有一个或多个取代基的环烷基(如 1 至 3 个取代基、如 1、2、3 或 4 个取代基), 所述取代基选自上述对取代烷基所定义的那些。当前缀“亚”与环基团同时使用时, 下文也称为亚环烷基, 这是意指本文所定义环基团有两个单键。本发明的亚环烷基基团优选含有与其相配环烷基基团相同数量的碳原子。

[0081] 若所定义的烷基基团为二价的, 即两个单键附着到其他两个基团, 它们将被称为“亚烷基”基团。亚烷基基团的非限制例子包括了亚甲基、亚乙基、甲基甲叉、1, 3- 亚丙基、亚丙基、四亚甲基、乙基亚乙基、1, 2- 二甲基亚乙基、五亚甲基及环己基。同样的, 若以上所定义的烯基基团及以下所定义的炔基基团为二价的, 即有两个单键附着到其他两个基团, 它们将分别被称为“亚烯基”及“亚炔基”基团。

[0082] 本发明的亚烷基基团优选含有与其相配的烷基基团相同数量的碳原子。若存在亚烷基或亚环烷基双基, 那将会通过共同的碳原子或不同的碳原子连接至分子结构, 当中优选共同的碳原子。为了说明这一点, 本发明的命名加上了星号, C<sub>3</sub> 亚烷基基团可能是例如 \* -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - \*、\* -CH(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) - \* 或 \* -CH<sub>2</sub>CH(-CH<sub>3</sub>) - \*。同样的, C<sub>3</sub> 亚环烷基可能是

[0083]



[0084] 若存在亚环烷基基团, 优选为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 亚环烷基基团, 更优选为 C<sub>3</sub> 亚环烷基基团(即亚环丙基基团), 其中会通过共同的碳原子连接至结构。本发明化合物内的亚环烷基及亚烷基双自由基有可能, 但优选不能被取代的。

[0085] 自身或作为另一基团的一部分的杂环基”或“杂环”术语是指非芳香、完全饱和或部分不饱和的环基团(举例来说, 3 至 13 元单环、或 7 至 17 元双环、或 10 至 20 元三环系, 或总共包含 3 至 10 个环原子), 其中至少一个含碳原子环中必须有至少一个杂原子。对于杂环基团中包含杂原子的每个环, 可具有 1、2、3 或 4 个杂原子, 选自氮原子、氧原子和 / 或硫原子, 其中氮及硫杂原子可选择性地被氧化, 而氮杂原子可选择性地被季铵化。若价态允



许的话,杂环基团可以连接至环或环系统的任何杂原子或碳原子。多环杂环的环可以通过一个或多个螺环原子融合、桥接和 / 或加入。任选取代的杂环是指选择性地拥有一个或多个取代基的杂环(如 1 至 4 个取代基、或如 1、2、3 或 4),选自对取代芳基定义的那些。

[0086] 杂环基团的例子包括了哌啶、氮杂环丁烷、咪唑啉、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、3H- 吡啶基、异吡啶基、色烯基、异色满基、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- 喹啉基、4aH- 吡啶基、2- 氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、2- 吡啶啉基、3- 吡啶啉基、吡喃基、二氢-2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、3, 4- 二氢-2H- 吡喃基、酞嗪基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、3- 二氧戊环基、1, 3- 二氧杂环己烷基、2, 5- 二氧咪唑烷基 (dioximidazolidinyl)、2, 2, 4- 哌啶酮基、2- 氧哌啶基、2- 氧吡咯烷酮基 (oxopyrrolodiny)、2- 氧氮杂萘基、二氢吡啶基、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- 氧硫杂环己基 (oxathianyl)、1, 4- 二噻烷基 (dithianyl)、1, 3, 5- 三氧杂环己烷基 (trioxanyl)、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、2H-1, 5, 2- 二噻嗪基、2H- 氧杂环辛三烯基 (oxocinyl)、1H- 吡咯烷基、四氢-1, 1- 二氧代噻吩基、N- 甲酰哌嗪基及吗啉基。

[0087] 此处所用的“芳基”术语是指含有单环(即苯基)或多个芳香环融合在一起(如:萘或蒽)或共价结合的多元不饱和及芳香的烃基基团,通常含 6 至 10 个原子;其中至少有一个环是芳香的。芳香环可以选择性地包含一至三个与其融合的另外的环(环烷基、杂环基或杂芳基)。芳基还旨在包含此处列举的碳环系统的部分氢化衍生物。芳基的非限制例子包括了苯基、联苯基、亚联苯基、5- 或 6- 萘满基 (tetralinyl)、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或 8- 奥基、1- 或 2- 萘基、1-、2-、或 3- 茛基、1-、2-、或 9- 蒽基、1-2-、3-、4-、或 5- 茛基 (acenaphthylenyl)、3-、4-、或 5- 二氢茛基 (acenaphthenyl)、1-、2-、3-、4-、或 10- 菲基、1- 或 2- 戊搭烯基 (pentalenyl)、1-、2-、3-、或 4- 芴基、4- 或 5- 二氢茛基、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 [a, d] 环庚烯基、及 1-、2-、3-、4-、或 5- 茛基。

[0088] 芳环可以选择性地被一个或多个取代基取代。“任选取代的芳基”指的是在任何可用的连接点任选具有一个或多个取代基的芳基(比如 1 至 5 个取代基、比如 1、2、3 或 4)。这些取代基的非限制例子选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、肼、氨基羰基、叠氮基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-SO_2-NH_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧羰基、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、烷基亚磺酸、 $-SO_2R^a$ 、烷硫基、羧基及类似的,其中  $R^a$  是烷基或环烷基。

[0089] 若芳基基团的碳原子被杂原子所替代,由此产生的环被称为杂芳基环。

[0090] 自身或作为另一基团的一部分的“杂芳基”术语是指但不仅限于 5 至 12 个碳原子的芳香环或环系统,其中含有 1 至 3 个环融合在一起或共价结合,通常含 5 至 8 个原子;其中至少有一个是芳香的,其中一个或多个这些环内的一个或多个碳原子可被氧、氮或硫原子代替,其中氮及硫杂原子可选择性地被氧化,而氮杂原子可选择性地被季铵化。这些环可以被融合到芳基、环烷基、杂芳基或杂环基环。这些杂芳基的非限制例子包括了:吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻

二唑基、四唑基、氧杂三氮唑、噻三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、邻二氮苯基、噁嗪基、二噁英基、噻嗪基、三嗪基、咪唑 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑基、噻吩并 [3, 2-b] 呋喃基、噻吩并 [3, 2-b] 噻吩基、[2, 3-d] [1, 3] 噻唑基、噻吩并 [2, 3-d] 咪唑基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶基、吡啶基、吡嗪基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、1(4H)- 苯并吡喃基、1(2H)- 苯并吡喃基、3, 4- 二氢 -1 (2H)- 苯并吡喃基、3, 4- 二氢 -1 (2H)- 苯并吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、1, 3- 苯并噁唑基、1, 2- 苯并异噁唑基、2, 1- 苯并异噁唑基、1, 3- 苯并噻唑基、1, 2- 苯并噻唑基、2, 1- 苯并异噻唑基、苯并三唑基、1, 2, 3- 苯并噁二唑、2, 1, 3- 苯并噁二唑、1, 2, 3- 苯并噻二唑基、2, 1, 3- 苯并噻二唑基、噻吩吡啶基、嘌呤基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、6- 氧 - 哒嗪 -1 (6H)- 基、2- 氧代吡啶 -1 (2H)- 基、6- 氧哒嗪 -1 (6H)- 基、2- 氧代吡啶 -1 (2H)- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯基、喹啉基、异喹啉基、噌嗪基、喹啉基、喹喔啉基、7- 氮杂吡啶基、6- 氮杂吡啶基、5- 氮杂吡啶基、4- 氮杂吡啶基。

[0091] 此处使用的“吡咯基”(也称为唑基 azolyl) 术语包括了吡咯 -1- 基、吡咯 -2- 基及吡咯 -3- 基。此处使用的“呋喃基 furanyl”(也称为呋喃 furyl) 术语包括了呋喃 -2- 基及呋喃 -3- 基。此处使用的“噻吩基 thiophenyl”(也称为噻吩 thienyl) 术语包括了噻吩 -2- 基及噻吩 -3- 基。此处使用的“吡唑基”(也称为 1H- 吡唑基及 1, 2- 唑基) 术语包括了吡唑 -1- 基、吡唑 -3- 基、吡唑 -4- 基及吡唑 -5- 基。此处使用的“咪唑基”术语包括了咪唑 -1- 基、咪唑 -2- 基、咪唑 -4- 基及咪唑 -5- 基。此处使用的“噁唑基”(也称为 1, 3- 噁唑基) 术语包括了噁唑基 -2- 基; 噁唑基 -4- 基及噁唑基 -5- 基。此处使用的“异噁唑基”(也称为 1, 2- 噁唑基) 术语包括了异噁唑基 -3- 基; 异噁唑基 -4- 基及异噁唑基 -5- 基。此处使用的“噻唑基”(也称为 1, 3- 噻唑基) 术语包括了噻唑基 -2- 基; 噻唑基 -4- 基及噻唑基 -5- 基(也称为 2- 噻唑基、4- 噻唑基及 5- 噻唑基)。此处使用的“异噻唑基”(也称为 1, 2- 异噻唑基) 术语包括了异噻唑基 -3- 基、异噻唑基 -4- 基及异噻唑基 -5- 基。此处使用的“三唑基”术语包括了 1H- 三唑基及 4H-1, 2, 4- 三唑基, “1H- 三唑基”包括了 1H-1, 2, 3- 三唑 -1- 基、1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基、1H-1, 2, 3- 三唑 -5- 基、1H-1, 2, 4- 三唑 -1- 基、1H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基及 1H-1, 2, 4- 三唑 -5- 基。“4H-1, 2, 4- 三唑基”包括了 4H-1, 2, 4- 三唑 -4- 基及 4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基。此处使用的“噁二唑基”术语包括了 1, 2, 3- 噁二唑 -4- 基、1, 2, 3- 噁二唑 -5- 基、1, 2, 4- 噁二唑 -3- 基、1, 2, 4- 噁二唑 -5- 基、1, 2, 5- 噁二唑 -3- 基及 1, 3, 4- 噁二唑 -2- 基。此处使用的“噻二唑基”术语包括了 1, 2, 3- 噻二唑 -4- 基、1, 2, 3- 噻二唑 -5- 基、1, 2, 4- 噻二唑 -3- 基、1, 2, 4- 噻二唑 -5- 基、1, 2, 5- 噻二唑 -3- 基(也称为呋咱 -3- 基) 及 1, 3, 4- 噻二唑 -2- 基。此处使用的“四唑基”术语包括了 1H- 四唑 -1- 基、1H- 四唑 -5- 基、2H- 四唑 -2- 基、及 2H- 四唑 -5- 基。此处使用的“氧杂三唑基”术语包括了 1, 2, 3, 4- 氧杂三唑 -5- 基及 1, 2, 3, 5- 氧杂三唑 -4- 基。此处使用的“噻三唑基”术语包括了 1, 2, 3, 4- 噻三唑 -5- 基及 1, 2, 3, 5- 噻三唑 -4- 基。此处使用的“吡啶基 pyridinyl”术语包括了(也称为“吡啶 pyridyl”)吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基及吡啶 -4- 基(也称为 2- 吡啶基、3- 吡啶基及 4- 吡啶基)。此处使用的“嘧啶基”术语包括了嘧啶 -2- 基、嘧啶 -4- 基、嘧啶 -5- 基及嘧啶 -6- 基。此处使用的“吡嗪基”术语包括了吡嗪 -2- 基及吡嗪 -3- 基。此处使用的“邻二氮苯基(哒嗪基)”术语包括了邻二氮苯 -3- 基及邻二氮苯 -4- 基。此处使用的“噁嗪基”(也称为“1, 4- 噁嗪基”)术语包括了 1, 4- 噁嗪 -4- 基及 1, 4- 噁嗪 -5- 基。此处使用的“二噁英基”(也称为“1, 4- 二噁英基”)术语包括了 1, 4- 二噁英 -2- 基及 1, 4- 二

噁英-3-基。此处使用的“噁嗪基”（也称为“1,4-噁嗪基”）术语包括了1,4-噁嗪-2-基、1,4-噁嗪-3-基、1,4-噁嗪-4-基、1,4-噁嗪-5-基及1,4-噁嗪-6-基。此处使用的“三嗪基”术语包括了1,3,5-三嗪-2-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,2,4-三嗪-5-基、1,2,4-三嗪-6-基、1,2,3-三嗪-4-基及1,2,3-三嗪-5-基。此处使用的“咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑基”术语包括了咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-2-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-3-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-5-基及咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-6-基。此处使用的“噁吩并[3,2-b]呋喃基”术语包括了噁吩并[3,2-b]呋喃-2-基、噁吩并[3,2-b]呋喃-3-基、噁吩并[3,2-b]呋喃-4-基、及噁吩并[3,2-b]呋喃-5-基。此处使用的“噁吩并[3,2-b]噁吩基”术语包括了噁吩并[3,2-b]噁吩-2-基、噁吩并[3,2-b]噁吩-3-基、噁吩并[3,2-b]噁吩-5-基及噁吩并[3,2-b]噁吩-6-基。此处使用的“噁吩并[2,3-d][1,3]噁唑基”术语包括了噁吩并[2,3-d][1,3]噁唑-2-基、噁吩并[2,3-d][1,3]噁唑-5-基及噁吩并[2,3-d][1,3]噁唑-6-基。此处使用的“噁吩并[2,3-d]咪唑基”术语包括了噁吩并[2,3-d]咪唑-2-基、噁吩并[2,3-d]咪唑-4-基及噁吩并[2,3-d]咪唑-5-基。此处使用的“四唑并[1,5-a]吡啶基”术语包括了四唑并[1,5-a]吡啶-5-基、四唑并[1,5-a]吡啶-6-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、及四唑并[1,5-a]吡啶-8-基。此处使用的“吡啶基”术语包括了吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、-吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基及吡啶-7-基。此处使用的“吡嗪基”术语包括了吡嗪-1-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、吡嗪-5-基、吡嗪-6-基、吡嗪-7-基、及吡嗪-8-基。此处使用的“异吡啶基”术语包括了异吡啶-1-基、异吡啶-2-基、异吡啶-3-基、异吡啶-4-基、异吡啶-5-基、异吡啶-6-基及异吡啶-7-基。此处使用的“苯并呋喃基”（也称为苯并[b]呋喃基）术语包括了苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基及苯并呋喃-7-基。此处使用的“异苯并呋喃基”（也称为苯并[c]呋喃基）术语包括了异苯并呋喃-1-基、异苯并呋喃-3-基、异苯并呋喃-4-基、异苯并呋喃-5-基、异苯并呋喃-6-基及异苯并呋喃-7-基。此处使用的“苯并噁吩基”（也称为苯并[b]噁吩基）术语包括了2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、4-苯并[b]噁吩基、5-苯并[b]噁吩基、6-苯并[b]噁吩基及-7-苯并[b]噁吩基（也称为苯并噁吩-2-基、苯并噁吩-3-基、苯并噁吩-4-基、苯并噁吩-5-基、苯并噁吩-6-基及苯并噁吩-7-基）。此处使用的“异苯并噁吩基”（也称为苯并[c]噁吩基）术语包括了异苯并噁吩-1-基、异苯并噁吩-3-基、异苯并噁吩-4-基、异苯并噁吩-5-基、异苯并噁吩-6-基及异苯并噁吩-7-基。此处使用的“吡啶基”（也称为1H-吡啶基或2-氮杂吡啶基）术语包括了1H-吡啶-1-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-7-基、2H-吡啶-2-基、2H-吡啶-3-基、2H-吡啶-4-基、2H-吡啶-5-基、2H-吡啶-6-基、及2H-吡啶-7-基。此处使用的“苯并咪唑基”术语包括了苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基及苯并咪唑-7-基。此处使用的“1,3-苯并噁唑基”术语包括了1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-4-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基及1,3-苯并噁唑-7-基。此处使用的“1,2-苯并异噁唑基”术语包括了1,2-苯并异噁唑-3-基、1,2-苯并异噁唑-4-基、1,2-苯并异噁唑-5-基、1,2-苯并异噁唑-6-基及1,2-苯并异噁唑-7-基。此处使用的“2,1-苯并异噁唑”术语包括了2,1-苯并异噁唑-3-基、2,1-苯并异噁唑-4-基、2,1-苯并异噁唑-5-基、2,1-苯并异噁唑-6-基及2,1-苯并异噁唑-7-基。此处使用的“1,3-苯

并噻唑基”术语包括了 1, 3- 苯并噻唑 -2- 基、1, 3- 苯并噻唑 -4- 基、1, 3- 苯并噻唑 -5- 基、1, 3- 苯并噻唑 -6- 基及 1, 3- 苯并噻唑 -7- 基。此处使用的“1, 2- 苯并异噻唑基”术语包括了 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -4- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -5- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -6- 基及 1, 2- 苯并异噻唑 -7- 基。此处使用的“2, 1- 苯并异噻唑基”术语包括了 2, 1- 苯并异噻唑 -3- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -4- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -5- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -6- 基及 2, 1- 苯并异噻唑 -7- 基。此处使用的“苯并三唑基”术语包括了苯并三唑 -1- 基、苯并三唑 -4- 基、苯并三唑 -5- 基、苯并三唑 -6- 基及苯并三唑 -7- 基。此处使用的“1, 2, 3- 苯并噁二唑基”术语包括了 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -4- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -5- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -6- 基及 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -7- 基。此处使用的“2, 1, 3- 苯并噁二唑基”术语包括了 2, 1, 3- 苯并噁二唑 -4- 基、2, 1, 3- 苯并噁二唑 -5- 基、2, 1, 3- 苯并噁二唑 -6- 基及 2, 1, 3- 苯并噁二唑 -7- 基。此处使用的“1, 2, 3- 苯并噁二唑基”术语包括了 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -4- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -5- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -6- 基及 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -7- 基。此处使用的“2, 1, 3- 苯并噻二唑基”术语包括了 2, 1, 3- 苯并噻二唑 -4- 基、2, 1, 3- 苯并噻二唑 -5- 基、2, 1, 3- 苯并噻二唑 -6- 基及 2, 1, 3- 苯并噻二唑 -7- 基。此处使用的“噻吩并吡啶基”术语包括了噻吩并 [2, 3-b] 吡啶基、噻吩并 [2, 3-c] 吡啶基、噻吩并 [3, 2-c] 吡啶基及噻吩并 [3, 2-b] 吡啶基。此处使用的“嘌呤基”术语包括了嘌呤 -2- 基、嘌呤 -6- 基、嘌呤 -7- 基及嘌呤 -8- 基。此处使用的“咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基”术语包括了咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -4- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -5- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -6- 基及咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -7- 基。此处使用的“1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯基”术语包括了 1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -4- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -6- 基、及 1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -7- 基。此处使用的“喹啉基”术语包括了喹啉 -2- 基、喹啉 -3- 基、喹啉 -4- 基、喹啉 -5- 基、喹啉 -6- 基、喹啉 -7- 基及喹啉 -8- 基。此处使用的“异喹啉基”术语包括了异喹啉 -1- 基、异喹啉 -3- 基、异喹啉 -4- 基、异喹啉 -5- 基、异喹啉 -6- 基、异喹啉 -7- 基及异喹啉 -8- 基。此处使用的“噌嗪基”术语包括了噌嗪 -3- 基、噌嗪 -4- 基、噌嗪 -5- 基、噌嗪 -6- 基、噌嗪 -7- 基及噌嗪 -8- 基。此处使用的“喹啉基”术语包括了喹啉 -2- 基、喹啉 -4- 基、喹啉 -5- 基、喹啉 -6- 基、喹啉 -7- 基及喹啉 -8- 基。此处使用的“喹啉基”术语包括了喹啉 -2- 基、喹啉 -5- 基、及喹啉 -6- 基。此处使用的“7- 氮杂吡啶基”术语是指 1H- 吡咯 [2, 3-b] 吡啶基及包括 7- 氮杂吡啶 -1- 基、7- 氮杂吡啶 -2- 基、7- 氮杂吡啶 -3- 基、7- 氮杂吡啶 -4- 基、7- 氮杂吡啶 -5- 基、7- 氮杂吡啶 -6- 基。此处使用的“6- 氮杂吡啶基”术语是指 1H- 吡咯 [2, 3-c] 吡啶基及包括 6- 氮杂吡啶 -1- 基、6- 氮杂吡啶 -2- 基、6- 氮杂吡啶 -3- 基、6- 氮杂吡啶 -4- 基、6- 氮杂吡啶 -5- 基、6- 氮杂吡啶 -7- 基。此处使用的“5- 氮杂吡啶基”术语是指 1H- 吡咯 [3, 2-c] 吡啶基及包括 5- 氮杂吡啶 -1- 基、5- 氮杂吡啶 -2- 基、5- 氮杂吡啶 -3- 基、5- 氮杂吡啶 -4- 基、5- 氮杂吡啶 -6- 基、5- 氮杂吡啶 -7- 基。此处使用的“4- 氮杂吡啶基”术语是指 1H- 吡咯 [3, 2-b] 吡啶基及包括 4- 氮杂吡啶 -1- 基、4- 氮杂吡啶 -2- 基、4- 氮杂吡啶 -3- 基、4- 氮杂吡啶 -5- 基、4- 氮杂吡啶 -6- 基、4- 氮杂吡啶 -7- 基。

[0092] 举例来说, 杂芳基的非限制例子可以是 2- 或 3- 呋喃、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-异噁唑基、2-,4-或5-噁唑基、1,2,3-三唑-1-, -4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-, -4-或-5-基、1H-四唑-1-,或-5-基、2H-四唑-2-,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-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,2,5-噁二唑-3-或-4-基、1,3,4-噁二唑基、1-或5-四唑基、2-,3-或4-吡啶、3-或4-邻二氮苯基、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、4-氮杂吡啶-1-,2-,3-,5-,或7-基、5-氮杂吡啶-1-,或2-,3-,4-,6-,或7-基、6-氮杂吡啶-1-,2-,3-,4-,5-,或7-基、7-氮杂吡啶-1-,2-,3-,4-,5-,或6-基、2-,3-,4-,5-,6-或7-苯并呋喃、1-,3-,4-或5-异苯并呋喃、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、苯并咪唑-1-基、-2-基、-4-基、-5-基、-6-基、或-7-基、1-,3-,4-,5-,6-或7-苯并吡唑基、3-,4-,5-,6-或7-苯并异噁唑、2-,4-,5-,6-或7-苯并噁唑基、3-,4-,5-,6-或7-苯并异噁唑基、1,3-苯并噁唑-2-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基、-5-基、-6-基、或-7-基、苯并三唑-1-基、-4-基、-5-基、-6-基或-7-基、1-,2-噁蒽基、3-,4-或5-异苯并呋喃基、1-,2-,3-,4-或9-咕吨基、1-,2-,3-或4-苯并氧硫杂环己二烯基、2-,3-吡嗪基、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-或8-吡啶基、2-,3-,4-或5-异吡啶基、1H-吡啶-1-基、3-基、-4-基、-5-基、-6-基、或-7-基、2H-吡啶-2-基、3-基、-4-基、-5-基、-6-基、或-7-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-2-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-3-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-5-基或咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、四唑并[1,5-a]吡啶-5-基、四唑并[1,5-a]吡啶-6-基、四唑并[1,5-a]吡啶-7-基、或四唑并[1,5-a]吡啶-8-基、2-,6-,7-或8-嘌呤基、4-,5-或6-酞嗪基、2-,3-或4-萘啶基、2-,5-或6-喹啉基、2-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基、1-,2-,3-或4-喹啉基、2-,3-,4-,5-,6-,7-,或8-喹啉基 quinoliny (喹啉 quinolyl)、2-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基、1-,3-,4-,5-,6-,7-或8-异喹啉基 isoquinoliny (异喹啉基 isoquinolyl)、3-,4-,5-,6-,7-或8-噌嗪基、2-,4-,6-或7-蝶啶基、1-,2-,3-,4-或9-咔唑基、1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-或9-咪唑基、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-萘啶间二氮苯基、2-,3-,4-,5-,6-,7-,8-,9-或10-(1,7)邻二氮杂菲基、1-或2-吩嗪基、1-,2-,3-,4-,或10-吩噻嗪基、3-或4-呋咱基、1-,2-,3-,4-,或10-啡噁嗪基、或另外取代的衍生物。

[0093] “任选取代的杂芳基”是指选择性地拥有一个或多个取代基的杂芳基(如1至4个取代基、如1,2,3或4),选自上述对取代芳基定义的那些。

[0094] 此处使用的“氧代”术语是指基团=O。

[0095] 此处使用的“烷氧基”术语是指是有式-OR<sup>b</sup>的基团,其中R<sup>b</sup>是烷基。烷氧基优选是C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。适用烷氧基的非限制例子包括了甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊基氧及己氧基。若烷氧

基基团的氧原子被硫取代,由此产生的基团被称为硫代烷氧基。“卤代烷氧基”是一个烷氧基基团,其中烷基基团中的一个或多个氢原子被卤素所取代。适用卤代烷氧基的非限制例子包括了氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基;三氟甲氧基、2-溴乙氧基、五氟乙基、3,3,3-三氯丙氧基、4,4,4-三氯丁氧基。

[0096] 此处所用的“芳氧基”术语代表  $-O-$  芳基的基团,其中芳基的定义请见上文。

[0097] 此处所用的“芳基羰基”或“芳酰基”术语代表  $-C(=O)-$  芳基的基团,其中芳基的定义请见上文。

[0098] 自身或作为另一基团的一部分的“环烷基烷基”术语是指拥有上述环烷基基团连接到上述烷基链的基团。这类环烷基烷基的例子包括了环丙基甲基、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、环丁基丙酯、环戊基丙酯、3-环戊基丁基、环己基丁基及类似的。

[0099] 自身或作为另一基团的一部分的“杂环基-烷基”术语是指拥有上述杂环基基团连接到上述烷基链的基团,即连接到  $-R^d-R^e$  基团,其中  $R^d$  是亚烷基或被烷基基团取代的亚烷基,而  $R^e$  是杂环基基团。

[0100] 自身或作为另一基团的一部分的“羧基”或“羟基羰基”术语是指  $-CO_2H$  基团。因此,羧基烷基是拥有至少一个  $-CO_2H$  取代基的烷基基团。

[0101] 自身或作为另一基团的一部分的“烷氧羰基”术语是指连接到烷基基团的羧基基团,即构成  $-C(=O)OR^e$ ,其中  $R^e$  是上述所定义的烷基。

[0102] 自身或作为另一基团的一部分的“烷基羰氧基”术语是指  $-O-C(=O)R^e$ ,其中  $R^e$  是上述所定义的烷基。

[0103] 自身或作为另一基团的一部分的“烷基羰基氨基”是指式为  $-NH(C=O)R$  或  $-NR'(C=O)R$  的基团,其中  $R$  及  $R'$  分别独立地为烷基或取代的烷基。

[0104] 自身或作为另一基团的一部分的“硫代羰基”是指  $-C(=S)-$  基团。

[0105] 自身或作为另一基团的一部分的“烷氧基”是指包含一个连接到任选取代的直链或支链烷基基团、环烷基基团、芳烷基、或环烷基烷基基团的氧原子的基团。适用烷氧基基团的非限制例子包括了甲氧基、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、己氧基及类似的。

[0106] 自身或作为另一基团一部分的“卤”或“卤素”术语是氟、氯、溴或碘的上位概念。

[0107] 单独或联合应用的“卤代烷基”术语指的是拥有定义如上的烷基,其中一个或多个氢被定义如上的卤素所取代。这类卤代烷基的非限制例子包括了氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及类似的。

[0108] 单独或联合应用的“卤代芳基”术语指的是其中一个或多个氢被定义如上的卤素所取代的拥有上述定义的芳基。

[0109] 单独或联合应用的“卤代烷氧基”术语指的是式为  $-O-$  烷基的基团,其中烷基基团被 1、2 或 3 个卤素原子所取代。举例来说,“卤代烷氧基”包括了  $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、及  $-O-CH_2-CH_2F$ 。

[0110] 每当本发明使用“取代”这个术语时,它是为了表明表达式中一个或多个氢原子被选自指定组别的基团所取代,而前提是指定原子的正常价态不被超越,且该取代能产生化

学性质稳定的化合物,即足以耐受从反应混合物分离到有用的纯度级别、以及配制成治疗剂。

[0111] 若基团可以被任选取代,这类基团可能被取代一次或多次、优选地是能被取代一次、两次或三次。举例来说,取代基可以选自包含卤素、羟基、氧代、硝基、酰氨基、羧基、氨基、氰基、卤代烷氧基及卤代烷基的基团。

[0112] 此处所用的诸如“烷基、芳基或环烷基,每个可被任选取代”或“烷基、芳基或环烷基,可被任选取代”术语指的是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的环烷基。

[0113] 按照本文所述,本发明的一些化合物可能含有作为不对称中心的一个或更多非对称碳原子,这可能会导致不同的光学异构形式(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这些光学异构形式、以及它们的混合物。

[0114] 更概括的说,从上述所见,专业人员将清楚知道本发明的化合物可能会以不同的异构体和/或互变异构体的形式存在,包括但不限于几何异构体、构象异构体、E/Z型异构体、立体异构体(即对映异构体及非对映异构体)及对应于本发明化合物中环的不同位置的相同取代基的异构体。所有这些可能的异构体、互变异构体及它们的混合物将被纳入发明的范围内。

[0115] 每当在本发明中使用“本发明的化合物”的术语或类似术语是指包含通式 I 及其任何亚群的化合物。这个术语也指表 1 至 11 所示的化合物、它们的衍生物、N-氧化物、盐类、溶剂化物、水合物、立体异构体形式、外消旋混合物、互变异构体形式、光学异构体、类似物、前药、酯及代谢产物及它们的季铵化的氮类似物。所述化合物的 N-氧化物形式旨在包含一个或多个氮原子被氧化成所谓 N-氧化物的化合物。

[0116] 本说明书和所附权利要求中,使用的单数形式“一种”、“一个”和“该”也包括复数所指物,除非该内容另外清楚地表明。举例来说,“一个化合物 a compound”是指一个或超过一个的化合物。

[0117] 以上所述和说明书中所使用的其他术语皆被所属领域的技术人员了解。

[0118] 在进一步的实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物

[0119] 其中;

[0120]  $R^1$  是氢、或  $C_{1-4}$  烷基;特别是甲基;

[0121] Ar 如上所定义,以及

[0122] Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基,该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-NR^5R^6$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基;  $-C_{1-6}$  烷基;或  $-C_{2-8}$  烯基的组别;

[0123] 其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基,或  $-C_{2-8}$  烯基;可分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括  $C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0124]  $R^3$  选自包含下列的组别:氢;可被 1、2 或 3 个取代基任选取代的  $C_{1-20}$  烷基,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;  $-S-Het^3$ ;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-$  及  $C_{1-6}$  烷基  $-O-$  的组别;特别来说  $R^3$  是氢;

[0125]  $R^4$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基的组别,该  $C_{1-20}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基任选取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;  $-S-Het^3$ ;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-$  及  $C_{1-6}$  烷基  $-O-$  的组别;特别来说  $R^4$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基的组别,该  $C_{1-20}$  烷基被

1、2 或 3 个取代基任选取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 或

[0126]  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环, 它被一个取代基取代, 而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;  $-S-Het^3$ ; 或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 其中所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 特别来说  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环, 它被一个取代基取代, 而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ; 或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 其中所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基任选取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 更特别来说  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环, 它被一个取代基取代, 而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0127]  $R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-O-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{2-8}$  烯基;  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  或  $C_{2-8}$  烯基  $-C(=O)-$  的组别; 其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-O-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$ , 其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-O-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  可被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 特别来说  $R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  的组别; 其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$ , 其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 更特别来说  $R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  的组别; 其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$ , 其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 更特别来说  $R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢; 或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基; 该  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基可分别独立地选自包含  $-Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0128]  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自包含氢; 或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 它们被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $-C(=O)-OR^{21}$ ; 及  $-C(=O)-NH_2$  的组别; 特别来说  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自包含氢; 或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 它们被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ; 及  $-C(=O)-NH_2$  的组别; 更特别来说  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自包含氢; 或被  $-C(=O)-OR^{21}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基;

[0129]  $R^9$  或  $R^{10}$  分别独立地选自包含氢或  $C_{1-6}$  烷基的组别; 所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个  $-C(=O)-OR^{21}$  取代基所取代;

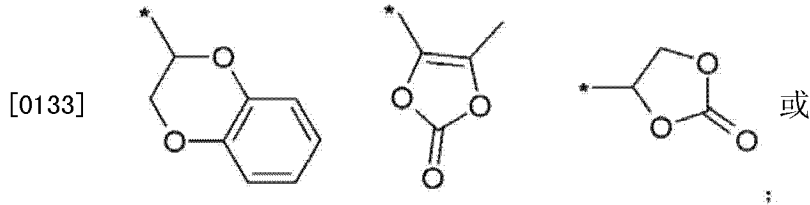
[0130]  $R^{13}$  或  $R^{14}$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-O-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  的组别, 其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基  $-O-C_{1-6}$  烷基-;  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-C(=O)-$  被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 特



别来说  $R^{13}$  及  $R^{14}$  代表了氢；

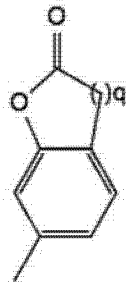
[0131]  $R^{21}$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基； $C_{1-20}$  烯基；任选取代的  $C_{3-15}$  环烷基；任选取代的杂环基；及任选取代的芳基的组别；

[0132] 其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被 1、2、3 或更多个取代基任选取代，该取代基选自包含卤素、氰基、羟基、芳基 -O-、芳基 -S-、芳基 -S(=O)<sub>2</sub>-、芳基 -C(=O)-、-C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>-、-O-C(=O)- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基 -O-、 $C_{1-6}$  烷基 -S-、芳基、杂芳基、杂环基及  $C_{3-15}$  环烷基的组别或下式：



[0134]  $R^{21}$  与它们相连的羰基及苯基一起形成下式的环酯环

[0135]

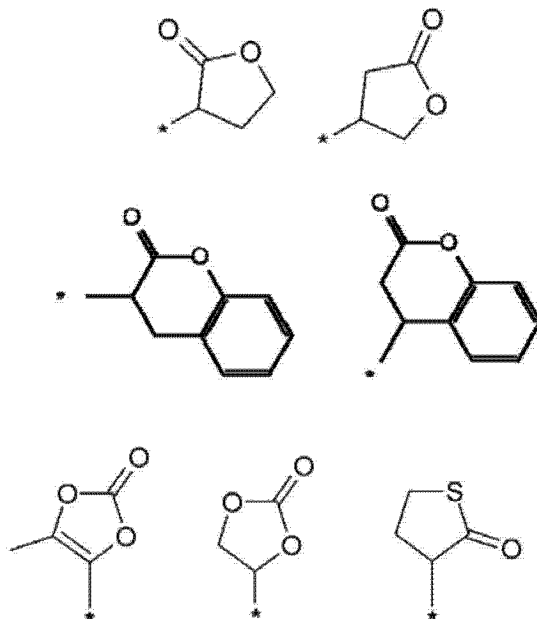


[0136] 其中 q 是从 1 到 6 的整数；

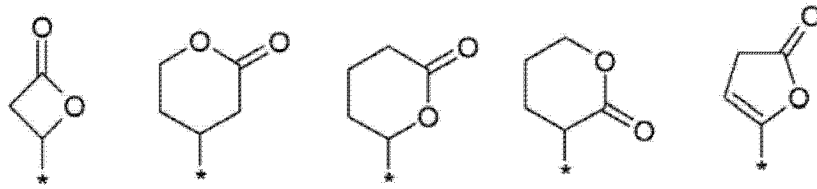
[0137]  $R^{22}$  是  $C_{1-20}$  烷基，可被 1、2、3 或更多个卤素取代基任选取代；

[0138] Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 或 Het<sup>3</sup> 分别独立地选自包含以下的组别；

[0139]

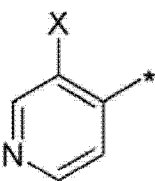


[0140]



[0141] 根据本发明另一组令人关注的化合物是式(I)的化合物,但有下列一个或更多的限制;

[0142] -Ar 代表了吡啶基,可被卤素任选取代;特别来说 Ar 代表了被氟取代的吡啶基;在更进一步实施方案中 Ar 代表了

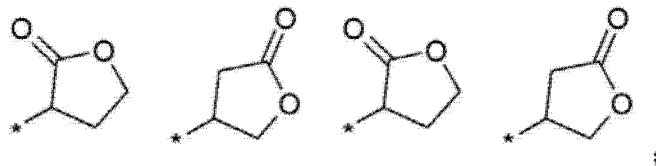
[0143]  其中 X 是氢或卤素;特别来说 X 是氢或氟;更特别来说 X 是氟;

[0144] -R<sup>1</sup> 代表氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;特别来说是 C<sub>1-4</sub> 烷基;更特别来说是甲基;

[0145] -Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基,该取代基选自包括 -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; -O-C<sub>1-6</sub> 烷基;或 -C<sub>1-6</sub> 烷基的组别;

[0146] 其中所述的 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基或 -C<sub>1-6</sub> 烷基分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括 -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-O-Het<sup>2</sup> 及 S-Het<sup>3</sup> 的组别;在特定的实施方案中,所述的 Het<sup>2</sup> 或 Het<sup>3</sup> 分别独立地选自包含以下的组别

[0147]

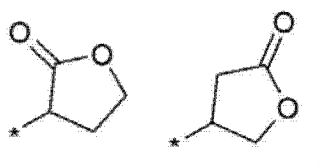


[0148] -Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基,该取代基选自包括 -C(=O)-OR<sup>21</sup>; -C(=O)-SR<sup>22</sup>;

[0149] -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; -O-C<sub>1-6</sub> 烷基;或 -C<sub>1-6</sub> 烷基的组别;

[0150] 其中所述的 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基或 -C<sub>1-6</sub> 烷基分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括 -C(=O)-OR<sup>21</sup>、及 Het<sup>1</sup> 的组别;在特定的实施方案中,所述的;

[0151] R<sup>21</sup> 选自 -C<sub>1-6</sub> 烷基或芳基;更特别来说所述的 R<sup>21</sup> 选自 -C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基;及

[0152] 所述的 Het<sup>1</sup> 选自包含以下的组别 

[0153] -R<sup>3</sup> 是氢;

[0154] -R<sup>4</sup> 是被取代基取代的 -C<sub>1-6</sub> 烷基,该取代基选自 -O-Het<sup>2</sup> 或 -S-Het<sup>3</sup>;

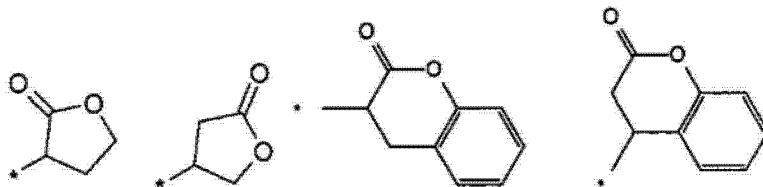
[0155] -R<sup>4</sup> 是被取代基取代的 -C<sub>1-6</sub> 烷基,该取代基选自 -C(=O)-OR<sup>21</sup>、-C(=O)-SR<sup>22</sup>、或 Het<sup>1</sup>;在特定的实施方案中,所述的 R<sup>21</sup> 是被取代基取代的 -C<sub>1-6</sub> 烷基,该取代基选自 -C(=O)-OR<sup>21</sup>、或 Het<sup>1</sup>;在更进一步的实施方案中,所述的 R<sup>21</sup> 是 -C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0156]  $-R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基 - 的组别; 其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自包含  $C_{1-6}$  烷基; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基 - 的组别; 及其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基; 或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基 - 被取代基取代, 而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $Het^1$  及  $-S-Het^3$  的组别; 在特定的实施方案中, 所述的;

[0157]  $R^{21}$  选自  $-C_{1-6}$  烷基或芳基; 更特别来说所述的  $R^{21}$  是  $\alpha-C_{1-6}$  烷基; 及

[0158] 所述的  $Het^1$  或  $Het^3$  分别独立地选自包含以下的组别:

[0159]



[0160]  $-R^{21}$  选自  $-C_{1-6}$  烷基、芳基或任选取代的杂芳基; 更特别来说所述的  $R^{21}$  选自  $-C_{1-6}$  烷基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、或苯基, 其中所述的 3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基被氧基所取代;

[0161] -芳基代表苯基;

[0162] -杂芳基代表 3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、或吡啶基; 特别来说是吡啶基;

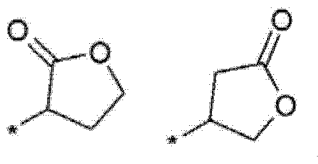
[0163]  $-Y$  是被取代基取代的芳基或杂芳基, 该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;

[0164]  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基; 或  $-C_{1-6}$  烷基的组别;

[0165] 其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基或  $-C_{1-6}$  烷基分别独立地被取代基取代; 该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ 、及  $Het^1$  的组别; 在特定的实施方案中, 所述的;

[0166]  $R^{21}$  选自  $-C_{1-6}$  烷基或芳基; 更特别来说所述  $R^{21}$  选自  $-C_{1-6}$  烷基或苯基;

[0167] 所述的  $Het^1$  选自包含以下的组别



[0168] 及其中所述的  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基; 或  $-C_{1-6}$  烷基是处于芳基或杂芳基与分子剩余部分连接处的间位及对位, 如以下式 IIa-XXIIIa 及 IIb-XXIIIb 中所示。

[0169] 在特定的实施方案中, 本发明提供了式(I)的化合物, 其中所定义的  $Y$  取代基, 即作为取代基或取代基的一部分, 包含至少一个选自  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别的基团。在更特定的实施方案中, 本发明提供了式(I)的化合物, 其中  $Y$  取代基的进一步取代基位于芳基或杂芳基与分子剩余部分连接处的间位及对位, 如以下式 IIa-XXIIIa 及 IIb-XXIIIb 所示。

[0170] 在更为特定的实施例中, 本发明提供了本文所述的任何一个不同实施方案所界定的式(I)的化合物, 其附带条件是当  $Y$  代表被选自  $-C(=O)-OR^{21}$ ; 或  $-C(=O)-SR^{22}$  取代基取代的芳基或杂芳基时, 及其中所述的  $R^{21}$  或  $R^{22}$  代表未被取代的  $C_{1-20}$  烷基时, 所述的  $-C(=O)-OR^{21}$ ; 或  $-C(=O)-SR^{22}$  位于芳基或杂芳基与分子剩余部分连接处的间位及对位, 如

以下式 IIa、IIb、IIIa 及 IIIb 所示。

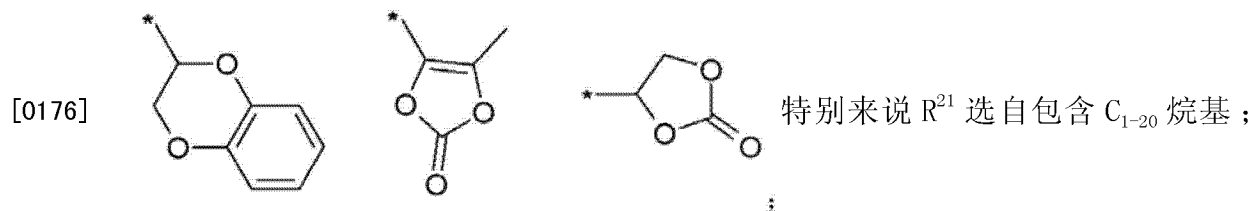
[0171] 在进一步的实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,但有下列一个或更多的限制;

[0172] -Y 是 2-氧代-2,3-二氢苯并呋喃基或 Y 是苯基、吡啶基或噻吩基,所述的苯基吡啶基及噻吩基被取代基取代,该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-NR^5R^6$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基;  $-C_{1-6}$  烷基;或  $-C_{2-8}$  烯基的组别

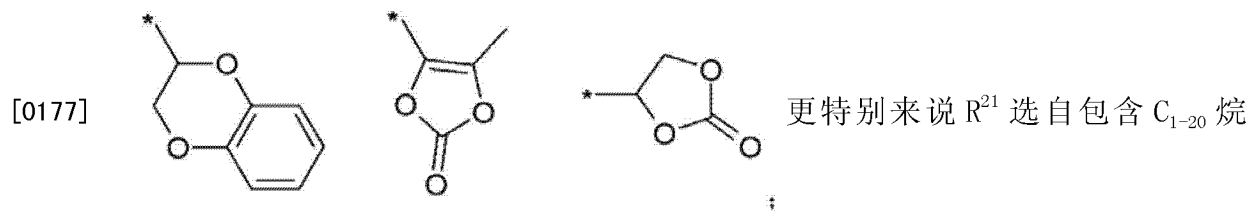
[0173] 其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基或  $-C_{2-8}$  烯基被取代基取代,而该取代基选自包括  $C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ; Het<sup>1</sup>;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0174]  $-R^5$  或  $R^6$  分别独立地选自包含氢;  $C_{1-6}$  烷基;或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-的组别;其中至少一个  $R^5$  或  $R^6$  选自包含  $C_{1-6}$  烷基;或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-的组别;及其中每个所述的  $C_{1-6}$  烷基;或  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基-被取代基取代,而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ 、Het<sup>1</sup> 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0175]  $-R^{21}$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基;任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基;任选取代的芳基;及任选取代的杂环基的组别;其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被取代基任选取代,该取代基选自:卤素、氰基、羟基、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基、或下式:

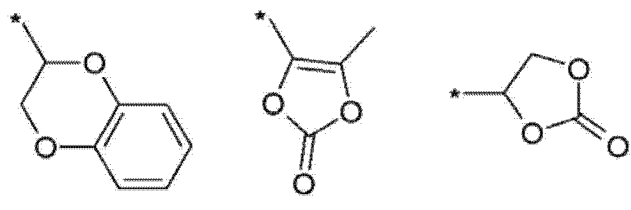


任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基;任选取代的芳基;及任选取代的杂环基的组别;其中所述的  $C_{1-20}$  烷基被取代基取代,该取代基选自:卤素、氰基、羟基、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基、或下式:



基;  $C_{3-10}$  环烷基;及任选取代的芳基的组别;其中所述的  $C_{1-20}$  烷基被取代基取代,而该取代基选自包括卤素、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基的组别,或选自下式:

[0178]



[0179] -此处使用的杂环基选自:哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、3-二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吡啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并[3,2-b]呋喃基;特别来说选自:哌啶基、1,3-二氧杂环己烷

基、二氢吡啶基、四氢吡喃基及四氢呋喃基；

[0180] - 此处使用的任选取代  $C_{3-10}$  环烷基选自包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基、双环(2.2.1)庚烷基及环癸基的组别,其中优选为环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基和双环(2,2,1)庚烷;其中所述的  $C_{3-10}$  环烷基可被 1、2、3 或更多取代基任选取代,特别来说是 1、2 或 3 个;更特别来说是 1 或 2 个;更为特别来说是 1 个;该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基,或  $-SO_2-NH_2$ ,

[0181] - 此处使用的任选取代的杂环选自包含哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、3-二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吡啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并[3,2-b]呋喃基的组别;特别来说是哌啶基、1,3-二氧杂环己烷基、二氢吡啶基、四氢吡喃基及四氢呋喃基;其中所述的杂环基可被 1、2、3 或更多取代基取代,特别来说是 1 个;该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、肼、氨基羰基、叠氮基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-SO_2-NH_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧羰基、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、 $-SO_2R^a$ 、烷硫基、羧基的组别及类似的,其中  $R^a$  是烷基或环烷基;优选选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基,或  $-SO_2-NH_2$ ,

[0182] - 此处使用的芳基选自包含苯基、萘基、1,4-二氢萘基、或 1,2,3,4-四氢萘基的组别,其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代,该取代基可选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷硫基;特别来说是苯基或 1,2,3,4-四氢萘基,其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代,该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷硫基;更特别来说苯基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代;该取代基可选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷硫基;

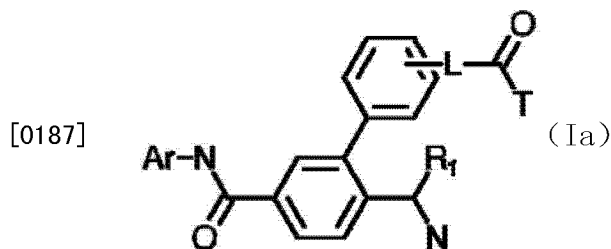
[0183] - 此处使用的杂芳基选自包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、邻二氮苯基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、1(4H)-苯并吡喃基、1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、及 2,3-二氢-1(4H)-苯并吡喃基的组别,其中所述的杂芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代,该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基;特别来说是呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基、1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、及 2,3-二氢-1(4H)-苯并吡喃基;其中所述的杂芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代,该取代基选自卤素、氧代或  $C_{1-4}$  烷基;

[0184] -Y 是 2-氧代-2,3-二氢苯并呋喃基或 Y 是苯基、吡啶基或噻吩基,所述的苯基吡啶基及噻吩基被取代基取代,该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-NR^5R^6$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基;  $-C_{1-6}$  烷基;或  $-C_{2-8}$  烯基的组别;所述  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-NR^5R^6$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基;  $-C_{1-6}$  烷基;或  $-C_{2-8}$  烯基结合到 Y 位置的间位或对位,相对于 Y 跟分子其余部分的结合来说;及其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基或  $-C_{2-8}$  烯基被取代基取代,而该取代基选自  $:C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $He^1$ ;  $-O-He^2$ ; 及  $-S-He^3$ ;

[0185] - 附带条件是当 Y 是苯基、吡啶基或噻吩基时,所述的苯基吡啶基及噻吩基被  $-C(=O)-OR^{21}$ ; 或  $-C(=O)-SR^{22}$  取代;及其中所述的  $R^{21}$  或  $R^{22}$  代表未被取代的  $C_{1-20}$  烷基时,所

述的  $-C(=O)-OR^{21}$  ;或  $-C(=O)-SR^{22}$  相对于所述苯基、吡啶基或噻吩基与分子其它部分的结合来说是处于间位或对位,如以下式 IIa、IIb、IIIa 及 IIIb 所示。

[0186] 本发明令人关注的化合物是本发明式 (Ia) 的化合物

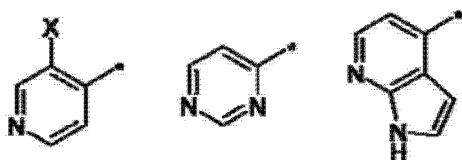


[0188] 其中 ;

[0189]  $R^1$  选自包含氢、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基的组别 ;

[0190] Ar 选自包含以下的组别 :

[0191]



[0192] 其中 X 选自包含氢或卤素的组别 ;

[0193] L 是直接键、 $C_{1-4}$  烷基或  $-O-C_{1-4}$  烷基 ;

[0194] T 是  $-O-R^{21}$  或  $-NR^3R^4$  ;

[0195]  $R^3$  选自下列的组别 :氢 ; $C_{1-20}$  烷基,可被 1、2 或 3 个取代基任选取代,该取代基可分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^7R^8$  ;Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ; $-S-Het^3$  ; $C_{1-6}$  烷基  $-S-$  及  $C_{1-6}$  烷基  $-O-$  的组别 ;特别来说  $R^3$  是氢 ;

[0196]  $R^4$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基的组别,它们被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^7R^8$  ;Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ; $-S-Het^3$  ; $C_{1-6}$  烷基  $-S-$  及  $C_{1-6}$  烷基  $-O-$  的组别 ;更特别来说  $R^4$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基的组别,它们被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^7R^8$  ;Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ;及  $-S-Het^3$  的组别 ;或 ;

[0197]  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被一个取代基取代,而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  ;Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ; $-S-Het^3$  ;或  $C_{1-6}$  烷基的组别 ;其中所述的  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  ;Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ;及  $-S-Het^3$  的组别 ;特别来说  $R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被一个取代基取代,而该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$  ;  $-C(=O)-SR^{22}$  ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  ;Het<sup>1</sup> ;或  $C_{1-6}$  烷基的组别 ;其中所述的  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 Het<sup>1</sup> ; $-O-Het^2$  ;及  $-S-Het^3$  的组别 ;

[0198]  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自下列的组别 :氢 ;或  $C_{1-6}$  烷基,它们被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $-C(=O)-OR^{21}$  ;及  $-C(=O)-NH_2$  的组别 ;特别来说  $R^7$  或  $R^8$  分别独立地选自下列的组别 :氢 ;或  $C_{1-6}$  烷基,它们被 1、2 或 3 个

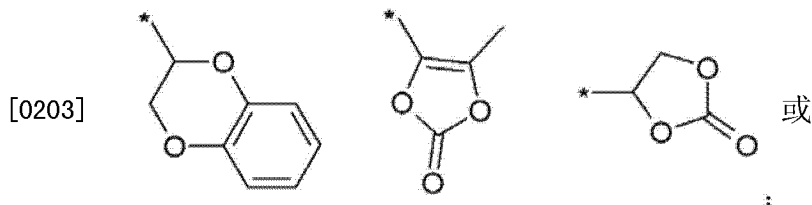
取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;及  $-C(=O)-NH_2$  的组别;

[0199]  $R^9$  或  $R^{10}$  分别独立地选自下列的组别:氢;或  $C_{1-6}$  烷基,它们被 1、2 或 3 个  $-C(=O)-OR^{21}$  取代基取代;

[0200]  $R^{13}$  或  $R^{14}$  分别独立地选自下列的组别:氢; $C_{1-6}$  烷基; $C_{1-6}$  烷基; $C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基-; $C_{1-6}$  烷基- $S-C_{1-6}$  烷基-;或  $C_{1-6}$  烷基- $C(=O)-$ ,及其中所述的  $C_{1-6}$  烷基; $C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基-; $C_{1-6}$  烷基- $S-C_{1-6}$  烷基-;或  $C_{1-6}$  烷基- $C(=O)-$ 各自被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;及  $-S-Het^3$  的组别;

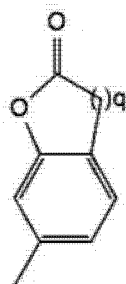
[0201]  $R^{21}$  选自下列的组别: $C_{1-20}$  烷基; $C_{1-20}$  烯基; $C_{1-20}$  炔基;任选取代的  $C_{3-15}$  环烷基;任选取代的杂环基;及任选取代的芳基;

[0202] 其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被 1、2、3 或更多个取代基任选取代,该取代基选自下列的组别:卤素、氰基、羟基、芳基- $O-$ 、芳基- $S-$ 、芳基- $S(=O)_2-$ 、芳基- $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基- $O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基- $S-$ 、芳基、杂芳基、杂环基及  $C_{3-15}$  环烷基或选自下式:



[0204]  $R^{21}$  与它们相连的羰氧基及苯基一起形成下式的环酯

[0205]

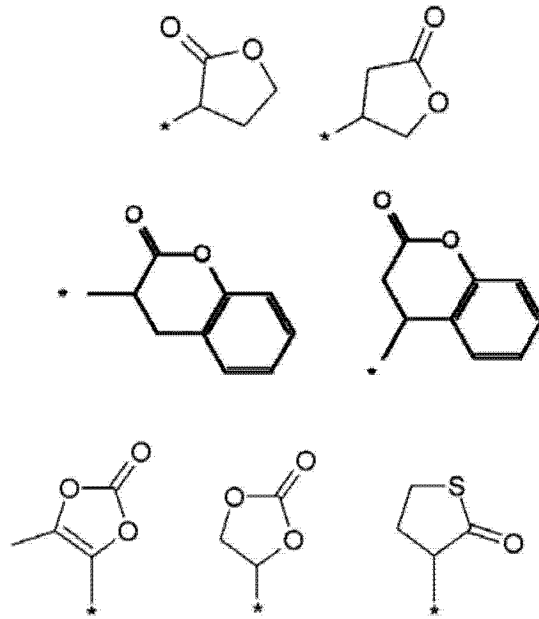


[0206] 其中  $q$  是从 1 到 6 的整数;

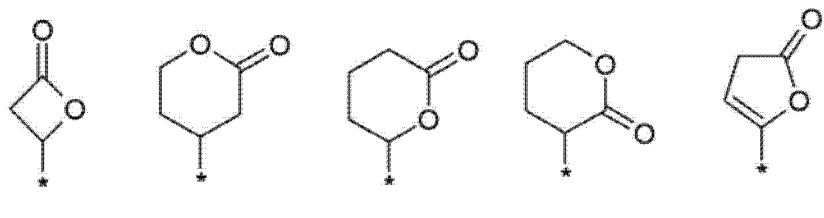
[0207]  $R^{22}$  是  $C_{1-20}$  烷基,可被 1、2、3 或更多个卤素取代基任选取代;

[0208]  $Het^1$ 、 $Het^2$  或  $Het^3$  分别独立地选自包含以下的组别;

[0209]

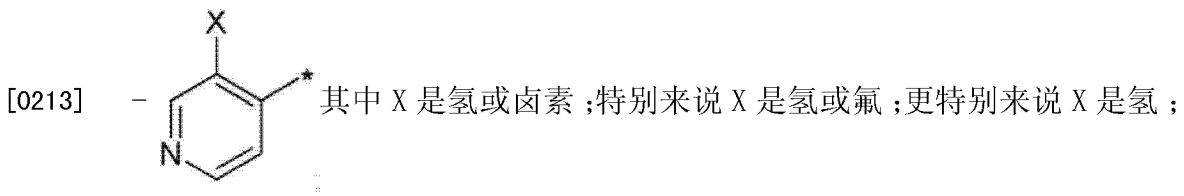


[0210]



[0211] 在进一步的实施方案中,本发明提供了式(Ia)的化合物,但有下列一个或更多的限制;

[0212] -Ar 代表吡啶基、可被卤素任选取代;特别来说 Ar 代表可被氟取代的吡啶基;在进一步的实施方案中,Ar 代表



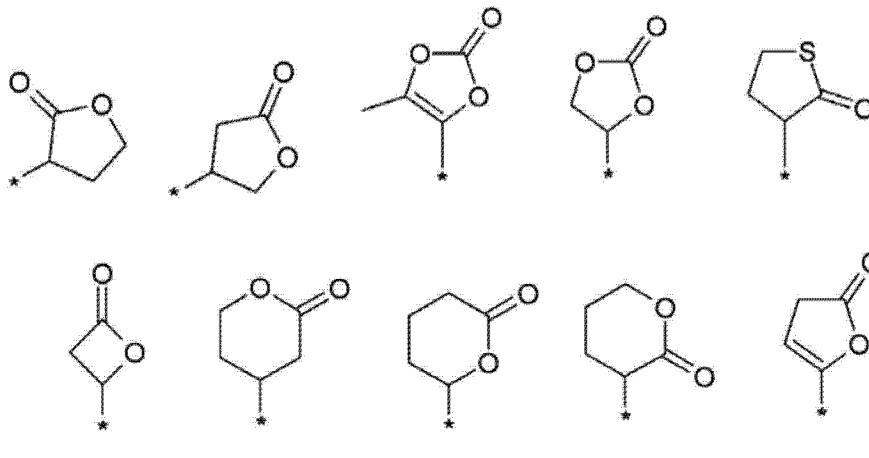
[0214] -R<sup>1</sup> 代表氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;特别来说是 C<sub>1-4</sub> 烷基;更特别来说是甲基;

[0215] -R<sup>3</sup> 是氢;

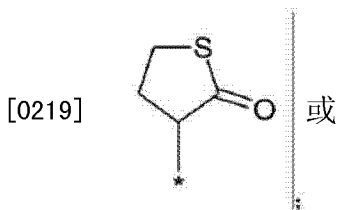
[0216] -R<sup>4</sup> 是被选自 -O-Het<sup>2</sup>, 或 -S-Het<sup>3</sup> 取代基取代的 -C<sub>1-6</sub> 烷基;在特定的实施方案中,所述的 Het<sup>2</sup> 或 Het<sup>3</sup> 选自包含以下的组别

[0217]



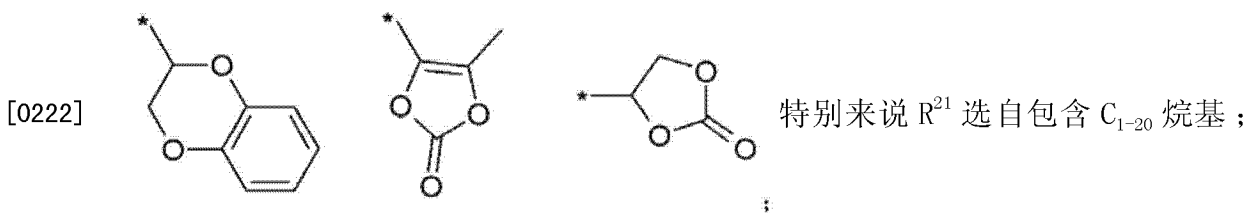


[0218]  $-R^4$  是被选自  $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-SR^{22}$ 、 $-C(=O)-NR^7R^8$ ，或  $Het^1$  取代基取代的  $-C_{1-6}$  烷基；特别来说  $-C_{1-6}$  烷基被选自  $-C(=O)-OR^{21}$  或  $Het^1$  的取代基取代；在特定的实施方案中，所述的  $R^{21}$  是  $-C_{1-6}$  烷基及所述的  $Het^1$  是

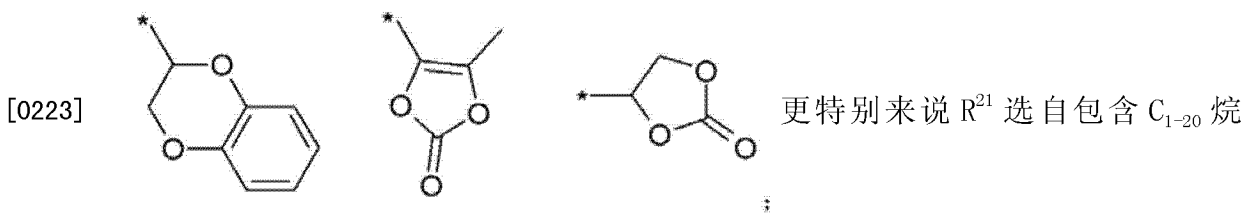


[0220]  $-R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环，它被  $C_{1-6}$  烷基取代；其中所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代，该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ；及  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  的组别；

[0221]  $-R^{21}$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基；任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基；任选取代的芳基；及任选取代的杂环基的组别；其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被取代基任选取代，该取代基选自卤素、氰基、羟基、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-$ 、芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基，或下式：

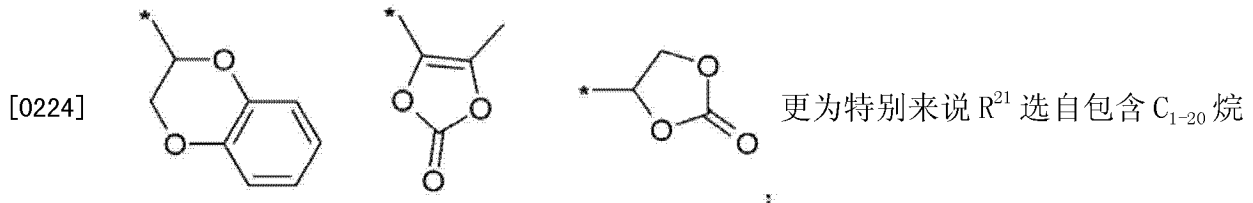


任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基；任选取代的芳基；及任选取代的杂环基的组别；其中所述的  $C_{1-20}$  烷基被取代基取代，该取代基选自包含卤素、氰基、羟基、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-$ 、芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基的组别，或下式：



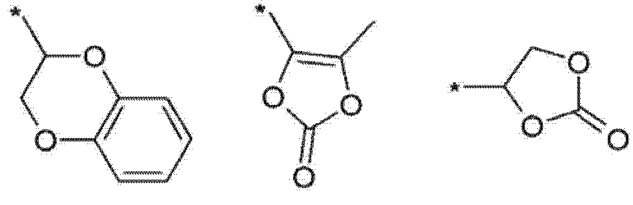
基；任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基；任选取代的芳基；及任选取代的杂环基的组别；其中所述的  $C_{1-20}$  烷基被取代基取代，所述取代基选自：卤素、氰基、羟基、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷

基 -O-、 $C_{1-6}$  烷基 -S-、芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基，或下式：



基； $C_{3-10}$  环烷基；及任选取代的芳基的组别；其中所述的  $C_{1-20}$  烷基被取代基取代，而该取代基选自包括卤素、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基的组别，或下式：

[0225]



[0226] - 此处使用的杂环基选自包含哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、3-二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并[3,2-b]呋喃基的组别；特别来说是哌啶基、1,3-二氧杂环己烷基、二氢吲哚基、四氢吡喃基及四氢呋喃基；

[0227] - 此处使用的任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基选自包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基、双环(2.2.1)庚烷基及环癸基的组别，其中优选为环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基、及双环(2.2.1)庚烷基；其中所述的  $C_{3-10}$  环烷基可被 1、2、3 或更多取代基任选取代，特别来说是 1、2 或 3 个；更特别来说是 1 或 2 个；更为特别来说是 1 个；该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基，或  $-SO_2-NH_2$ ，

[0228] - 此处使用的任选取代的杂环基选自包含哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、3-二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并[3,2-b]呋喃基的组别；特别来说是哌啶基、1,3-二氧杂环己烷基、二氢吲哚基、四氢吡喃基及四氢呋喃基；其中所述的杂环基可被 1、2、3 或更多取代基任选取代，特别来说是 1 个；该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、联氨(胂)、氨基羰基、叠氮基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-SO_2-NH_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤烷基、卤烷氧基、烷氧羰基、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、 $-SO_2R^a$ 、烷硫基、羧基的组别及类似的，其中  $R^a$  是烷基或环烷基；优选选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基，或  $-SO_2-NH_2$ ，

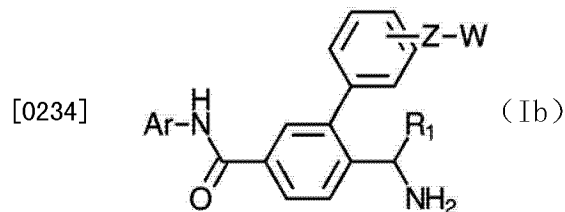
[0229] - 此处使用的芳基选自包含苯基、萘基、1,4-二氢萘基，或 1,2,3,4-四氢萘基的组别，其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代，该取代基选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基，或  $C_{1-4}$  烷硫基；特别来说是苯基或 1,2,3,4-四氢萘基；其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代，该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基；更特别来说苯基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代，该取代基选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基；

[0230] - 此处使用的杂芳基选自包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、邻二氮苯基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、1(4H)-苯并吡喃基、1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、及2,3-二氢-1(4H)-苯并吡喃基的组别；其中所述的杂芳基可被1、2、3、4或5个取代基任选取代，该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-4}$ 烷硫基；特别来说是呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基、1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、及2,3-二氢-1(4H)-苯并吡喃基；其中所述的杂芳基可被1、2、3、4或5个取代基任选取代，该取代基选自卤素、氧代或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0231] --L处于苯基环的间位或对位，这是相对于所述苯基环与分子剩余部分的结合来说，如式IIa及IIb中所展示的 $-COOR^{21}$ 基团；

[0232] - 附带条件是当L是直接键及T是 $-O-R^{21}$ ，而其中 $R^{21}$ 是未被取代的 $C_{1-20}$ 烷基时，所述的 $L-(C=O)-T$ 处于苯基环的间位或对位，这是相对于所述苯基环与分子剩余部分的结合来说，如式IIa及IIb中所展示的 $-COOR^{21}$ 基团；

[0233] 本发明令人关注的化合物是本发明式(Ib)的化合物

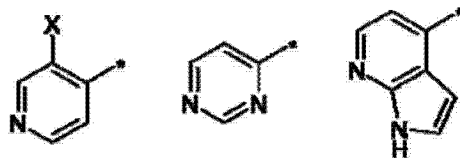


[0235] 其中；

[0236]  $R^1$ 是选自包含的组别氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0237] Ar选自包含以下的组别；

[0238]



[0239] 其中X选自包含氢或卤素的组别；

[0240] Z是选自包含 $-O-$ ； $-NR^5-$ ；及 $-NR^5-C(=O)-$ 的二价基；

[0241] W代表 $C_{1-6}$ 烷基，它可被选自 $-O-Het^2$ ； $-S-Het^3$ ；或 $C(=O)-NR^3R^4$ 的取代基取代；以及

[0242] 其中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Het^2$ 及 $Het^3$ 被定义为如任何前述实施方案中对式I或Ia中的化合物所定义的那些。

[0243] 在本发明的其中一个实施方案中，式Ib化合物的进一步特征在于

[0244]  $-R^3$ 选自下列的组别：氢； $C_{1-20}$ 烷基，它们可被1、2或3个取代基任选取代，该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ； $-C(=O)-SR^{22}$ ； $-C(=O)-NR^7R^8$ ； $Het^1$ ； $-O-Het^2$ ； $-S-Het^3$ ； $C_{1-6}$ 烷基 $-S-$ 及 $C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ 的组别；特别来说 $R^3$ 是氢；

[0245]  $-R^4$ 选自包含 $C_{1-20}$ 烷基的组别，它们被1、2或3个取代基取代，该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ； $-C(=O)-SR^{22}$ ； $-C(=O)-NR^7R^8$ ； $Het^1$ ； $-O-Het^2$ ； $-S-Het^3$ ； $C_{1-6}$ 烷

基-S-及 $C_{1-6}$ 烷基-O-的组别;更特别来说 $R^4$ 选自包含 $C_{1-20}$ 烷基的组别,它们被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;及 $-S-Het^3$ 的组别;或;

[0246]  $-R^3$ 及 $R^4$ 与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被一个取代基取代,而该取代基选自包括 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;  $-S-Het^3$ ;或 $C_{1-6}$ 烷基的组别;其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;及 $-S-Het^3$ 的组别;特别来说 $R^3$ 及 $R^4$ 与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被一个取代基取代,而该取代基选自包括 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $Het^1$ ;或 $C_{1-6}$ 烷基的组别;其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;及 $-S-Het^3$ 的组别;

[0247]  $-R^5$ 是氢;

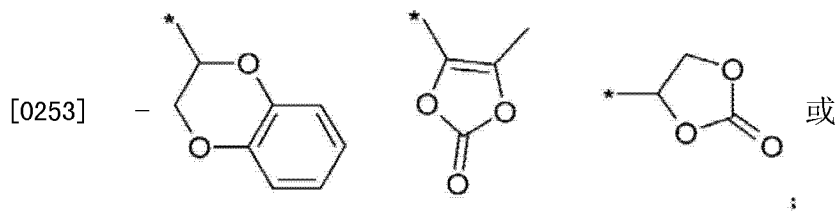
[0248]  $-R^7$ 或 $R^8$ 分别独立地选自下列的组别:氢;或 $C_{1-6}$ 烷基,它们被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烯基、 $-C(=O)-OR^{21}$ ;及 $-C(=O)-NH_2$ 的组别;特别来说 $R^7$ 或 $R^8$ 分别独立地选自下列的组别:氢;或 $C_{1-6}$ 烷基,它们被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ;及 $-C(=O)-NH_2$ 的组别;

[0249]  $-R^9$ 或 $R^{10}$ 分别独立地选自下列的组别:氢;或 $C_{1-6}$ 烷基,它们被1,2或3个 $-C(=O)-OR^{21}$ 取代基所取代;

[0250]  $-R^{13}$ 或 $R^{14}$ 分别独立地选自包含氢; $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基-; $C_{1-6}$ 烷基-S- $C_{1-6}$ 烷基-;或 $C_{1-6}$ 烷基-C(=O)-的组别;及其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基-; $C_{1-6}$ 烷基-S- $C_{1-6}$ 烷基-;或 $C_{1-6}$ 烷基-C(=O)-各自被1,2或3个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ;及 $-S-Het^3$ 的组别;

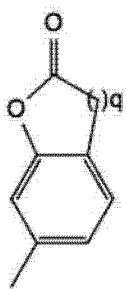
[0251]  $-R^{21}$ 选自下列的组别: $C_{1-20}$ 烷基; $C_{1-20}$ 烯基; $C_{1-20}$ 炔基;任选取代的 $C_{3-15}$ 环烷基;任选取代的杂环基;及任选取代的芳基;

[0252] -其中所述的 $C_{1-20}$ 烷基可被1,2,3或更多个取代基任选取代,该取代基选自下列的组别:卤素、氰基、羟基、芳基-O-、芳基-S-、芳基-S(=O)<sub>2</sub>-、芳基-C(=O)、 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O-、 $C_{1-6}$ 烷基-S-、芳基、杂芳基、杂环基及 $C_{3-15}$ 环烷基或选自下式:



[0254]  $-R^{21}$ 与它们相连的羰氧基及苯基一起形成下式的环酯

[0255]

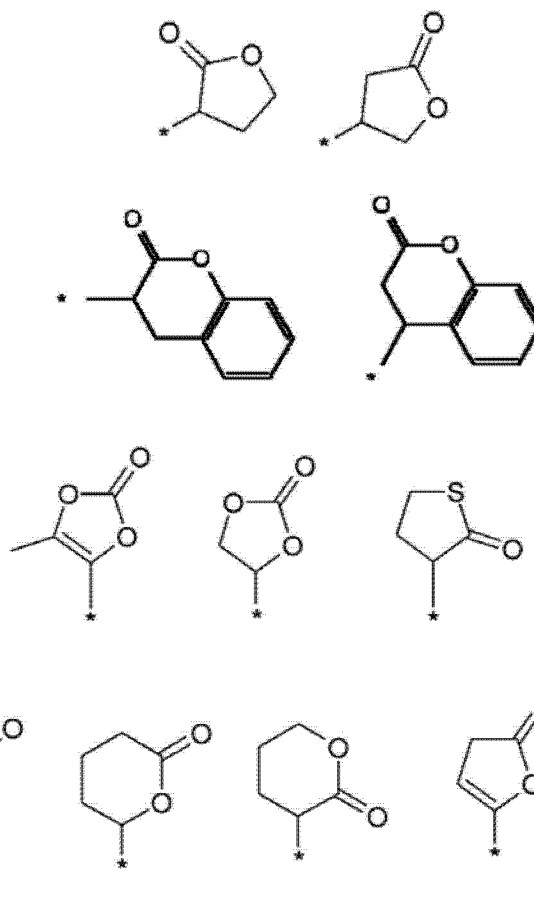


[0256] - 其中  $q$  是从 1 到 6 的整数；

[0257]  $-R^{22}$  是  $C_{1-20}$  烷基, 可被 1、2、3 或更多个卤素取代基任选取代；

[0258]  $Het^1$ 、 $Het^2$  或  $Het^3$  分别独立地选自包含以下的组别；

[0259]



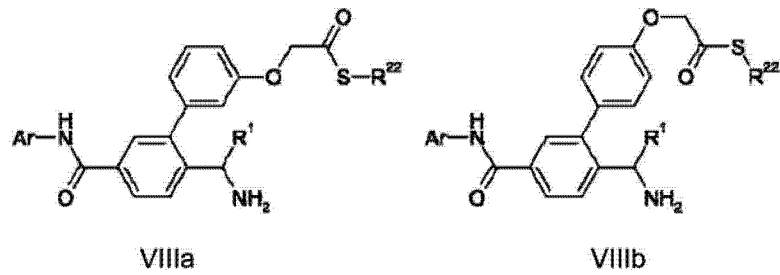
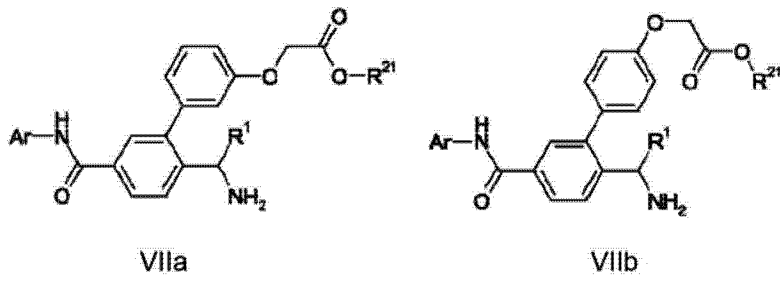
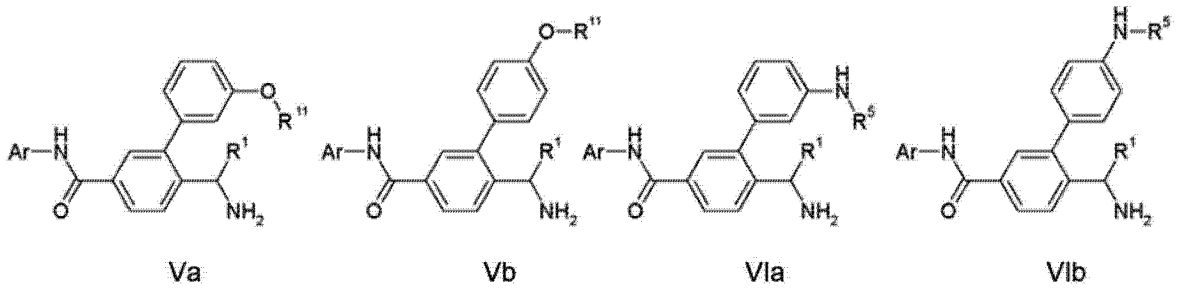
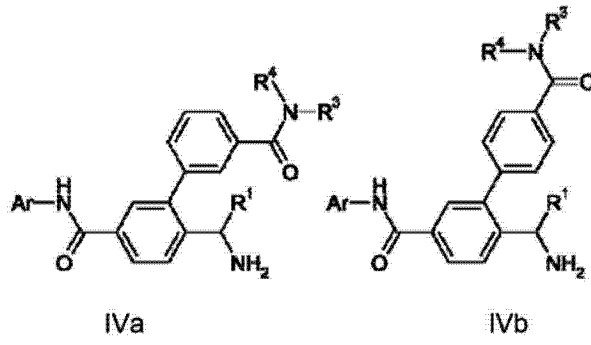
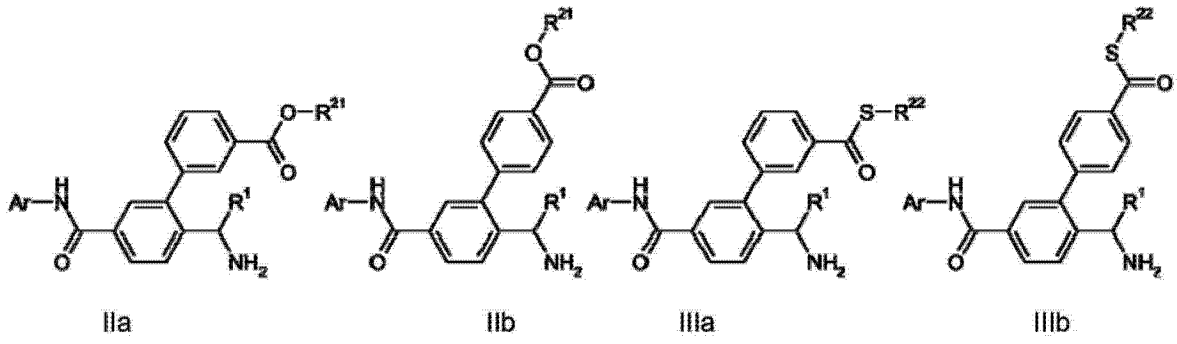
[0260] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了式 (Ib) 的化合物, 但有下列一个或更多的限制；

[0261]  $-R^3$  是氢；

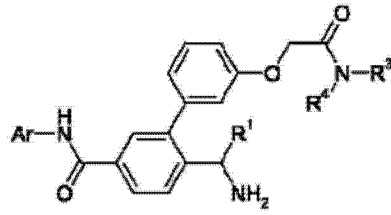
[0262]  $-R^4$  是被选自  $-O-Het^2$ , 或  $-S-Het^3$  取代基取代的  $-C_{1-6}$  烷基；在特定的实施方案中, 所述的  $Het^2$  或  $Het^3$  选自包含以下的组别

[0263]

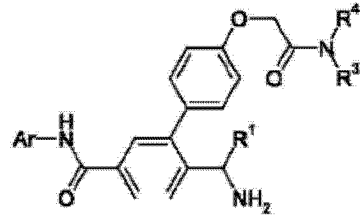




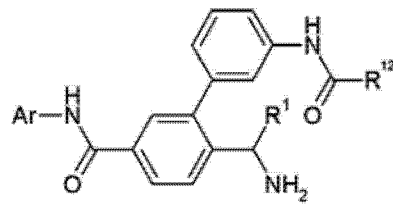
[0266]



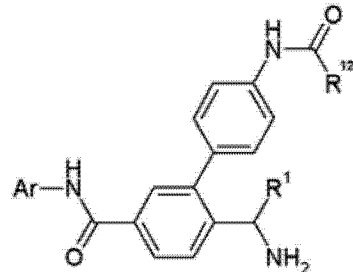
IXa



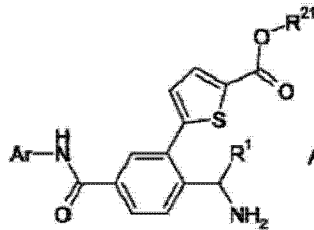
IXb



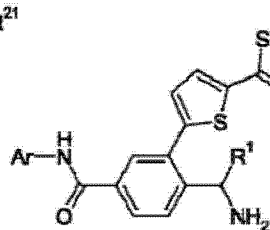
Xa



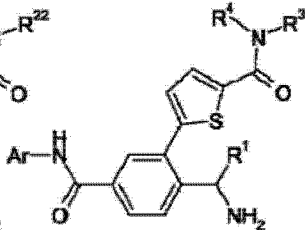
Xb



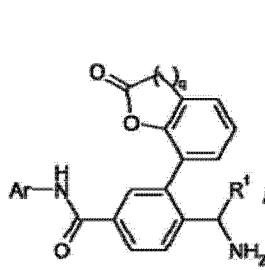
XI



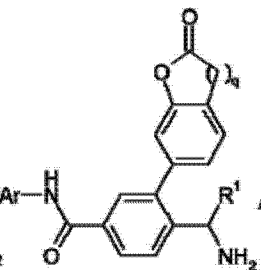
XII



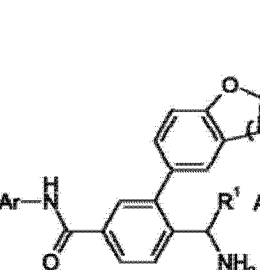
XIII



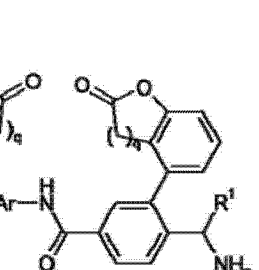
XIV



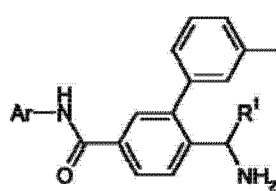
XV



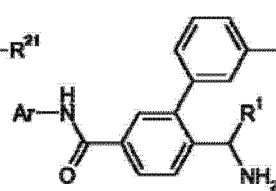
XVI



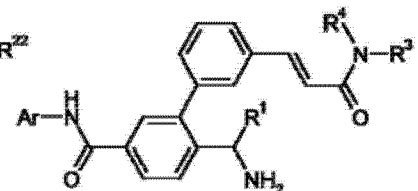
XVII



XVIIIa



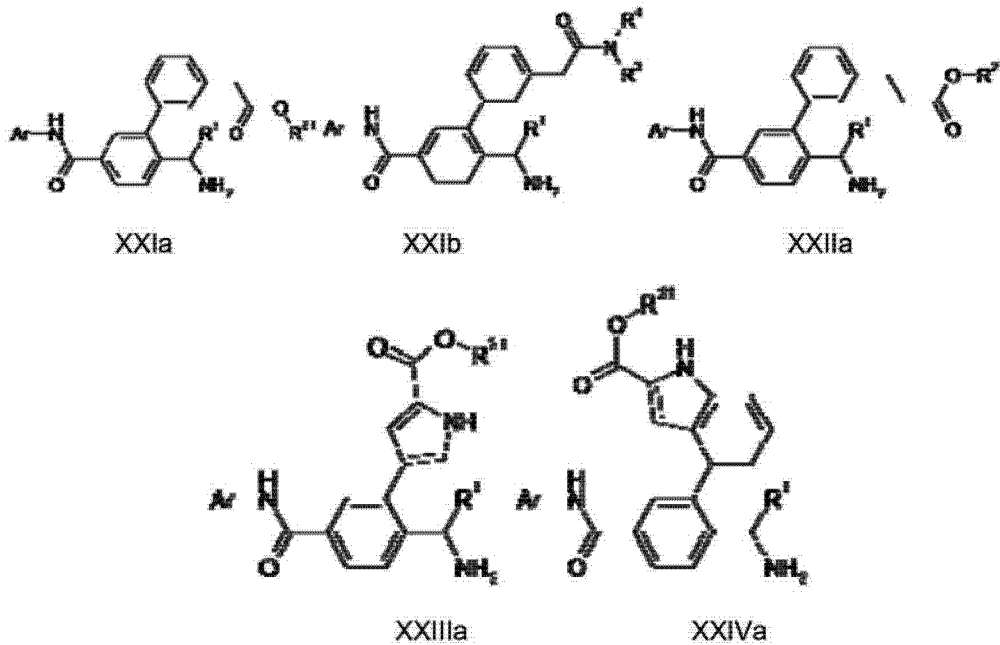
XIXa



XXa

[0267]





[0268] 其中；

[0269] q 是从 2 到 6 的整数；

[0270]  $R^{11}$  是取代的  $C_{1-6}$  烷基, 或取代的  $-C_{2-8}$  烯基; 所述的  $-C_{1-6}$  烷基及  $-C_{2-8}$  烯基分别独立地被取代基取代, 该取代基选自包括  $C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别;

[0271]  $R^{12}$  是取代的  $C_{1-6}$  烷基、取代的  $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基或取代的  $-C_{2-8}$  烯基; 所述的  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-C_{1-6}$  烷基及  $-C_{2-8}$  烯基分别独立地被 1, 2 或 3 个取代基取代, 该取代基分别独立地选自包含芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$  环烯基、 $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $Het^1$ ;  $-O-Het^2$ ; 及  $-S-Het^3$  的组别; 以及

[0272] 其中 Ar、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Het^1$ 、 $Het^2$  及  $Het^3$  具有本文之前所定义的同涵义。

[0273] 本发明的化合物可以根据以下实施例所提供的反应方案制备, 但本领域的专业人员会明白这些都仅作为本发明的示范, 而本发明的化合物可以根据任何有机化学专业人员的常用标准合成工艺制备。

[0274] 在优选的实施方案中, 本发明的化合物可用作激酶抑制剂, 更特别来说是至少一个 ROCK 激酶提供抑制作用, 选自 ROCKI 及 ROCKII, 更特别来说是软性 ROCK 抑制剂。

[0275] 本发明还进一步提供了如上所定义的化合物用途或包含所述化合物的组合物作为人类或兽医药品的用途, 特别来说是用于预防和 / 或治疗至少一种涉及 ROCK 的疾病或障碍, 例如与平滑肌细胞的功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、血管生成过度、高反应性、屏障功能障碍、神经退化病变、功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、血管生成过度、高反应性、屏障功能障碍、神经退化病变和重塑有关的疾病。

[0276] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物用途或包含所述化合物的组合物用于治疗 / 或预防至少一种选自眼疾、呼吸道疾病、喉咙、鼻子及耳朵疾病、肠道疾病, 心血管疾病和血管疾病、炎症性疾病、神经系统和中枢神经系统疾病的疾病和 / 或障碍; 增生性疾病、肾脏疾病、性功能障碍、血液系统疾病、骨骼疾病、糖尿病、良性前列腺

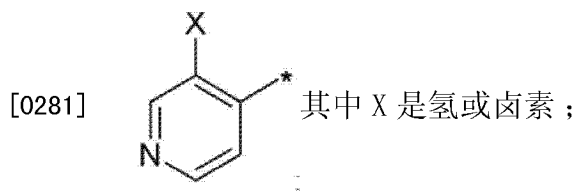
增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病。

[0277] 在优选的实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物用途或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防眼睛疾病,其中包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾,和 / 或用于预防,治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

[0278] 特别来说这些化合物选自包含以下的组别;

[0279] • 式 I 化合物的 Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基,该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ ;  $-C(=O)-SR^{22}$ ;  $-C(=O)-NR^3R^4$ ;  $-O-C_{1-6}$  烷基;或  $-C_{1-6}$  烷基的组别;其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基或  $-C_{1-6}$  烷基分别独立地被取代基取代;该取代基选自包括  $-C(=O)-OR^{21}$ 、及  $Het^1$  的组别;而  $R^4$  是被选自  $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-SR^{22}$ , 或  $Het^1$  的取代基取代的  $-C_{1-6}$  烷基;及

[0280] • 式 Ia 化合物,其中 Ar 代表



[0282]  $-L$  是直接键、 $C_{1-4}$  烷基或  $-O-C_{1-4}$  烷基;

[0283]  $-T$  是  $-O-R^{21}$  或  $-NR^3R^4$ ;

[0284]  $-R^1$  代表氢或  $C_{1-4}$  烷基;

[0285]  $-R^3$  是氢;

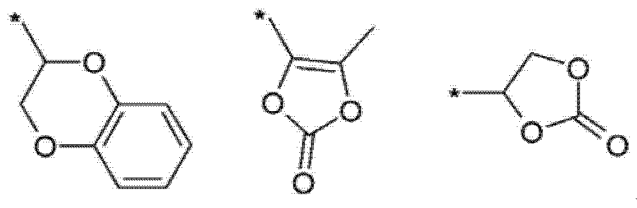
[0286]  $-R^4$  是被选自  $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-SR^{22}$ 、 $-C(=O)-NR^7R^8$ , 或  $Het^1$  的取代基取代的  $-C_{1-6}$  烷基;特别来说  $-C_{1-6}$  烷基被选自  $-C(=O)-OR^{21}$  或  $Het^1$  的取代基取代;在特定的实施方案中,所述的  $R^{21}$  是  $-C_{1-6}$  烷基;或

[0287]  $-R^3$  及  $R^4$  与它们相连的氮原子一起形成杂环,它被  $C_{1-6}$  烷基取代;其中所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个取代基取代,该取代基分别独立地选自包含  $-C(=O)-OR^{21}$ ;及  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  的组别;

[0288]  $-R^9$  或  $R^{10}$  分别独立地选自包含氢或  $C_{1-6}$  烷基的组别;所述  $C_{1-6}$  烷基被 1、2 或 3 个  $-C(=O)-OR^{21}$  取代基所取代;

[0289]  $-R^{21}$  选自包含  $C_{1-20}$  烷基;任选取代的  $C_{3-10}$  环烷基;任选取代的芳基;及任选取代的杂环基的组别;其中所述的  $C_{1-20}$  烷基可被取代基任选取代,该取代基选自:卤素、氰基、羟基、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $-O-$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $-S-$ 、芳基、杂环基、及  $C_{3-10}$  环烷基,或下式:

[0290]



[0291] - 此处使用的杂环基选自包含哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、

1, 3- 二氧杂环己烷基、3- 二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃基的组别 ;特别来说是哌啶基、1, 3- 二氧杂环己烷基、二氢吲哚基、四氢吡喃基及四氢呋喃基 ;

[0292] - 此处使用的任选取代  $C_{3-10}$  环烷基选自包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基、双环 (2, 2, 1) 庚烷基及环癸基的组别, 其中优选为环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基和双环 (2, 2, 1) 庚烷 ; 其中所述的  $C_{3-10}$  环烷基可被 1、2、3 或更多取代基任选取代, 特别来说是 1、2 或 3 个 ; 更特别来说是 1 或 2 个 ; 更为特别来说是 1 个 ; 该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基, 或  $-SO_2-NH_2$ ,

[0293] - 此处使用的任选取代的杂环选自包含哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1, 3- 二氧杂环己烷基、3- 二氧戊环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基及六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃基的组别 ;特别来说是哌啶基、1, 3- 二氧杂环己烷基、二氢吲哚基、四氢吡喃基及四氢呋喃基 ; 其中所述的杂环基可被 1、2、3 或更多取代基取代, 特别来说是 1 个 ; 该取代基选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、肼、氨基羰基、叠氮基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-SO_2-NH_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧羰基、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、 $-SO_2R^a$ 、烷硫基、羧基的组别及类似的, 其中  $R^a$  是烷基或环烷基 ; 优选选自卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基, 或  $-SO_2-NH_2$ ,

[0294] - 此处使用的芳基选自包含苯基、萘基、1, 4- 二氢萘基、或 1, 2, 3, 4- 四氢萘基的组别 ; 其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代, 该取代基可选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基, 或  $C_{1-4}$  烷硫基 ; 特别来说是苯基或 1, 2, 3, 4- 四氢萘基 ; 其中所述的芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代, 该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基 ; 更特别来说苯基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代, 该取代基选自卤素、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基 ;

[0295] - 此处使用的杂芳基选自包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、邻二氮苯基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、1 (4H) - 苯并吡喃基、1 (2H) - 苯并吡喃基、3, 4- 二氢 -1 (2H) - 苯并吡喃基、及 2, 3- 二氢 -1 (4H) - 苯并吡喃基的组别, 其中所述的杂芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代, 该取代基选自卤素、氧代、硝基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷硫基 ; 特别来说是呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基、1 (2H) - 苯并吡喃基、3, 4- 二氢 -1 (2H) - 苯并吡喃基、及 2, 3- 二氢 -1 (4H) - 苯并吡喃基 ; 其中所述的杂芳基可被 1、2、3、4 或 5 个取代基任选取代, 该取代基选自卤素、氧代或  $C_{1-4}$  烷基 ;

[0296] 特别有用于治疗 and / 或预防眼睛疾病, 其中包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾, 和 / 或用于预防, 治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。因此, 本发明的目的是提供所述的化合物, 以用于治疗 and / 或预防眼睛疾病, 其中包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾, 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状 ; 更特别来说是治疗青光眼。此外是为了提供一个用于治疗 and / 或预防选自以下组别的眼睛疾病的方法, 其中包含了视网膜病变、视神经病变、青光

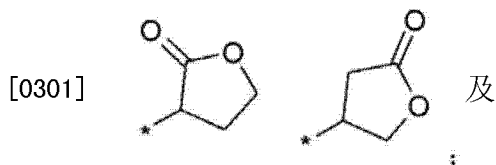
眼、炎性眼疾、诸如黄斑变性及视网膜色素变性的视网膜退行性疾病；优选为青光眼；所述方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的本发明式 I 化合物；特别来说是如上所定义的化合物。

[0297] 在另一优选的实施方案中，本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防呼吸道疾病的用途；其中包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺病 (COPD)；支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征，和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

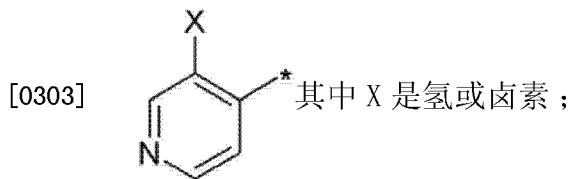
[0298] 特别来说这些化合物选自包含以下的组别；

[0299] • 式 I 化合物，其中 Y 是被取代基取代的芳基或杂芳基，该取代基选自包括  $-C(=O)-NR^3R^4$ ； $-NR^5R^6$ ； $-O-C_{1-6}$  烷基；或  $-C_{1-6}$  烷基的组别；其中所述的  $-O-C_{1-6}$  烷基或  $-C_{1-6}$  烷基分别独立地被取代基取代；该取代基选自包括  $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 $-O-Het^2$  及  $S-Het^3$  的组别；

[0300] 在特定的实施方案中，所述的  $Het^2$  或  $Het^3$  分别独立地选自包含以下的组别：



[0302] • 式 Ia 化合物，其中 Ar 代表



[0304]  $-L$  是直接键、 $C_{1-4}$  烷基，或  $-O-C_{1-4}$  烷基；

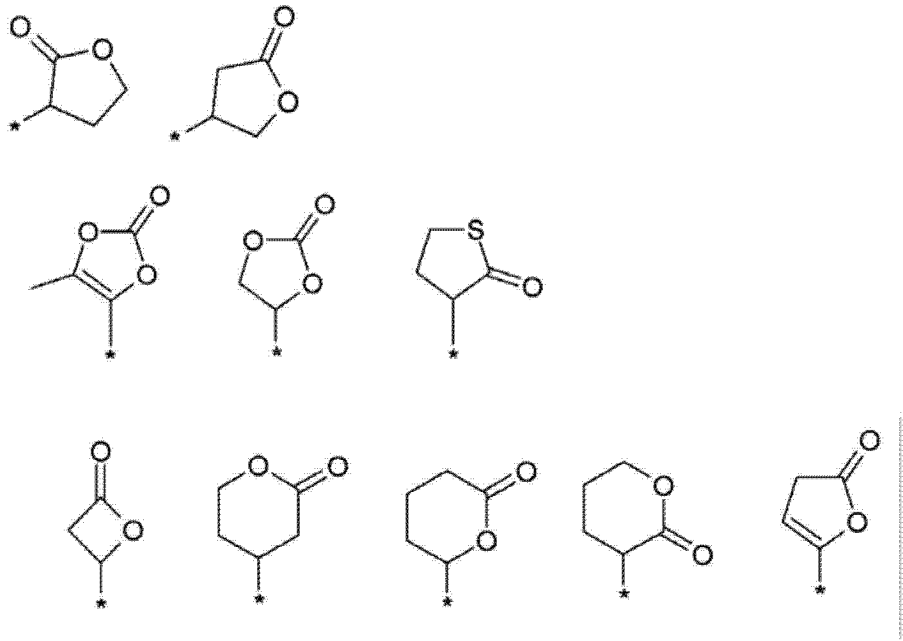
[0305]  $-T$  是  $-O-R^{21}$  或  $-NR^3R^4$ ；

[0306]  $-R^1$  代表氢或  $C_{1-4}$  烷基；

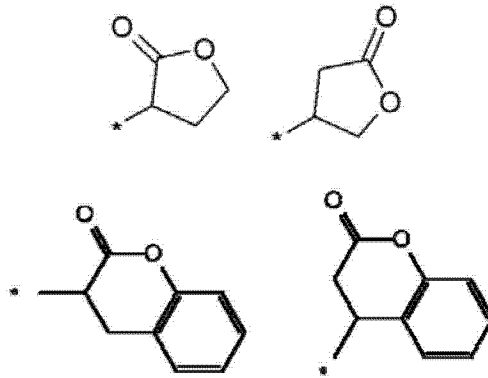
[0307]  $-R^3$  是氢；

[0308]  $-R^4$  是被选自  $-O-Het^2$ ，或  $-S-Het^3$  的取代基取代的  $-C_{1-6}$  烷基；在特定的实施方案中，所述的  $Het^2$  或  $Het^3$  选自包含以下的组别

[0309]

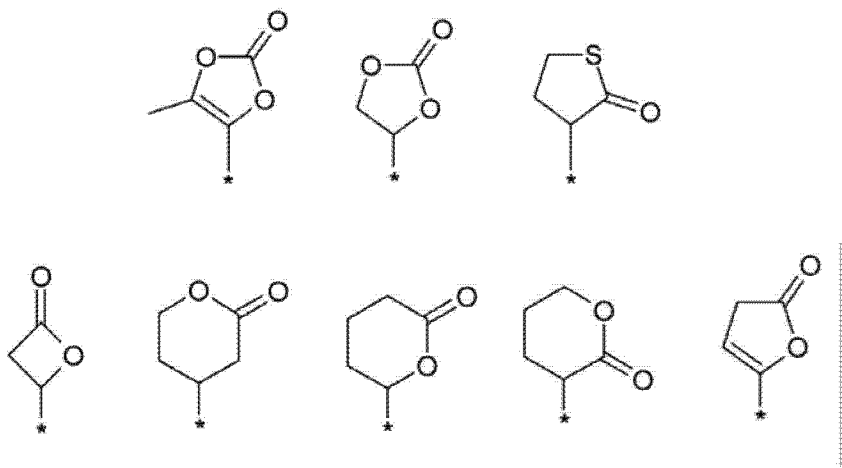


[0310] -Het<sup>2</sup> 或 Het<sup>3</sup> 分别独立地选自包含以下的组别；



[0311]

及



[0312] • 式 Ib 的化合物；

[0313] 特别有用于治疗和 / 或预防呼吸道疾病；其中包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)；支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征，和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。因此，本发明的目的是提供所述的化合物，以用于治疗 and / 或预防呼吸道疾病；其中包括但不

限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺病 (COPD); 支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征, 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。此外是为了提供一个用于治疗 and / 或预防呼吸道疾病的方法; 其中包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺病 (COPD); 支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征, 所述方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的本发明式 I 化合物; 特别来说是如上所定义的化合物。

[0314] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防心血管疾病和血管疾病的用途; 包括但不限于脑血管收缩、再灌注、缺氧末梢循环疾病、心肌肥大急性中风、充血性心脏衰竭、心脑血管缺血、心脏疾病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、再狭窄、高血压、肺动脉高压、肺血管收缩、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉瘤、出血、雷诺氏症、血栓形成 (包括深层血栓形成) 及血小板相关疾病, 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或与其相关的症状。

[0315] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防喉咙、鼻子及耳朵疾病的用途; 包括但不限于鼻窦问题、听力问题、扁桃体炎、牙痛、溃疡和鼻炎,

[0316] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防皮肤疾病的用途; 包括但不限于角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层肥厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡。

[0317] 在进一步的实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防肠道疾病的用途; 包括但不限于炎症性肠病 (IBD)、结肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎及克罗恩病。

[0318] 在另一个实施例中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防炎症性疾病的用途; 包括但不限于接触性皮炎、过敏性皮炎、牛皮癣、类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎, 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0319] 在另一个实施例中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于预防、治疗和 / 或管理神经系统和中枢神经系统疾病的用途; 包括但不限于中风、脑膜炎、惊厥、脑或脊髓损伤及炎性及诸如阿尔茨海默氏症的脱髓鞘疾病、多发性硬化症及神经性疼痛。本发明的化合物也因而适用于预防各种神经系统疾病的神经退行性疾病和刺激神经再生, 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

[0320] 在另一个实施方案中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防增生性疾病; 例如但不限于脑 (神经胶质瘤) 乳腺、结肠、肠、皮肤、头部和颈部、神经、子宫、肾、肺、肝、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症; 卡斯尔曼病、白血病、肉瘤、淋巴瘤; 恶性细胞瘤 (malignoma) 和黑色素瘤; 和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0321] 在另一个实施例中, 本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防肾脏疾病的用途; 包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全; 和 /

或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0322] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防性功能障碍的用途:包括但不限于性功能低下、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术后遗症;和 / 或预防治疗由使用某些药物引起的性功能障碍,例如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物。

[0323] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防血液疾病的用途:包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全;和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0324] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防骨骼疾病的用途:包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎;和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0325] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防糖尿病的用途:包括但不限于高血糖及 1 型糖尿病;和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状和 / 或炎症反应。

[0326] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防下列疾病的用途,诸如良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病的疾病和 / 或障碍,和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

[0327] 在优选的实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于治疗 and / 或预防青光眼、哮喘、性功能障碍或慢性阻塞性肺病的用途。

[0328] 本发明进一步提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗 and / 或预防至少一种下列疾病的用途,包括了眼疾、呼吸道疾病、心血管疾病和血管疾病、炎症性疾病、神经系统和中枢神经系统疾病的疾病和 / 或障碍:增生性疾病、肾脏疾病、性功能障碍、血液系统疾病、骨骼疾病、糖尿病、良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病。

[0329] 在优选的实施方案中,提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗 and / 或预防眼睛疾病,其中包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾,和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

[0330] 在另一优选的实施方案中,提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗 and / 或预防呼吸道疾病;其中包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺疾病(COPD);支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征,和 / 或预防、治疗和 / 或减轻并发症和 / 或与其相关的症状。

[0331] 在进一步的实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗 and / 或预防心血管疾病和血管疾病:包括但不限于脑血管收缩、再灌注、缺氧末梢循环疾病、心肌肥大急性中风、充血性心脏衰竭、心脑血管缺血、心脏疾病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、再狭窄、高血压、肺动脉高压、肺血管收缩、动

脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉瘤、出血、雷诺氏症、血栓形成(包括深层血栓形成)及血小板相关疾病,和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或减轻并发症和/或与其相关的症状。

[0332] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防炎症性疾病:包括但不限于接触性皮炎、过敏性皮炎、牛皮癣、类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎,和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0333] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防神经系统和中枢神经系统疾病:包括但不限于中风、脑膜炎、惊厥、脑或脊髓损伤及炎性及诸如阿尔茨海默氏症的脱髓鞘疾病、多发性硬化症及神经性疼痛。本发明的化合物也因而适用于预防各种神经系统疾病的神经退行性疾病和刺激神经再生,和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状。

[0334] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防增生性疾病:例如但不限于脑(神经胶质瘤)乳腺、结肠、肠、皮肤、头部和颈部、神经、子宫、肾、肺、肝、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症;卡斯尔曼病、白血病、肉瘤、淋巴瘤;恶性细胞瘤(malignoma)和黑色素瘤;和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0335] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防肾脏疾病:包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全;和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0336] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物用于制备治疗和/或预防性功能障碍的药物的用途:包括但不限于性功能低下、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术后遗症;和/或预防治疗由使用某些药物引起的性功能障碍,例如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物。

[0337] 在另一个实施例中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防血液疾病:包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全;和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0338] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防骨骼疾病:包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎;和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0339] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防糖尿病:包括但不限于高血糖及1型糖尿病;和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状和/或炎症反应。

[0340] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防诸如良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病的疾病和/或障碍,和/或预防、治疗和/或减轻并发症和/或与其相关的症状。

[0341] 在优选的实施方案中,本发明提供了如上所定义的化合物或包含所述化合物的组合物,以用于治疗和/或预防青光眼、哮喘、性功能障碍或慢性阻塞性肺病。



**[0342] 治疗方法**

**[0343]** 本发明进一步提供了用于治疗 and / 或预防至少一种包括了眼疾、呼吸道疾病、心血管疾病和血管疾病、炎症性疾病、神经系统和中枢神经系统疾病的疾病 and / 或障碍的方法：增生性疾病；肾脏疾病；性功能障碍；血液系统疾病；骨骼疾病；糖尿病；良性前列腺增生症；移植排斥反应；肝脏疾病；系统性红斑狼疮；痉挛；高血压；慢性阻塞性膀胱疾病；早产；感染；过敏症；肥胖症；胰腺疾病和艾滋病；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0344]** 在优选的实施方案中，本发明提供了治疗和 / 或预防眼睛疾病的方法，其中包括但不限于视网膜病变、视神经病变、青光眼和视网膜退行性疾病、如黄斑变性、视网膜色素变性和炎性眼疾；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0345]** 在另一优选的实施方案中，本发明提供一个用于治疗 and / 或预防呼吸道疾病的方法；其中包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性变病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)；支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征，所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0346]** 在另一个实施方案中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防心血管疾病和血管疾病的方法：包括但不限于脑血管收缩、再灌注、缺氧末梢循环疾病、心肌肥大急性中风、充血性心脏衰竭、心脑血管缺血、心脏疾病、心脏重塑、心绞痛、冠状动脉痉挛、脑血管痉挛、再狭窄、高血压、肺动脉高压、肺血管收缩、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉瘤、出血、雷诺氏症、血栓形成 (包括深层血栓形成) 及血小板相关疾病；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0347]** 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防炎症性疾病的方法：包括但不限于接触性皮炎、过敏性皮炎、牛皮癣、类风湿关节炎、幼年类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0348]** 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防神经系统和中枢神经系统疾病的方法：包括但不限于中风、脑膜炎、惊厥、脑或脊髓损伤及炎性及诸如阿尔茨海默氏症的脱髓鞘疾病、多发性硬化症及神经性疼痛。本发明的化合物也因而适用于预防各种神经系统疾病的神经退行性疾病和刺激神经再生；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0349]** 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防增生性疾病的方法：例如但不限于脑 (神经胶质瘤)、乳腺、结肠、肠、皮肤、头部和颈部、神经、卵巢、肾、肺、肝、子宫、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症；卡斯尔曼病、白血病、肉瘤、淋巴瘤；恶性细胞瘤 (malignoma) 和黑色素瘤；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0350]** 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防肾脏疾病的方法：包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

**[0351]** 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防性功能障碍的方法：包括

但不限于性功能低下、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术后遗症；和 / 或预防治疗由使用某些药物引起的性功能障碍，例如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0352] 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防血液疾病的方法：包括但不限于肾间质纤维化或肾功能不全；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0353] 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防骨骼疾病的方法：包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0354] 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防糖尿病的方法：包括但不限于高血糖及 1 型糖尿病；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0355] 在另一个实施例中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防诸如良性前列腺增生症、移植排斥反应、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、过敏症、肥胖症、胰腺疾病和艾滋病的方法；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0356] 在优选的实施方案中，本发明提供了一个治疗和 / 或预防青光眼、哮喘、性功能障碍或慢性阻塞性肺病的方法；所述方法包括对有此需要的患者施用治疗有效量的此处定义的化合物或组合物。

[0357] 本发明将特别优选在下文所述的 ROCK 抑制分析中能以小于  $10 \mu\text{M}$ ，优选小于  $1 \mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$  值抑制 ROCK 的式 I 化合物或其任何亚群。

[0358] 所述的抑制作用可能会发生于体外和 / 或体内，当发生于体内时，优选以定义如上的选择性方式进行。

[0359] 此处使用的“ROCK 介导的病况”或“疾病”，是指已知能发挥作用的任何疾病或其他有害的状况。此处使用的“ROCK 介导的病况”或“疾病”也是指通过 ROCK 抑制剂能达到缓解作用的疾病或病况。相应地，本发明的另一个实施方案涉及到 ROCK 发挥作用下治疗或减轻一个或更多疾病的严重性。

[0360] 在药物用途方面，本发明的化合物可用作游离酸或碱、和 / 或以药学上可接受的酸加成 / 或碱加成盐的形式（如：通过无毒性的有机或无机酸或碱取得）、水合物、溶剂化物和 / 或复合物，和 / 或以酯类的前药或潜药形式。除另有注明外，否则此处使用的“溶剂化物”术语是指任何用本发明化合物与合适无机溶剂（如：水合物）或有机溶剂（例如但不限于醇类、酮类、酯类及类似的）形成的组合形式。专业人员将清楚知道这类盐、水合物、溶剂化物等及其制备；盐、水合物、溶剂化物等的参考可见于例如 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 及 US-A-6, 372, 733。

[0361] 根据本发明的药学上可接受盐化合物，即以水、油溶性或分散性产物形式呈现的，包括了常规无毒性盐或形成的季铵盐，如：来自无机或有机的酸或碱基。这类加酸盐的例子包括了醋酸、己二酸、海藻酸钠、天门冬氨酸、苯甲酸、苯、硫酸氢钠、丁酸、柠檬酸、樟树、樟脑、环戊烷丙酸盐、葡糖酸、十二烷基硫酸钠、乙磺酸、富马酸、庚酸、甘油、异脲硫酸盐、庚、己酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、2-羟乙基磺酸、乳制品、马来酸、磺酸、2-萘磺酸、尼古丁、草酸

盐、扑酸盐、果胶、过硫酸盐、3- 苯丙、苦味酸盐、特戊酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸盐、对甲苯磺酸、十一酸。碱盐包括了铵盐、诸如钠和钾盐的碱金属盐类、诸如钙盐和镁盐的碱土金属盐类、诸如二环己基胺盐的有机碱基盐、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、与诸如精氨酸、赖氨酸等等的氨基酸的盐。此外，含碱性氮基团可用以下试剂进行季铵化，如低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐；长链卤化物，如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，如苄基和苯乙基溴化物等等。其他药学上可接受的盐包括了乙醇的硫酸盐及硫酸盐。

[0362] 一般对于制药用途而言，本发明的化合物可以被制为包含至少一个本发明化合物及至少一种药学上可接受载体、稀释剂或赋形剂和 / 或辅剂、选择性的一个或多个其它药学活性化合物的药物制剂或药物组合物。

[0363] 通过非限制例子的方式，这类制剂可能会以适合口服施药、肠外施药(如通过静脉注射、肌肉注射或皮下注射或静脉滴注)、局部施药(包括眼部)、吸入给药、皮肤贴剂、植入物、栓剂等的形式给予。这类合适的施药形式 - 基于给药方式，可能是固体、半固体或液体形态 - 以及其制备方法和用于制备过程的载体，稀释剂及辅料，都已为专业人员熟知；可参见例如 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 及 US-A-6, 372, 733，以及诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 最新版本这样的标准手册。

[0364] 这类制剂的某些优选但非限制性的例子包括了片剂、丸剂、散剂、锭剂、香囊、扁囊药剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、喷雾剂、软膏、霜剂、洗剂、软硬胶囊、栓剂、滴眼剂、无菌注射剂和无菌包装的粉末(通常使用前需重新构建)以用作快速浓注给药和 / 或连续给药，并可以用本身适用于这些制剂的载体、赋形剂及稀释剂进行配制，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、钙磷酸盐、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素、水(无菌)、甲基纤维素、甲基 - 丙基羟苯酸酯、滑石粉、硬脂酸镁、食用油、植物油和矿物油或其合适的混合物。制剂可以任选包含其他药物活性物质(可能会或可能不会与本发明的化合物产生协同作用)及在药物制剂中常用的其他物质如润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、分散剂、崩解剂、填充剂、填料、保鲜剂、甜味剂、调味剂、流量调节剂、脱模剂等。该组合物也可以被制成制剂，以提供快速、持续或延迟其中所含活性化合物的释放，例如使用脂质体或基于天然的凝胶或合成聚合物的亲水性高分子基质。为了加强本发明药物组合物的化合物溶解度和 / 或稳定性，采用  $\alpha$ 、 $\beta$  - 和  $\gamma$  - 环糊精及其衍生物将会带来好处。结合环糊精及其衍生物来配制化合物的令人感兴趣的方式可参阅 EP-A-721, 331。特别来说，本发明的药物组合物包含了有效量的本发明化合物及药学上可接受的环糊精。

[0365] 此外，诸如醇类的共溶剂可提高化合物的溶解度和 / 或稳定性。在制备水性组合物时，加入本发明化合物的盐将会更合适，这是因为它们的水溶性更高。

[0366] 类似于吡啶甲酰胺已知的组合物、配方(及所用的载体、赋形剂、稀释剂等)、施药途径等参考可见于 US-A-4, 997, 834 及 EP-A-0370498。

[0367] 对于疼痛治疗，本发明的化合物可被局部使用。对于局部施药，喷雾、软膏或透皮贴剂或其他适用于外用、透皮和 / 或皮内给药形式的化合物可能会更有益。

[0368] 对于眼科应用，溶液、凝胶剂、片剂及类似的通常会使用生理盐水溶液、凝胶或赋

形剂作为主要载体。眼科制剂最好能使用适当的缓冲系统以舒适的 pH 值来制备。

[0369] 更特别来说,组合物可以制成包含本发明化合物的固体分散体的治疗有效量的颗粒及一种或多种药学上可接受的水溶性聚合物的药物制剂。

[0370] “固体分散体”这术语是指包含至少有两个成分的固态(而不是液态或气态)系统,其中一个成分能或多或少均匀地分散到其他一种或多种成分中。当所述成分分散性使得系统在化学和物理性质上统一或各处均质或由热力学上定义的单相组成,这类固体分散体将被称为“固溶体”。固溶体是一种优选的物理系统,这是因为其中成分对所施用的生物体通常是生物可利用的。

[0371] 以纳米粒子的形式配制化合物可能会进一步带来方便,所述纳米离子具有吸附在其表面的、足以将有效平均粒径维持在小于 1000nm 的表面改性剂。合适的表面改性剂优选选择已知的有机及无机药物赋形剂。这类赋形剂包括各种聚合物、低分子量寡聚物、天然产物及表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子及阴离子表面活性剂。

[0372] 另一个配制本发明化合物的令人感兴趣的方式包括了将化合物掺入亲水性聚合物中,然后将这种混合物作为涂膜涂在许多小珠上,从而产生可方便制备且具良好生物可用性的组合物,并适用于制备口服用的药物剂型。适合用于珠子作为核心的材料可以呈多种形式,只要所述材料是药学上可接受的并具有适当的尺寸及硬度。这种材料的例子是聚合物、无机物质、有机物质、糖类及其衍生物。

[0373] 该制剂可用已知方式制备,这通常涉及混合至少一种本发明的化合物及一种或多种药学上可接受的载体,如果需要的话可在无菌条件下混合其他的药物活性化合物。参考文献可见于 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 及 US-A-6, 372, 733, 以及诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 最新版本这样的标准手册。

[0374] 本发明的药物制剂优选制成单位剂型或适当地被包装,例如盒、泡罩、小瓶、瓶、香包、安瓿或任何其他合适的单剂量或多剂量的支持物或容器(贴有适当标签);选择性地加上一个或更多包含产品信息和 / 或使用说明的小册子。一般来说,该单位剂量将包含至少一种介于 1 及 1000mg 之间且通常介于 5 至 500mg 之间的本发明化合物,如每单位剂量约 10、25、50、100、200、300 或 400mg。

[0375] 该化合物可以通过多种途径施药、这包括了口腔、直肠、眼、透皮吸收、皮下、静脉注射、肌肉注射或鼻腔,主要取决于特定的所用制剂及需被治疗及预防的病症,而优选方式通常为口服及静脉给药。本发明至少一种化合物通常以“有效量”施用,也就是说在进行合适的施药后能为被注射者带来理想的治疗或预防效果的式 I - XXIV 或其亚群的量。通常取决于需被治疗及预防的病症及施药途径,该有效量通常会介于每日患者每公斤体重 0.01 至 1000mg,更经常是介于 0.1 至 500mg 之间,例如 1 至 250mg 之间,如每日患者每公斤体重约 5、10、20、50、100、150、200 或 250mg,能够以每日单剂量,将每日剂量分成一次或多次,或持续给药,如:使用滴注。治疗医生可能会根据诸如年龄、性别、病人的一般状况及疾病 / 症状的性质及严重性来决定施药量、给药途径及进一步的治疗方案。参考文献可见于 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 及 US-A-6, 372, 733, 以及诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 最新版本这样的标准手册。

[0376] 按照本发明的方法,所述的药物组合物可以在治疗过程中分别在不同的时间施药或同时以分开的或单一的组合形式。因此,本发明应被理解为涵盖所有这些同时或交替的

治疗方案,而“施药(给药)”“这术语将会相应地被作出诠释。

[0377] 对于口服形式,本发明的组合物可以混入合适的添加剂,例如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂,并使用惯常的方式转换成合适的施药形式,例如片剂、包衣片、硬胶囊剂、水溶液、酒精、或油性溶液。合适惰性载体的例子是阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉、特别是玉米淀粉。在这种情况下,药物的制备可以是干燥及润泽的颗粒二者。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油,如葵花籽油或鱼肝油。水溶液或酒精溶液的合适溶剂是水、乙醇、糖溶液或它们的混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也适用于其他施药形式的进一步助剂。作为立即释放的片剂,这些组合物可以含有微晶纤维素、磷酸氢钙、淀粉、硬脂酸镁及乳糖和 / 或其他赋形剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、稀释剂及本领域已知的润滑剂。

[0378] 当通过鼻腔气雾剂或吸入方式施药时,这些组合物可以根据领域已知的药物制剂领域的技术制备,并可以制备成盐溶液,采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂以提高生物利用度,并采用本领域已知的碳氟化合物和 / 或其他增溶剂或分散剂。以气雾剂或喷雾剂形式施药的合适药物制剂包括了本发明化合物或其在药学上可接受溶剂中的生理耐受盐的溶液、悬浮液或乳液,例如乙醇或水,或这类溶剂的混合物。如有需要的话,该制剂另外还可以包含其他制药助剂,例如表面活性剂、乳化剂、稳定剂及推进剂。

[0379] 对于皮下注射,如果有需要的话本发明的化合物可以加入惯常物质,因此例如溶液、悬浮液或乳液中可加入增溶剂、乳化剂或进一步的助剂。本发明的化合物也可被冷冻干燥,而所获取的冷冻干产物可用于生产注射液或输液制剂。举例来说,适当的溶剂包括了水、生理盐水溶液或醇,如乙醇、丙醇、甘油,此外也有如葡萄糖溶液或甘露醇溶液的糖溶液,或者以上提到的各种溶剂的混合物。注射液或悬浮液可根据领域已知的技术制成,使用合适的无毒、肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、林格氏液、水或等渗的氯化钠溶液,或者适合的分散剂或湿润及悬浮剂,例如无菌、无刺激性、不挥发性油,包括人工合成的单甘酯或甘油二酯及脂肪酸,包括油酸。

[0380] 当通过栓剂方式为直肠给药时,这些制剂可能通过混合本发明化合物及合适的非刺激性辅料制成,例如可可脂、人工合成甘油酯或聚乙二醇,它们在一般温度下呈固体状态,但在直肠腔中会液化和 / 或溶解,以释放出药物。

[0381] 在优选的实施方案中,本发明的化合物及组合物都被局部使用,举例来说用于局部或吸附及非吸附应用。

[0382] 该组合物在兽医领域具有其一定价值,其目的不仅包括预防和 / 或治疗动物疾病,而且也经济上重要的动物如牛、猪、羊、鸡、鱼等促进生长和 / 或它们的重量和 / 或肉或其它从动物身上获得的产品的数量和 / 或质量。因此,在另一个方面来看,本发明涉及到供兽医用途的组合物,该组合物包含至少一种本发明化合物及至少一种合适的载体(即适合动物使用的载体)。本发明还涉及到使用本发明化合物来制备这类组合物。

[0383] 现在将通过下面的人工合成及生物例子为本发明加以说明,但这将不以任何方式限制本发明的范围。

## 实施例

### [0384] A. 化合物的理化性质

[0385] A. 1. 化合物的纯度

[0386] 除非另有说明, 否则化合物的纯度将通过液相色谱 / 质谱 (LC/MS) 证实, 如下:

[0387] • HPLC 系统: Waters2690 及 Waters996 光电二极管阵列探测器; 柱: C18; 梯度: 溶剂 A (H<sub>2</sub>O/ 甲酸 26.5nM) 0%、至溶剂 B (CH<sub>3</sub>CN/ 甲酸 17nM) 3 分钟内 80%。流量: 2.75ml/ 分钟。

[0388] • 质谱仪: 微团平台 LC。电离: 电喷雾 (极性: 阴性及阳性)

[0389] A. 2. 构型的划分性:

[0390] 采用 Cahn-Ingold-Prelog 系统划分不对称中心的绝对构型, 其中不对称碳的四个组别将根据一组序列规则排名。参考文献可见 Cahn; Ingold; Prelog *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1966、5、385-415。

[0391] A. 3. 立体化学:

[0392] 本领域的专业人员已知的是, 特定的对映异构体 (或非对映异构体) 可以通过不同的方法获得, 例如但不限于手性拆分 (如: 与光学活性酸或碱形成的盐类可用于形成非对映异构盐, 它们可以促进式 I 或任何亚群的化合物光学活性异构体的分离)、不对称的合成或制备型手性色谱法 (使用不同的柱, 如来自 Chiral Technologies Europe 公司 (Illkirch, France) 的 Chiralcel OD-H (tris- 苯甲酸甲酯、46x250 或 100x250mm、5 μm)、Chiralcel DJ (tris- 二甲基苯基氨基甲酸酯, 46x250 或 100x250mm、5 μm)、Chiralpak AD (tris- 苯甲酸甲酯、46x250mm、10 μm) 及 Chiralpak AS (tris- (S)-1- 苯基乙基氨基甲酸酯、46x250mm、10 μm))。如果方便的话, 立体异构体可以从已知构型的商业涂料取得 (这类化合物包括氨基酸)。

[0393] A. 4. 分子的名称

[0394] MDL ISIS™/Draw2.3 软件被用于指定分子的名称。

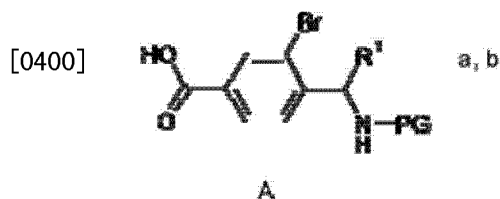
[0395] B. 化合物的合成

[0396] B. 1. 中间体

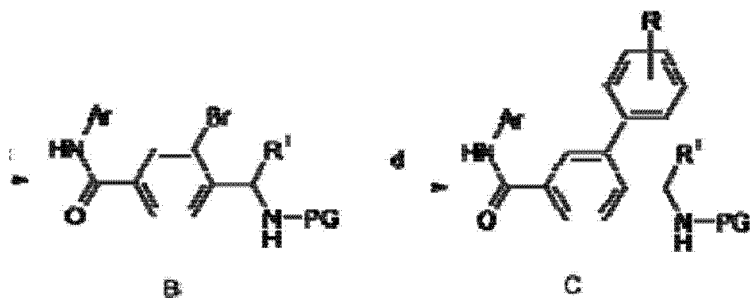
[0397] 本发明的化合物可由本领域技术人员熟知的方法及如下所示的合成及实验程序来制备。

[0398] 举例来说, 中间体 C 可以根据, 但不仅限于以下的一般顺序来取得 (随后进行 Suzuki 偶联反应的酰胺形成):

[0399] PG 代表了适当的保护基团, 例如 T. Greene 及 P. Wuts、于 “Greene’s Protective Group in Organic Chemistry” (4th edition、John Wiley&Sons Inc) 中所描述的基团。



或



[0401] (a) ArNH<sub>2</sub>、TBTU、HOBt、DIEA、DMF、rt 或 ArNH<sub>2</sub>、DCC、HOBt、DIEA、DMF/DCM、rt ;

[0402] (b) Ghosez 试剂 [Me<sub>2</sub>C=C(Cl)NMe<sub>2</sub>]、THF、rt、接着是 ArNH<sub>2</sub>、Py

[0403] (c) ArNH<sub>2</sub>、CuI、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、DMEDA、二氧戊环、130°C、16h ;

[0404] (d) 2MNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、甲苯或 DME、乙醇、N<sub>2</sub>、MW、130°C .

[0405] 制备酰胺的一般程序

[0406] 方案 A. 向在 DMF (10ml) 中的相应羧酸溶液 (1mmol) 加入 DIEA (3mmol、3 当量)、TBTU (1.3mmol、1.3 当量) 及 HOBt (0.3mmol、0.3 当量)。在室温下搅拌反应混合物 5-10 分钟,接着添加相应的胺 (1.1 当量)。搅拌反应混合物 16 至 24 小时,然后用醋酸乙酯 (100ml) 稀释,再用 0.1M HCl (50ml) 及饱和碳酸钠 (50ml) 洗涤。有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,再将溶剂在真空下去除。

[0407] 另一种方案:向在 DMF/DCM 混合物 (0.25M) 中的相应羧酸溶液 (1 当量) 逐渐加入 DCC (1 当量)、HOBt (1 当量) 及 DIEA (3 当量)。在添加相应的胺 (1 当量) 之前,在室温下搅拌溶液 30 分钟。在室温下搅拌反应混合物 1 小时至 3 天。将溶剂在真空下去除。将残留物在 DCM 和水中进行分离。用 DCM 来萃取产物。有机层被分离,用 2M 的碳酸钠 (或 1N NaOH)、1N 盐酸及盐水洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,蒸发。

[0408] 另一种方案:将在 CH<sub>3</sub>CN (4ml) 中的相应羧酸 (200mg、1.0 当量) 及胺 (2.0 当量) 中的混合物加入 HOBt (0.4 当量) 及 EDCI (约 120mg、1.5 当量)。以 30°C 的温度搅拌反应混合物 16 小时。LC-MS 法显示反应已完成。然后将溶剂浓缩至干燥,得到粗产物,不经纯化直接用于下一步。

[0409] 粗产物被溶解于 DCM/TFA=7:1 (4ml) 中。以 30°C 的温度搅拌反应混合物 16 小时。LC-MS 法显示反应已完成。然后将反应混合物浓缩并使用制备型高效液相色谱 (prepHPLC) 将粗产物进行纯化,以取得最终产物。

[0410] 方案 B. 向在无水 THF (10ml) 中的相应羧酸溶液 (5mmol) 加入 Ghosez 试剂 (10mmol、2 当量)。在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时,然后将溶液在真空下去除。残留物被溶解于在无水吡啶并冷却至 0°C,然后添加相应的胺 (5.5mmol、1.1 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。通过甲苯共蒸来除去吡啶,然后残留物被溶解于 EtOAc (100ml) 并用 1M NaOH (50ml)、水 (50ml) 及盐水 (50ml) 洗涤。有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,然后将溶剂在真空下去除。

[0411] 方案 C. 通过往溶液通入氮气对二氧戊环 (2ml) 中的相应羧酸溶液 (1mmol) 进行脱气处理。添加铜 (I) 碘化物 (0.25mmol、0.25 当量), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5mmol、2.5 当量), 相应的胺 (1.2mmol、1.2 当量) 及 N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺 (0.5mmol、0.5 当量)。以 130°C 的温度在封闭的小瓶中搅拌反应混合物 24 小时。用硅藻土过滤反应混合物,然后用 EtOAc

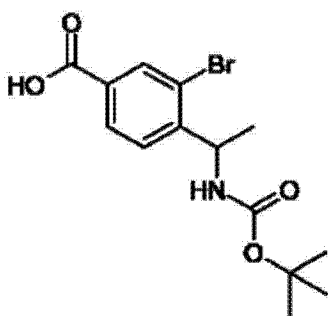
(200ml)洗涤硅藻土。用 1M 碳酸氢钠(100ml)、0.1M HCl(100ml)、水(100ml)及盐水(100ml)洗涤滤液。有机层经  $MgSO_4$  干燥,然后将溶剂在真空下去除。

[0412] 方案 D. Suzuki 反应的一般程序

[0413] 添加适当的硼酸(3mmol、2 当量)、相应的溴化苯(1.5mmol、1 当量)、甲苯或 DME(3ml)、乙醇(3ml)及 2M 碳酸钠溶液(3ml、6mmol、4 当量)于 MW 容器(Biotage、20ml)中。在添加四(三苯基膦)钯(0)催化剂(4 摩尔%)前,用氮冲洗反应容器。在进行密封及使用 MW 以 130℃ 的温度进行辐照 1-1.5 小时前,再次用氮冲洗反应容器。然后让反应混合物中的残留物冷却,并用硅藻土过滤反应混合物。用醋酸乙酯(200ml)及甲醇(100ml)洗涤残留物。将溶剂在真空下去除,然后加入 DCM 中。过滤,用 DCM 洗涤沉淀物,然后进行干燥程序。该化合物能以这样的状态被使用或以闪式色谱法进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0414] 中间体 1: 3- 溴 -4- (1- 叔 - 丁氧基羰基氨基 - 乙基) - 苯甲酸

[0415]



[0416] 向在 EtOH (100 至 200ml) 中的 4- 乙酰 -3- 溴 - 苯甲酸(40 至 80mmol) 溶液中加入 DIEA(1.6 当量)及盐酸羟胺(1.6 当量)。在回流条件下搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物冷却至室温,然后在减压下除去溶剂。残留物被加入到水及 20% 的  $KHSO_4$  溶液。过滤,用水洗涤沉淀物,然后进行干燥程序。

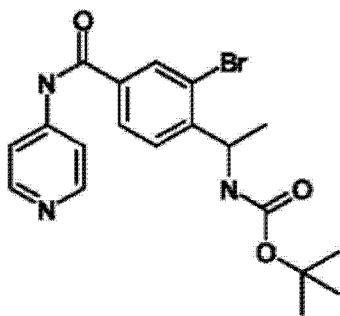
[0417] 向在乙酸(30 至 300ml) 中的 3- 溴 -4-[1-(羟亚氨基)-乙基]-苯甲酸(10 至 50mmol) 的溶液中加入活化锌(5-10 当量)。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟或高达 3.5 小时。过滤反应混合物,然后用乙酸洗涤沉淀物。在减压下除去滤液的溶剂。

[0418] 粗品的 4- (1- 氨基 - 乙基) -3- 溴 - 苯甲酸(15323 至 30727  $\mu$  mol) 被悬浮于 THF/ $1MNa_2CO_3$  :1/1 (100ml) 混合物中或丙酮/ $1MNa_2CO_3$  :1/1 (100ml) 混合物或丙酮/ $2MNa_2CO_3$  :8/2 (100ml) 混合物及添加  $(Boc)_2O$  (1.5 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 至 2 小时。在减压下除去有机溶剂或添加乙醚,两个层被分离或反应混合物被过滤,然后在减压下除去有机溶剂。用柠檬酸或 20%  $KHSO_4$  溶液稀释水性残留物,然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经  $MgSO_4$  干燥,然后在减压下除去溶剂。有需要时,以柱层析法对化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0419] 中间体 2: {1-[2- 溴 -4- (吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苯基]-乙基}-氨基甲酸叔 - 丁基酯。

[0420]

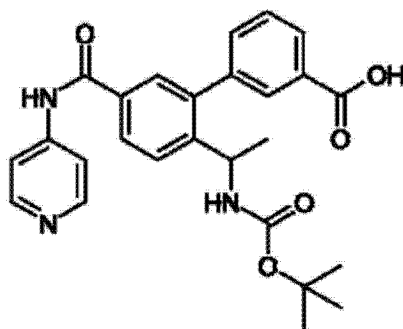




[0421] 向在 DMF (10 至 30ml) 中的 3-溴-4-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸(7496 至 61011  $\mu\text{mol}$ ) 加入 DIEA (2 当量)、TBTU (1.3 当量) 及 HOBt (0.3 当量)。在室温下搅拌反应混合物 5 分钟。添加 4-氨基吡啶(1.5 当量), 然后及在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时至过夜。如果还能观察到起始原料, 加入更多的 DIEA (0.39 当量)、TBTU (0.25 当量)、HOBt (0.06 当量) 及 4-氨基吡啶(0.28 当量), 然后在室温下搅拌反应混合物 2 小时。用 EtOAc 稀释反应混合物, 然后用 0.1M HCl、饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  或饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤。有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 然后在减压下除去溶剂。以闪式色谱法对化合物进行纯化(硅胶, DCM/MeOH 梯度)。

[0422] 中间体 3:2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸。

[0423]



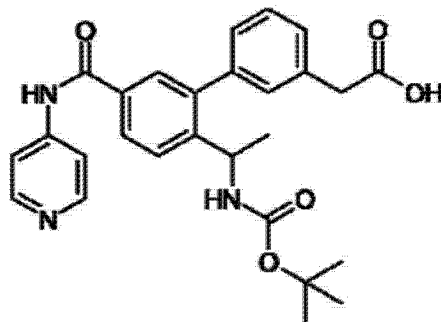
[0424] 方法 1: 向在 DME/EtOH/水:2/1/1 (10ml) 混合物中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(2 至 3mmol) 及 3-羧基苯硼酸(1.2 当量) 的溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 当量) 及四(三苯基膦)钯 (Pd tetrakis) (0.05 当量)。以 135 $^{\circ}\text{C}$  的温度在微波炉中加热反应混合物 30 分钟。在减压下除去溶剂。用 MeOH 稀释残留物, 然后用硅藻土进行过滤。用 MeOH 洗涤硅藻土残留物。在减压下除去溶剂, 然后将残留物放入 DCM。过滤及用 DCM 洗涤沉淀物, 然后进行干燥程序。用半制备型 LC-MS 将化合物进行纯化或用 DCM/MeOH (3/2) 稀释残留物, 然后往反应混合物添加活性炭。在室温下搅拌混合物 10 分钟, 然后用硅胶过滤。用 DCM/MeOH (8/2) 洗涤残留物, 然后再用 MeOH 洗涤。然后在减压下除去溶剂。

[0425] 方法 2: 向在甲苯/EtOH:5/3 (32ml) 中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(6912  $\mu\text{mol}$ ) 及 3-羧基苯硼酸(1.0 当量) 的溶液中加入在水(8ml)中的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 当量) 及四(三苯基膦)钯 (Pd tetrakis) (0.03 当量) 溶液。在回流条件下加热反应混合物 3 小时。添加更多的 3-羧基苯硼酸(0.35 当量) 及四(三苯基膦)钯 (Pd tetrakis) (0.015 当量), 然后再次在回流条件下加热反应混合物 3 小

时。将反应混合物冷却至室温,并用硅藻土过滤。用 EtOAc 及 MeOH 洗涤。在减压下除去溶剂,然后以闪式色谱法将化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0426] 中间体 4: [2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-乙酸

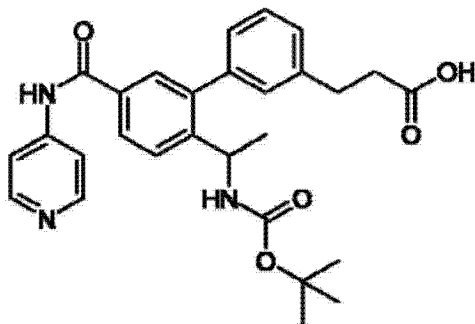
[0427]



[0428] 向在 DME/EtOH/2NNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:1/1/1(10ml)混合物中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(1951 μ Mo1)的溶液中加入 3-羧基甲基苯基硼酸(1.5 当量)及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis)(0.05 当量)。以 160°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 15 分钟。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤及用 EtOAc 及 MeOH 洗涤。在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)

[0429] 中间体 5: 3-[2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙酸

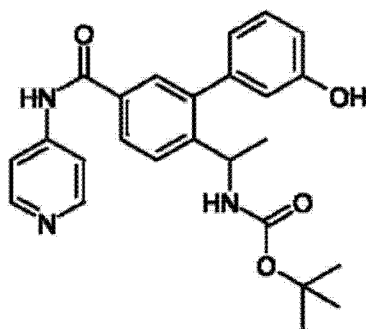
[0430]



[0431] 向在 DME/EtOH/2NNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:1/1/1(20ml)混合物中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(3122 μ Mo1)的溶液中加入 3-羧基乙基苯基硼酸(1.5 当量)及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis)(0.05 当量)。以 160°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 15 分钟。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤及用 EtOAc 及 MeOH 洗涤。在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0432] 中间体 6: {1-[3'-羟基-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯

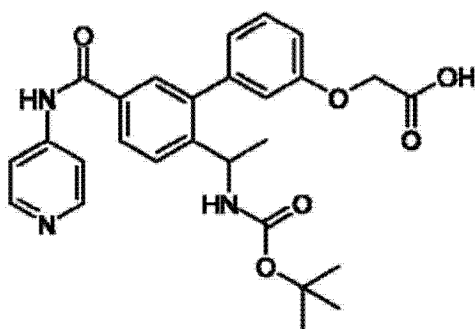
[0433]



[0434] 向在 DME/EtOH :1/1(8ml)混合物中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(2087  $\mu$  Mol)及 3-羟基苯硼酸(1.55 当量)的溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 当量)及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis) (0.05 当量)。用 Ar 冲洗反应混合物,并以 130°C 的温度在微波炉内加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温,用 1N  $\text{NaHCO}_3$  稀释及用 EtOAc 萃取。用 1N  $\text{NaHCO}_3$  萃取有机层,然后用柠檬酸及 1N HCl 酸化合并的水性层。用 EtOAc 萃取水性层,然后有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥及在减压下除去溶剂。该化合物通过 EtOAc 重结晶作用进行纯化。

[0435] 中间体 7: [2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸。

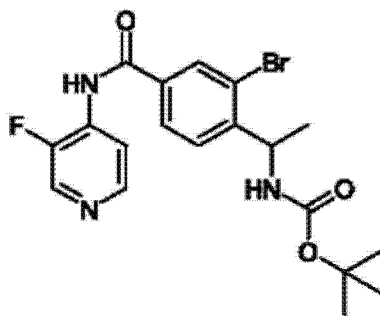
[0436]



[0437] 向在甲苯/乙醇 :5/3 (12ml)混合物中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(0.48 克)加入 3-苯氧-乙酸苄酯硼酸(2 当量)及在水中(4ml)的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液(4 当量)及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis) (0.06 当量)。在回流条件下加热反应混合物 2 小时。将反应混合物冷却至室温及用硅藻土过滤。用 EtOAc 及 EtOH 洗涤硅藻土残留物。在减压下除去溶剂,然后将残留物放入 DCM 中。过滤及用 DCM 洗涤沉淀物,然后进行干燥程序。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0438] 中间体 8: {1-[2-溴-4-(3-氟-吡啶-4-基-氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯。

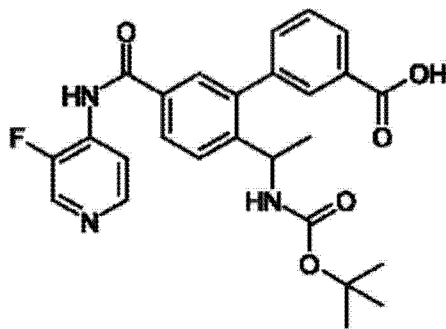
[0439]



[0440] 向在无水 THF (20ml) 中的 3-溴-4-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-苯甲酸溶液(8352  $\mu\text{mol}$ ) 中加入 Ghosez 试剂(2 当量)。在室温下搅拌混合物 2 小时。在减压下除去溶剂。将残留物溶解于无水吡啶(20ml), 然后加入 3-氟-吡啶-4-基胺(1.2 当量)。在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时。在减压下除去吡啶。将残留物溶解于 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 并用 EtOAc 萃取。用 1N  $\text{NaHCO}_3$ 、柠檬酸及水洗涤合并的有机层。有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 然后在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶, DCM/MeOH 梯度)。

[0441] 中间体 9: 2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-羧酸

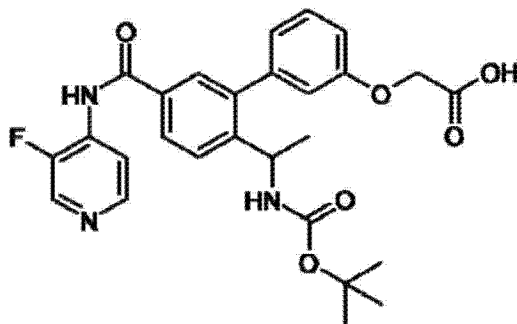
[0442]



[0443] 向在 DME/EtOH/water :1/1/1 (10ml) 混合物中的 {1-[2-溴-4-(3-氟-吡啶-4-基-氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(2841  $\mu\text{mol}$ ) 及 3-羧基苯硼酸(1.5 当量)的溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 当量)及四(三苯基膦)钯( $\text{Pd tetrakis}$ ) (0.05 当量)。以 130°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 1.5 小时。用水及柠檬酸(酸性 pH 值)稀释反应混合物, 并用 EtOAc 萃取。合并的有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶, DCM/MeOH 梯度)。

[0444] 中间体 10: [2'-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸。

[0445]

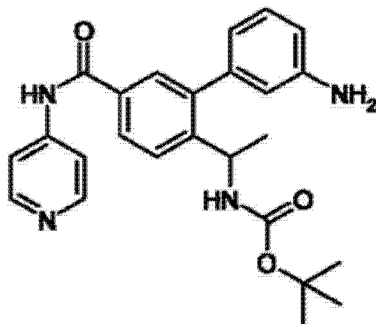


[0446] 向在 DME 水 :9/1 (15ml) 的 {1-[2- 溴 -4-(3- 氟 -吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苯基] - 乙基} - 氨基甲酸叔 - 丁基酯 (3400 至 3650  $\mu$  Mol) 及 3- 苯氧 - 乙酸苄酯硼酸 (1 当量) 的溶液中加入  $K_3PO_4$  (4 当量) 及四 (三苯基膦) 钯 (Pd tetrakis) 四 (三苯基膦) 钯 (Pd tetrakis) (0.05 当量)。以 130°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 30 分钟。活性炭被添加到反应混合物中, 然后用硅藻土过滤混合物。用 EtOAc 及水洗涤残留物。水性层被分离, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经  $MgSO_4$  干燥后在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化 (硅胶, 环己烷 / 丙酮梯度)。

[0447] 向在 THF (25ml) 的 [2' - (1- 叔 - 丁氧基羰基氨基 - 乙基) - 5' - (3- 氟 - 吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苯基] - 联苯基 -3- 基氧基] - 乙酸苄酯 (2mmol) 的溶液中加入 Pd/C (0.5 当量)。用氢冲洗反应混合物, 将在 THF (5ml) 中的环己二烯溶液逐滴加入到反应混合物中。在氢气环境下以 55°C 的温度搅拌混合物 24 小时。加入硅藻土, 然后在室温下搅拌悬浮液 20 分钟。将悬浮液过滤, 然后用 THF (50ml) 洗涤残留物。在减压下除去溶剂。

[0448] 中间体 11: {1-[3' - 氨基 -5-(吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 联苯基 -2- 基] - 乙基} - 氨基甲酸叔 - 丁基酯。

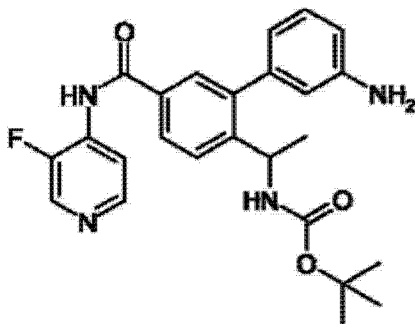
[0449]



[0450] 向在 DME/ 乙醇 /1N  $Na_2CO_3$  :1/1/1 (3ml) 中的 {1-[b- 溴 -4-(吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苯基] - 乙基} - 氨基甲酸叔 - 丁基酯 (1428  $\mu$  Mol) 及 3- 氨基苯基硼酸 (2 当量) 的溶液中加入四 (三苯基膦) 钯 (Pd tetrakis) (0.05 当量)。以 150°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 15 分钟。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释及用 EtOAc 萃取。用 0.5N HCl 洗涤合并的有机层, 经  $MgSO_4$  干燥后在减压下除去溶剂。

[0451] 中间体 12: {1-[3' - 氨基 -5-(3- 氟 -吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 联苯基 -2- 基] - 乙基} - 氨基甲酸叔 - 丁基酯

[0452]

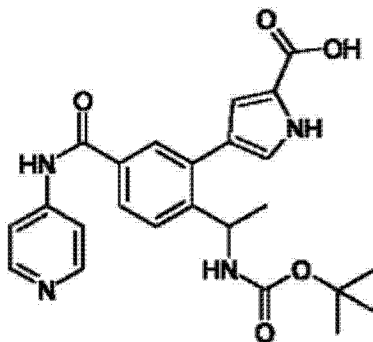


[0453] 向在 DME/ 乙醇 /1N  $Na_2CO_3$  :1/1/1 (10ml) 中的 {1-[2- 溴 -4-(3- 氟 -吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苯基] - 乙基} - 氨基甲酸叔 - 丁基酯 (1094  $\mu$  mol) 及 3- 氨基苯基硼酸 (2 当量)

加入四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis) (0.05 当量)。以 130°C 的温度在微波炉中加热反应混合物 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温,用水及柠檬酸稀释,然后用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,然后在减压下除去溶剂。以柱层析法将化合物进行纯化(硅胶,DCM/MeOH 梯度)。

[0454] 中间体 13:4-[2-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0455]

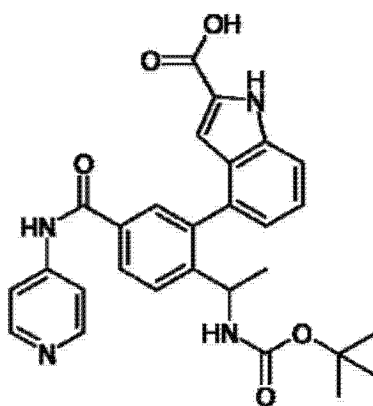


[0456] 向在 DME/EtOH:1/1 (0.8ml) 中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(809 μMol) 及 1H-吡咯-2-羧酸甲酯硼酸(1.15 当量) 的溶液中加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 当量) 及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis) (0.05 当量)。用 Ar 冲洗反应混合物,并以 130°C 的温度在微波炉内加热 35 分钟。将反应混合物冷却至室温,用水稀释及用 EtOAc 萃取。在减压下除去有机层的溶剂。

[0457] 向在 THF (1.6ml) 及 MeOH (1.6ml) 中的 4-[2-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(661 μMol) 的溶液中加入 1N LiOH 溶液(1.6ml)。以 40°C 的温度搅拌反应混合物 1.5 小时。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释反应混合物,然后用 EtOAc 萃取。用 20% 柠檬酸溶液酸化水性层,然后再一次用 EtOAc 萃取。合并的有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,在减压下除去溶剂。

[0458] 中间体 14:4-[2-(1-叔-丁氧基羰基氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0459]



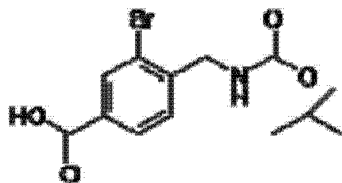
[0460] 向在 DME/EtOH:1/1 (8ml) 中的 {1-[2-溴-4-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯(952 μMol) 及 4-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯硼酸(1.55 当量) 的溶液中加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 当量) 及四(三苯基膦)钯(Pd tetrakis) (0.05 当量)。用

Ar 冲洗反应混合物,并以 130°C 的温度在微波炉内加热 35 分钟。将反应混合物冷却至室温,用水稀释然后过滤。对残留物进行干燥处理。

[0461] 向在 THF(2.4ml)及 MeOH(2.4ml)中的 4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-咪唑-2-羧酸甲酯(600  $\mu$ mol)的溶液中加入 1N LiOH 溶液(2.4ml)。以 40°C 的温度搅拌混合物 6 小时。用 1N LiOH 稀释反应混合物,然后用 EtOAc 萃取。用 20% 柠檬酸溶液酸化水性层,然后再一次用 EtOAc 萃取。合并的有机层经  $MgSO_4$  干燥,在减压下除去溶剂。

[0462] 中间体 15:3-溴-4-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-苯甲酸

[0463]



[0464] 向在 MeOH (3 升)的 3-溴-4-甲基苯甲酸悬浮液(300g, 1.39mol)中加入  $H_2SO_4$  (6ml)。以 60°C 的温度搅拌反应混合物至隔夜。将反应物冷却至室温及蒸发,然后将残留物溶解于 EtOAc (2 升)。用饱和  $NaHCO_3$  (1 升)洗涤 EtOAc 溶液,经  $MgSO_4$  干燥后浓缩至干燥,以取得相应甲酯,为淡黄色油状物(303 克、95% 产率)。

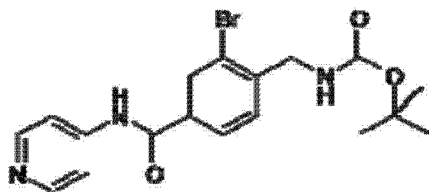
[0465] 将在无水  $CCl_4$  (1.5 升)中的先前甲酯的溶液(303 克、0.98mol、1.0 当量)添加至无水  $CCl_4$  (1.5 升)中的 NBS (183.9 克、1.03mol、1.05 当量)及 AIBN (8 克、0.049mol、0.05 当量)溶液中,温度为室温。将反应混合物回流 16 小时,冷却至室温及蒸发,然后将残留物溶解于 DCM (2.5 升)。用饱和  $NaHCO_3$  (0.6 升)、及  $H_2O$  (1 升\*3)洗涤 DCM 溶液。有机层经  $MgSO_4$  干燥及浓缩至干燥,以取得不经纯化直接用于下一步的粗品 3-溴-4-溴甲基-苯甲酸甲酯。

[0466] 将  $Boc_2NH$  (175 克、0.925mol、1.0 当量)添加至在 DMF (3 升)中的 t-BuOK (124, 5 克、1.11mol、1.02 当量)溶液中,然后在室温下搅拌所得溶液 1 小时。在室温下将粗品 3-溴-4-溴甲基-苯甲酸甲酯添加至上述反应溶液,并搅拌过夜。在真空条件下除去溶剂,然后将残留物溶解于 DCM (500ml)。用水(3x500ml)洗涤 DCM 溶液,经  $MgSO_4$  干燥及被浓缩。使用 PE:EA=20:1 在硅胶上以柱层析法将粗产物进行纯化,以得出黄色固体的二碳酸二叔丁酯-4-氨基甲基-3-溴-苯甲酸甲酯(290 克、70% 产率)。

[0467] 在 0°C 的温度向在 DCM (2.9 升)中的先前二碳酸二叔丁酯保护的苄胺(290 克、0.652mol、1.0 当量)的溶液中滴加 TFA (92.8 克、0.813mol、1.25 当量),然后在室温下搅拌所得混合物 4 小时。添加 0.5M  $NaHCO_3$  至混合物,以将 pH 值调至 8。用水(3\*500ml)洗涤反应混合物,经  $MgSO_4$  干燥后用旋转蒸发仪浓缩,以取得黄色油状的 3-溴-4-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-苯甲酸甲酯(210 克、93.5% 产率)。

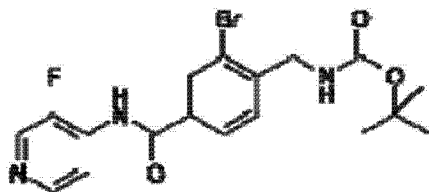
[0468] 添加在  $H_2O$  (1.26 升)中的 NaOH (48.8 克、1.22mol、2.0 当量)至在 MeOH (1.26 升)中的 3-溴-4-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-苯甲酸甲酯(210 克、0.61mol、1.0 当量)溶液中。以 50°C 的温度搅拌反应混合物 2 小时。将反应物冷却至室温,并浓缩到一半的量。添加 1M HCl 溶液,以将残留物酸化至 pH 值 5。所产生的固体被收集及干燥,以得出白色固体状的标题中间体(200 克、99.4% 产率)。

[0469] 中间体 16: [2- 溴 -4- (吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苄基] - 氨基甲酸叔 - 丁基酯。  
[0470]



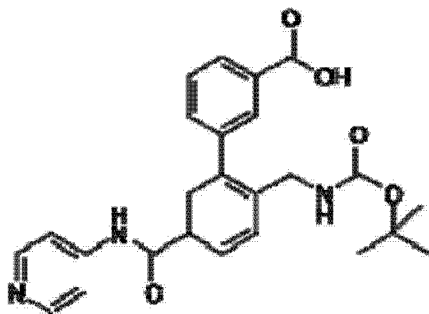
[0471] 向在 DMA (1 升) 中的中间体 15 (100 克、0.303mol、1.0 当量) 及 4- 氨基吡啶 (28.5 克、0.303mol、1.0 当量) 的溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (30.6 克、0.303mol、1.0 当量)、DMAP (3.7 克、0.030mol、0.1 当量) 及 HATU (115.2 克、0.303mol、1.0 当量)。以 30℃ 的温度搅拌反应溶液 16 小时。在真空条件下蒸发溶剂, 通过添加 DCM (600ml) 及 H<sub>2</sub>O (600ml) 固化残留物, 以得出标题化合物 (86.1 克、70% 产率)。

[0472] 中间体 17: [2- 溴 -4- (3- 氟 - 吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 苄基] - 氨基甲酸叔 - 丁基酯。  
[0473]



[0474] 根据中间体 16 所描述的方法制备中间体 17。

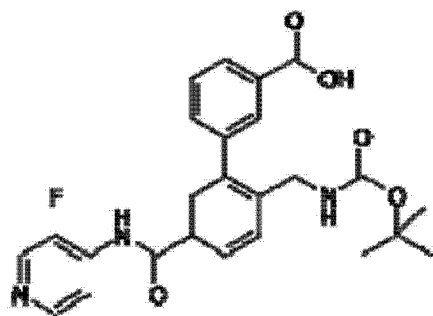
[0475] 中间体 18: 2' - (叔 - 丁氧基羰基氨基 - 甲基) - 5' - (吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 联苯基 -3- 羧酸。  
[0476]



[0477] 向在 DMF (350ml) 及 H<sub>2</sub>O (87.5ml) 中的中间体 16 (35 克、0.086mol、1.0 当量) 及 3- 羧基苯硼酸 (14.27 克、0.086、1.0 当量) 的溶液中添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.2 克、0.172mol、2.0 当量)。然后在 N<sub>2</sub> 环境下添加 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (3.15 克、0.0043mol、0.05 当量) 至溶液中。以 100℃ 的温度搅拌所得的溶液 16 小时。在真空条件下蒸发溶剂, 然后使用 DCM : MeOH = 10 : 1 在硅胶上以柱层析法将残留物进行纯化, 以得出棕色固体的标题化合物 (27 克、70% 产率)。

[0478] 中间体 19: 2' - (叔 - 丁氧基羰基氨基 - 甲基) - 5' - (3- 氟 - 吡啶 -4- 基 - 氨基甲酰基) - 联苯基 -3- 羧酸。  
[0479]





[0480] 根据中间体 18 所描述的方法制备中间体 19, 从中间体 17 开始。

[0481] 以类似的方式制备以下的中间体：

[0482]

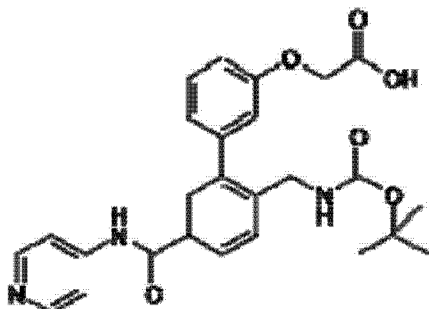
名称	中间体	结构式
2'- (叔-丁氧基羰基氨基-甲基) -5'- (3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-4-羧酸	20	
[3'-羟基-5- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-2-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯	21	
[5- (3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基) -3'-羟基-联苯基-2-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯	22	
[3'-氨基-5- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-2-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯	23	
[3'-氨基-5- (3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-2-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯	24	

[0483]

名称	中间体	结构式
(E/Z)-3-[2'-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙烯酸	25	
[2'-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-乙酸	26	

[0484] 中间体 27 [2'-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸。

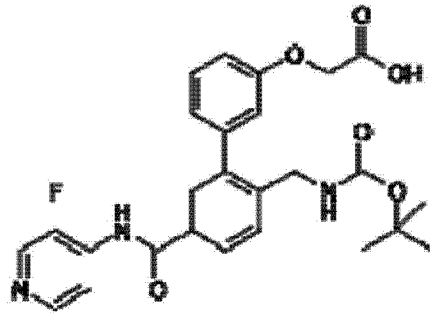
[0485]



[0486] 向在 DMF (300ml) 及 H<sub>2</sub>O (75ml) 中的共同中间体 (30 克、0.074mol、1.0 当量) 及 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯氧]-乙酸乙酯 (23 克、0.074、1.0 当量) 添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.6 克、0.147mol、2.0 当量)。然后在 N<sub>2</sub> 环境下添加 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (2.7 克、0.0037mol、0.05 当量) 至溶液中。以 100℃ 的温度搅拌所得的溶液 16 小时。将溶剂蒸发,然后将残留物溶解于 MeOH 200ml,并添加至 148ml 的 1M LiOH,以 30℃ 的温度搅拌所得的溶液 16 小时,用 LC-MS 检查。将溶剂蒸发至 1/3,然后用 20% 盐酸水溶液将 pH 值调整至 5,将溶剂蒸发,然后使用 DCM:MeOH=10:1 在硅胶上以柱层析法将残留物进行纯化,以得出白色固体的标题化合物 (23.8 克、两个步骤成 67.4%)。

[0487] 中间体 28 [2'-(叔-丁氧基羰基氨基-甲基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸。

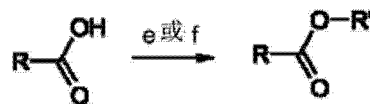
[0488]



[0489] 根据中间体 27 所描述的方法制备中间体 28,从中间体 17 开始。

[0490] 如果本发明的化合物含有酯基团,那便可以按照以下总体方案所描述的来制备:

[0491]



[0492] (e) R' OH、TBTU、HOBt、DIEA、DMF、rt 或 R' OH、DCC、DMAP、DCM、rt ;

[0493] (f) Ghosez 试剂 [Me<sub>2</sub>C=C(Cl)NMe<sub>2</sub>]、THF 或 DCM、rt、接着是 R' OH.

[0494] 方案 E. 向在 DMF (1ml) 中的相应羧酸悬浮液 (0.25mmol) 中加入 DIEA (0.75mmol、3 当量)、TBTU (0.325mmol、1.3 当量)、HOBt (0.075mmol、0.3 当量),然后在室温下搅拌反应混合物 5 分钟,接着添加相应的醇 (1.1-5 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1-16 小时,然后用醋酸乙酯 (100ml) 稀释,再用饱和碳酸钠水溶液 (50ml)、0.1M HCl (50ml)、水 (50ml) 及盐水 (50ml) 洗涤。有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥后,转移到真空室浓缩,以产出所需的酯。

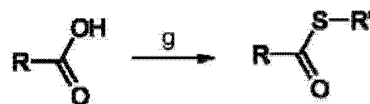
[0495] 另一种方案。

[0496] 一般类型的酸类可以在 DMAP 存在的情况下通过 DCC 作用的介导以 Steglich 方法转换成相应的酯。这种化学是本领域技术人员熟知的方法,并能根据文献先例 (B. Neises and W. Steglich. "Esterification of carboxylic acids with dicyclohexyl carbodiimide/4-dimethylaminopyridine"; Coll. Vol. 7:93) 来进行。

[0497] 方案 F. 在冷却至 0°C 温度的 THF 或 DCM (1ml) 中的相应羧酸 (0.25mmol) 的溶液中添加 Ghosez 试剂 (1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、CAS 号为 26189-59-3、0.5mmol、2 当量)。在加热至室温的同时搅拌反应混合物 1-3 小时,接着添加相应的醇 (1.2 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。将溶液真空蒸发。用 EtOAc 稀释残留物及用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,然后在减压下除去溶剂。

[0498] 将酸类转化为硫酯的总体方案

[0499]



[0500] (g) R' SH、DCC、DMAP、DCM 或 DMF, 室温

[0501] 向在 0°C 的 DCM 或 DMF (10ml) 中的相应羧酸溶液 (1mmol) 中加入 DCC (1.1mmol、1.1 当量) 及 DMAP (0.1mmol、0.1 当量),然后添加相应的硫醇 (2-4 当量)。移除冷却浴,然后在室温下搅拌反应混合物 1-16 小时。用 DCM (100ml) 稀释反应混合物,再用饱和碳酸钠水溶液 (50ml)、0.1M HCl (50ml)、水 (50ml) 及盐水 (50ml) 洗涤。有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥后,

转移到真空室浓缩,以产出所需的硫酯。

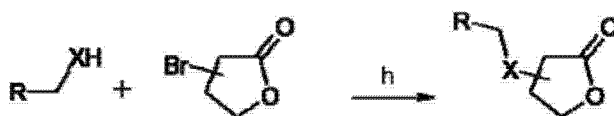
[0502] 另一种方案:向在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4ml) 中的相应羧酸(200mg、1.0 当量)及乙硫醇(2.0 当量)混合物中加入 HOBT (0.4 当量)及 EDCI (约 120mg、1.5 当量)。以 30°C 的温度搅拌反应混合物 16 小时。LC-MS 法显示反应已完成。然后将溶剂浓缩至干燥,纯化得到粗产物,不经纯化直接用于下一步。

[0503] 粗产物被溶解于 DCM/TFA=7:1 (4ml) 中。以 30°C 的温度搅拌反应混合物 16 小时。LC-MS 法显示反应已完成。然后将反应混合物浓缩及使用制备型高效液相色谱 (prepHPLC) 为粗产物进行纯化,以取得最终产物。

[0504] 将杂烷基转化至内酯衍生物的总体方案

[0505] 一般类型的醇类或硫醇可以根据总体方案 (X=O 或 S) 转换至相应的杂烷基连结内酯。

[0506]

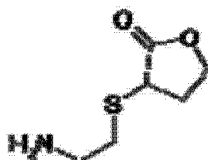


[0507] (h) DIEA、DMF, 室温

[0508] 向在 DMF (10ml) 中的相应硫醇溶液(1mmol) 中加入 DIEA (2mmol、2 当量),接着加入相应的溴代内酯(1.1mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时,然后用醋酸乙酯(100ml)稀释,用 0.1M HCl (50ml)、水(50ml)及盐水(50ml)洗涤。有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥后,真空浓缩,以产出所需的内酯。

[0509] 中间体 29:3-(2-氨基-乙基硫基)-二氢-呋喃-2-酮

[0510]

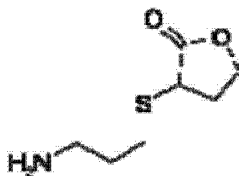


[0511] 将 3-溴-二氢-呋喃-2-酮(2.49 克、15.1mmol) 及 2-(叔丁氧羰基-氨基)乙硫醇(2.9 克、16.5mmol) 溶解于 40ml 的  $\text{CH}_3\text{CN}$ 。然后将  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.14 克、30mmol) 加入溶液中。以 80°C 的温度搅拌 16 小时。将溶剂蒸发至干燥,然后以柱层析法 (PE/EtOAc=4/1) 将残留物纯化至 3.8 克的叔丁氧羰基保护的中间体 29,为无色油状物。

[0512] 先前的化合物(3.7 克, 14.16mmol) 被溶解于 10ml 的 EtOAc。添加 40ml 的 4N HCl/EtOAc 至溶液中。以 25°C 的温度搅拌 2 小时。过滤白色固体,然后用 PE 洗涤,以取得 2 克的中间体 29。

[0513] 中间体 30:3-(3-氨基-丙基硫基)-二氢-呋喃-2-酮。

[0514]



[0515] 将 3-氨基-丙烷-1-醇(40 克、0.533mol)溶解于 1 升的 THF 中。然后在 25℃ 的温度将 450ml THF 中的 Boc<sub>2</sub>O (127.26 克、0.586mol)滴加到溶液中。以 25℃ 的温度搅拌 12 小时。将 500ml 的水添加到溶液中,然后用 EtOAc (200ml\*3)萃取,并用 MgSO<sub>4</sub> 进行干燥程序。过滤并蒸发至干燥,以得出 60 克无色油状的相应叔丁氧羰基(BOC)保护化合物。

[0516] 将叔丁氧羰基保护的 3-氨基-丙烷-1-醇(30 克、0.171mol)溶解于 600ml 的无水 THF 中。将 TEA (48ml、0.345mol)添加至溶液中。然后在 N<sub>2</sub> 环境下以 0℃ 的温度缓慢添加 MsCl (26.67ml)至溶液中。以 25℃ 的温度搅拌 2 小时。用水洗涤混合物,然后用 MgSO<sub>4</sub> 进行干燥程序。过滤及蒸发至干燥,以得出 40 克的 Ms- 保护产物。

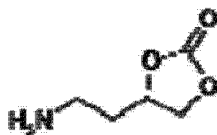
[0517] 将以上的化合物(40 克、0.158mol)及 CH<sub>3</sub>COSK (54.1 克、0.474mol)混合入 2.7 升的 EtOH 中。在 N<sub>2</sub> 环境下以 90℃ 的温度搅拌 16 小时。将溶剂蒸发至干燥,然后以柱层析法(PE/EA=10/1)将混合物纯化至 15 克的硫代乙酸 S-(3-叔丁氧羰基氨基-丙基)酯作为橙色固体。

[0518] 将 Na (708mg、30.8mmol)添加至 100ml 的无水甲醇并搅拌直至金属钠消失。将以上化合物(6 克、25.8mmol)添加到溶液中。在室温下搅拌混合物 2 小时。TLC 显示反应已完成。将在 100mlCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 3-溴-二氢-咪喃-2-酮(5.46 克、33.3mmol)的溶液添加到混合物中,然后加入 100ml 的 DMF。以 60℃ 的温度搅拌所得混合物 6 小时。TLC 显示反应已完成。将反应混合物分配至 800ml 的 EA 及 400ml 的水,然后用 EA (800mlx2)萃取水层。将合并的有机层干燥、过滤及浓缩,以取得粗产物,然后以柱层析法(PE/EA=4/1)纯化至 3.5 克的叔丁氧羰基保护化合物,为无色油状物。

[0519] 叔丁氧羰基保护衍生物(3.5 克、12.71mmol)被溶解于 10ml 的 EtOAc 中。然后将 40ml 的 4NHCl/EtOAc 添加至溶液中。以 25℃ 的温度搅拌反应混合物 2 小时。过滤白色固体,然后用 PE 洗涤,以取得 2.5 克的标题化合物。

[0520] 中间体 30:4-(2-氨基-乙基)-[1,3] 二氧戊环-2-酮。

[0521]



[0522] 在 100ml 的高压釜中,快速将 60ml 的 NH<sub>3</sub> 于 CH<sub>3</sub>OH 中的饱和溶液添加至 4-溴-1-丁烯(3ml)。然后在高压釜中以 90℃ 的温度搅拌混合物 16 小时。反应后,将剩余溶液在真空下去除。回收丁-3-烯基胺的氢溴酸盐(12 克、95%),为黄色电源。

[0523] 在 N<sub>2</sub> 环境下向在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 升)中的先前化合物悬浮液(12 克、0.08mol)中添加在水中(80ml)的 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33 克、0.24mol)溶液。双相混合物被冷却至 0℃,然后逐滴加入 Cbz-Cl (22 克、0.128mol)。经过 15 分钟的搅拌后,在室温下搅拌反应混合物 14 小时。在反应完成后,添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及水于混合物中,有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后,在真空条件下浓缩并以硅胶层析(石油 / 醋酸乙酯 =3:1)进行纯化,以取得相应的苄氧羰基(Cbz)保护化合物(12.2 克、75%)为无色油状。

[0524] 在 N<sub>2</sub> 环境下以室温向在丙酮/H<sub>2</sub>O(60ml/50ml)的上述化合物(12.2 克、59.5mmol)搅拌溶液中添加 NMO (7.3 克、62.5mmol)及 OsO<sub>4</sub> (303mg、1.2mmol)。在加入 OsO<sub>4</sub> 后,反应液的颜色变成黑色。然后在室温下搅拌混合物 10 小时。TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=10:1)显示起

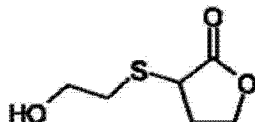
始原料已完全消耗。混合物真空蒸发。添加水至残留物,然后用乙酸乙酯萃取。有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后,在真空条件下浓缩并以硅胶层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ )进行纯化,以取得相应的二醇(12克、85%)作为淡白固体。

[0525] 在  $\text{N}_2$  环境下以  $-20 \sim -30^\circ\text{C}$  的温度向在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) 的二醇(9克、37.66mmol) 溶液中添加三乙胺(15.2g、151mmol)。几分钟过后,以这样的温度滴加三光气(5.5克、18.83mmol)至混合物中,然后以  $-20 \sim -30^\circ\text{C}$  的温度搅拌半小时。然后在室温下搅拌混合物 15 小时。TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ ) 显示起始原料已几乎完全消耗。添加水至混合物,然后用乙酸乙酯萃取。有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,在真空条件下浓缩并以硅胶层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ ) 进行纯化,以取得相对的环化二氧戊烷(6.5克、55%),为淡白固体。

[0526] 在  $\text{N}_2$  环境下向在  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100ml) 中的以上化合物的溶液(5.5克、20.5mmol) 中快速添加干燥 Pd/C (550mg、10%)。然后在  $\text{H}_2$  环境下以室温搅拌混合物至隔夜。TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ ) 显示起始原料已几乎完全消耗。用硅藻土垫过滤混合物。溶液真空蒸发,然后以硅胶( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ ) 进行纯化,以取得标题中间体(2.0克、77%),为白色固体。

[0527] 中间体 31:3-(2-羟基-乙基硫基)-二氢-呋喃-2-酮

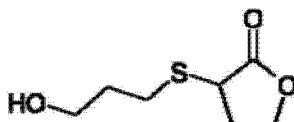
[0528]



[0529] 向在 THF (4ml) 中的 2-巯基-乙醇( $2560 \mu\text{mol}$ ) 溶液中加入 DIEA (1.1 当量) 及 3-溴-二氢-呋喃-2-酮(1 当量)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。过滤沉淀物,并在减压下除去溶剂。

[0530] 中间体 32:3-(3-羟基-丙基硫基)-二氢-呋喃-2-酮

[0531]



[0532] 向在 DMF (2ml) 中的 3-巯基-丙烷-1-醇( $1685 \mu\text{mol}$ ) 溶液中加入 DIEA (1.5 当量) 及 3-溴-二氢-呋喃-2-酮(1 当量)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。过滤沉淀物,并在减压下除去溶剂。

[0533] 中间体 33:3-溴甲基-氧杂环丁-2-酮

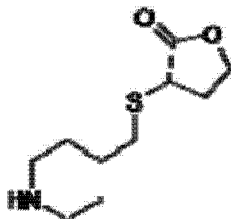
[0534]



[0535] 以  $0^\circ\text{C}$  的温度向在醚(150ml) 中的  $\text{Br}_2$  溶液(4.86克、0.0303mol) 中逐滴加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (110ml) 中的 3-丁烯酸(2.6克、0.0302mol)。添加后搅拌混合物 1 小时。TLC (PE:EA=4:1) 显示反应已完成。添加饱和溶液(20ml)。用 EtOAc (100mlx3) 萃取反应物。用盐水洗涤合并的有机层,经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后,过滤并真空浓缩,并以柱层析法(石油醚/醋酸乙酯=20:1) 进行纯化,以取得标题化合物(1.73克、35%),为白色油状。

[0536] 中间体 34:3-(哌啶-4-基甲基硫基)-二氢-呋喃-2-酮

[0537]



[0538] 根据中间体 30 所描述的方法制备中间体 34, 从 4-羟基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯开始。

[0539] 中间体 35: 3-(2-羟基-乙氧基)-二氢-呋喃-2-酮

[0540]



[0541] 向在 700ml 甲醇及 300ml 氯仿中的 50 克 2, 3-二氢-呋喃逐步添加 90 克的 M-氯过氧苯甲酸, 以 0°C 的温度搅拌 15 分钟, 然后再以 25°C 的温度搅拌反应混合物 15 小时。过滤所得的混合物, 然后在减压下浓缩滤液, 再将残留物溶解于 500ml 的氯仿, 并用 200ml 的饱和  $\text{NaHCO}_3$  及 200ml 的盐水洗涤, 有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后再过滤。在减压下浓缩滤液, 以产出 30 克的 2-甲氧基-四氢-呋喃-3-醇。

[0542] 向在 200ml DMF 中的 2-甲氧基-四氢-呋喃-3-醇的溶液中逐步添加氢化钠, 并以 0°C 的温度搅拌 2 小时, 然后用滴液漏斗添加 2-苄氧基-乙醇, 为时一小时。以 25°C 的温度搅拌所得的混合物 15 小时, 然后倒入 400ml 的水中, 再添加 EtOAc (1 升) 及进行分离。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (500ml) 洗涤有机层, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤及浓缩。然后以柱层析法 (PE:EA=5:1) 将残留物纯化, 以取得 10 克的 3-(2-苄氧基-乙氧基)-2-甲氧基-四氢-呋喃(油)。

[0543] 向在 300ml 的 40%MeCN 水溶液中的先前化合物溶液中添加 30ml 的浓缩  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 然后以 35°C 的温度搅拌混合物 4 小时。用  $\text{NaHCO}_3$  中和所得的混合物, 然后在减压下浓缩, 再添加 EtOAc (300ml) 及进行分离。用盐水 (100ml) 洗涤有机层, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥后过滤及浓缩, 然后以柱层析法 (PE:EA=1:1) 将残留物纯化, 以取得 4.8 克的 3-(2-苄氧基-乙氧基)-四氢-呋喃-2-醇(油)。

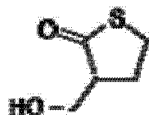
[0544] 向在 25ml 的 DMSO 中的上述化合物溶液中添加 17ml 的  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 然后以 25°C 的温度搅拌 15 小时, 然后倒入 100ml 的水中, 再添加 EtOAc (200ml) 及进行分离。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (50ml) 及盐水 (50ml) 洗涤有机层, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥后过滤及浓缩。以柱层析法 (PE:EA=5:1) 将残留物纯化, 以取得 2.5 克的 3-(2-苄氧基-乙氧基)-二氢-呋喃-2-酮(油)。

[0545] 在 1 大气压  $\text{H}_2$  中以 25°C 的温度搅拌以上化合物与 100ml 甲醇中 0.5 克的炭上钌的混合物 5 小时, 所得的混合物被过滤, 在减压下浓缩其滤液, 以得出 1.35 克的中间体 35 (油)。

[0546] 中间体 36: 3-羟基甲基-二氢-噻吩-2-酮



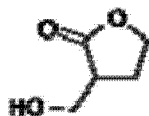
[0547]



[0548] 将无水四氢呋喃(200ml)中的硫代丁内酯(10克、97.9mmol)逐滴加入锂二异丙基氨[二异丙胺(15.克、117.5mmol)及正己烷中2.5M的n-丁基锂(47.0ml、117.5mmol),温度为-78℃]的搅拌溶液中。搅拌所得溶液10分钟,同时添加氮气流中携带的甲醛(50克)[通过将多聚甲醛加热至150℃,以形成甲醛]。反应被允许以-78℃的温度继续进行2.5小时。除去甲醛流,然后反应被允许继续进行30分钟。然后边搅拌边将300ml的醋酸乙酯倒入反应混合物中,然后以-78℃的温度加入(~300ml)1M HCl猝灭,在通过硅藻土床过滤时温热到室温。用100ml的醋酸乙酯萃取滤液超过5次,然后将合并的有机层进行干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),浓缩至油状。以层析法(PE/EA=9/1)纯化油状物,以取得1.70克的标题化合物,为无色油状。

[0549] 中间体 37:3-羟基甲基-二氢-呋喃-2-酮

[0550]



[0551] 向在250ml THF中的NaH(9.77克、244mmol、60%)的搅拌悬浮液中滴加20克的 $\gamma$ -丁内酯(20克、232mmol)及甲酸甲酯(14克、232mmol)。以25℃的温度搅拌所得混合物20小时。过滤固体物料,然后用己烷洗涤,过后将其悬浮无水甲醇(800ml)。滴加HCl-MeOH(4M)溶液,然后搅拌混合物1小时。经过NaOH的仔细中和后,过滤混合物,然后仔细地浓缩滤液。加入水,然后像往常一样地处理溶液,以得出23克的酯粗产物。真空蒸馏法(100-120℃,20mmHg)得出14克的2-甲氧基-四氢-呋喃-3-羧酸甲酯,为无色油状。

[0552] 以25℃的温度在60ml无水THF中的2-甲氧基-四氢-呋喃-3-羧酸甲酯溶液(10克、62.5mmol)中添加4.75克的(125mmol) $\text{LiAlH}_4$ 。混合物被回流4小时后冷却。依次加入4.75ml的 $\text{H}_2\text{O}$ 及4.75ml的NaOH(10%)水溶液于反应混合物中。过滤所得的混合物,然后浓缩滤液,以取得(2-甲氧基-四氢-呋喃-3-基)-甲醇(7克)。

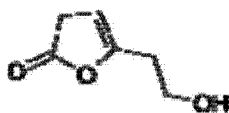
[0553] 向在300ml DMF中的上述化合物溶液(7克、53mmol)中添加NaH(3.2克、80mmol、60%)及BnBr(12.4ml、106mmol)。以25℃的温度搅拌所得的混合物2小时,然后倒入1升的水中。及随后用EtOAc(500ml\*3)萃取混合物。经 $\text{MgSO}_4$ 干燥合并的有机层,随后过滤及浓缩。以柱层析法(PE:EA=2:1)将残留物纯化,以得出3-苄氧基甲基-2-甲氧基-四氢-呋喃(10克)。

[0554] 向在DCM(180ml)中的先前化合物溶液(10克、45mmol)中添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.4ml)及m-CPBA(9.86g、48.75mmol、85%)。以25℃的温度搅拌所得混合物过夜。用EtOAc(500ml)稀释反应混合物,然后用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、饱和 $\text{NaHCO}_3$ 及盐水洗涤。有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,然后过滤及浓缩。以柱层析法将残留物纯化,以得出苄基保护的中间体37(6.7克)。

[0555] 向在EtOH(200ml)中的先前化合物的溶液(6.7克、32.5mmol)中添加1克的10%Pd/C,并以25℃的温度及1大气压氢化10小时。过滤混合物,然后浓缩以取得标题化合物(3.9克)。

[0556] 中间体 38:5-(2-羟基-乙基)-3H-呋喃-2-酮.

[0557]

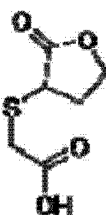


[0558] 在惰性气体环境下,以 0°C 的温度,向在 THF (150ml) 中的呋喃冷却溶液 (3.40 克、50.0mmol) 中添加 n-BuLi (22ml、正己烷中的 2.5M 溶液、55.0mmol)。将溶液温热到室温,然后搅拌 3 小时。然后以 0°C 的温度滴加 TMSCl (5.34 克、50mmol),并在室温下再搅拌溶液 3 小时。接下来,将溶液冷却至 0°C,然后第二次添加 n-BuLi (22ml、正己烷中的 2.5M 溶液、55.0mmol)。在室温下搅拌 3 小时后,用丙酮 / 干冰冷凝器将环氧乙烷 (2.42 克、55.0mmol) 凝聚成溶液,然后在室温下再搅拌 12 小时。用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液猝灭混合物,然后用 EtOAc 萃取,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层以取得黄色液体状态的所需产物 (5 克、27.1mmol、54% 两个步骤)。

[0559] 向在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30ml) 中的上述化合物 (3 克、16.45mmol) 及 NaOAc (1.64 克、20mmol) 溶液中滴加在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90ml) 中的 CH<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H (16g、40% 于 H<sub>2</sub>O 中) 溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 猝灭反应,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 及盐水洗涤。在减压下浓缩有机层。以柱层析法 (PE:EA=1:2) 将所得的残留物纯化,以得出 0.5 克黄色液体状态的所需产物 (0.5 克、产率:24%)。

[0560] 中间体 39: (2-氧代-四氢-呋喃-3-基硫基)-乙酸.

[0561]



[0562] 在室温下将乙基黄原酸钾 (58.0 克、364mmol) 悬浮于 200ml 的无水丙酮中。边搅拌边滴加氯乙酸叔丁酯 (50 克、332mmol)。18 小时后通过过滤除去氯化钾,然后将溶剂蒸发。将残留物加入醚中,用 5%NaHCO<sub>3</sub>、水及盐水洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥后过滤及蒸发,以留下 80 克的 O-乙基 S-(叔丁氧羰基)甲基二硫代碳酸酯,为稠油状物。在室温下用乙醇胺 (323mmol) 搅拌该油状物 2 小时。将反应混合物加入乙酸乙酯中,再用 1.2N HCl、水及盐水洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥后过滤及蒸发。将残留物真空蒸馏,以得出 30 克的巯基-乙酸叔-丁酯,为澄清油状物。

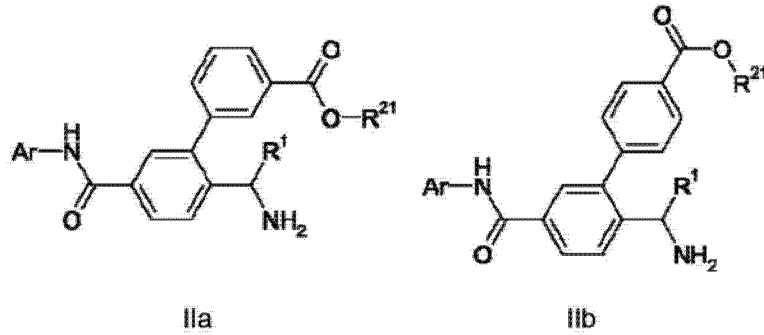
[0563] 向在 300ml CH<sub>3</sub>CN 中的 3-溴-二氢-呋喃-2-酮溶液 (16 克、97.6mmol) 中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 克、146mmol),接着添加巯基-乙酸叔-丁酯 (14.5 克、98mmol)。将反应混合物回流 2 小时,然后冷却。过滤混合物,然后浓缩滤液。将残留物重新溶解于 300ml 的 EtOAc,然后用 1N HCl (100ml\*2) 洗涤所得溶液。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥后,过滤及浓缩以取得叔丁酯标题化合物 (23 克)。将 16 克的酯溶解于 250ml 的 HCl-MeOH (4M),并以 25°C 的温度搅拌 4 小时。以低于 45°C 的温度在真空中浓缩反应混合物。以柱层析法 (EtOAc) 将残留物纯化,以取得 7 克的标题化合物。

[0564] B. 1. 本发明的化合物

[0565] 在如下的第 1 至 19 表中,列出了本发明的典型化合物,以表格形式呈现。这些表中列出了化合物的名称、随机指定的化合物号码及结构信息。

[0566] 表 1 显示了式 IIa 或 IIb 的化合物结果(Cpd 表示化合物的编号)

[0567]

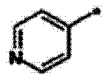

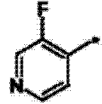

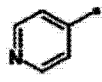



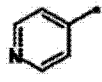

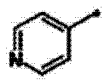

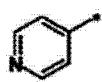

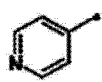

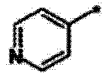

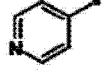

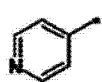





[0568] 表 1










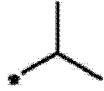

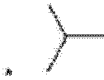







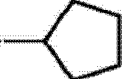


[0569]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯	1		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-4-羧酸甲酯	2		-H	Ilb	
2'-氨基甲基-5'-(咪啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯	3		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯	4		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯	5		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸甲酯	6		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯	7		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯	8		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸乙酯	9		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯	10		-H	Ila	

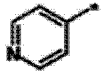

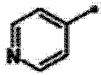

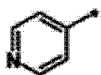
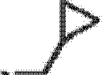
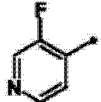

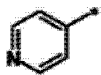
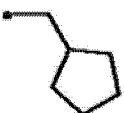
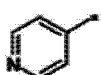
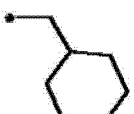
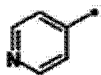

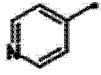

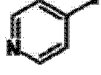

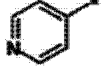



[0570]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯	11		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙酯	12		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁酯	13		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁酯	14		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸戊酯	15		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸戊酯	16		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸己酯	17		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸庚酯	18		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸辛酯	19		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸癸酯	20		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸十一烷基酯	21		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸十二烷基酯	22		-Me	Ila	

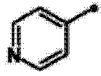

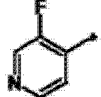

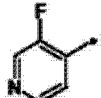


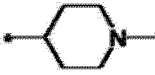
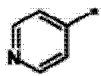
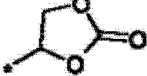
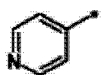
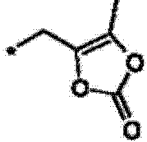
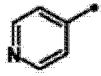

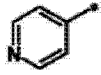


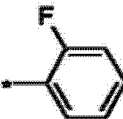

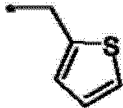
[0571]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸十三烷基酯	23		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸十六烷基酯	24		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸癸-9-烯基酯	25		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸异丙酯	26		-H	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸异丙酯	27		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸异丁酯	28		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸叔-丁基酯	29		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸环丙酯	30		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸环丁酯	31		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸环戊酯	32		-H	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸环戊酯	33		-Me	Ila	

[0572]


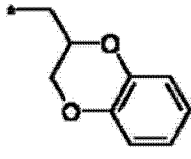

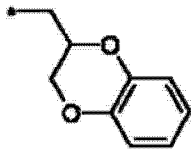

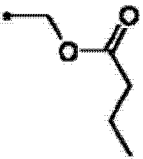






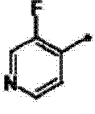




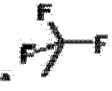

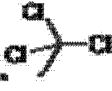
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环己酯	34		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环己酯	35		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环丙甲酯	36		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环丙甲酯	37		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环戊甲酯	38		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸环己甲酯	39		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸异丁酯	40		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-甲氧基-乙酯	41		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-甲氧基-丙酯	42		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸四氢-吡喃-4-基酯	43		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸四氢-呋喃-2-基甲基酯	44		-Me	Ila	

[0573]



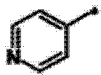

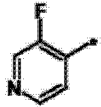

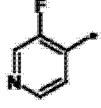

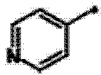

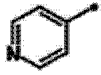

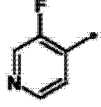

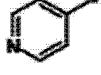

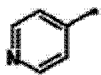

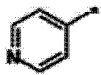
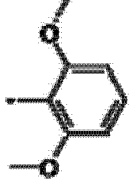
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸四氢-吡喃-2-基甲基酯	45		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸四氢-咪喃-2-基甲基酯	46		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸四氢-吡喃-2-基甲基酯	47		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 1-甲基-哌啶-4-基酯	48		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-氧代-[1,3]二氧戊环-4-基酯	49		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 5-甲基-2-氧代-[1,3]二氧杂环戊烯-4-基甲基酯	50		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸金刚烷-1-基甲基酯	51		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸氯甲基酯	52		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-氟-苯基酯	53		-H	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸噻吩-2-基甲基酯	54		-H	Ila	

[0574]

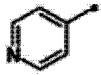
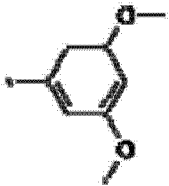
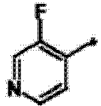
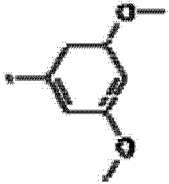
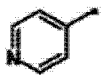
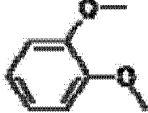
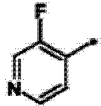
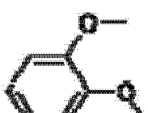
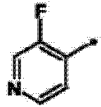
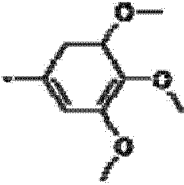

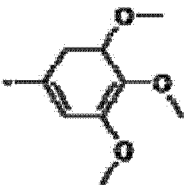
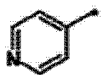
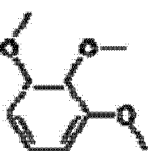

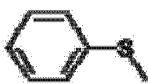


名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-2-基甲基酯	55		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-2-基甲基酯	56		-Me	Ila	
2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁酰氧基甲基酯	57		-H	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丙-2-炔基酯	58		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸丁-2-炔基酯	59		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-氟-乙酯	60		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-氟-乙酯	61		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-氯-乙酯	62		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,2,2-三氟-乙酯	63		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,2,2-三氯-乙酯	64		-Me	Ila	


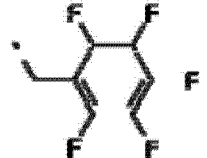



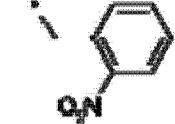



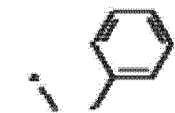

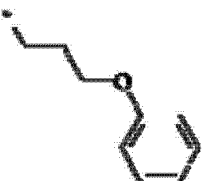

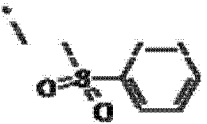




[0575]

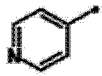



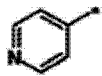

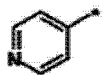
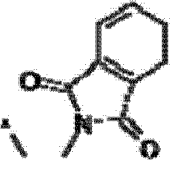
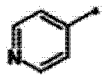
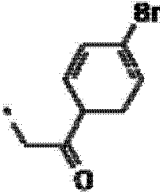
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-羟基-乙酯	65		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3-羟基-丙酯	66		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-羟基-乙酯	67		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3-羟基-丙酯	68		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 4-氯-丁酯	69		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸苯酯	70		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸苯酯	71		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 4-氟-苯酯	72		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸对甲苯酯	73		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,6-二甲氧基-苯酯	74		-Me	Ila	

[0576]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,5-二甲氧基-苯酯	75		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,5-二甲氧基-苯酯	76		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,4-二甲氧基-苯酯	77		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,4-二甲氧基-苯酯	78		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,4,5-三甲氧基苯酯	79		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 3,4,5-三甲氧基-苯酯	80		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2,3,4-三甲氧基-苯酯	81		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 4-甲硫基-苯酯	82		-Me	Ila	

[0577]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸五氟苯基甲酯	83		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 4-溴-苄酯	84		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 2-硝基-苄酯	85		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 4-甲硫基-苄酯	86		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸苯乙酯	87		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 3-苯氧-丙酯	88		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 2- (甲苯-4-磺酰基) -乙酯	89		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸呋喃-3-基甲酯	90		-Me	Ila	
2'- (1-氨基-乙基) -5'- (吡啶-4-基-氨甲酰基) -联苯基-3-羧酸 2-噻吩-2-基-乙酯	91		-Me	Ila	

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-噻吩-3-基-乙酯	92		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-吡啶-2-基-乙酯	93		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 1,2,3,4-四氢-萘-2-基甲酯	94		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酯	95		-Me	Ila	
2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羧酸 2-(4-溴-苯基)-2-氧代-乙酯	96		-Me	Ila	

[0578] 表 2 显示了式 IIIa 或 IIIb 的化合物结果

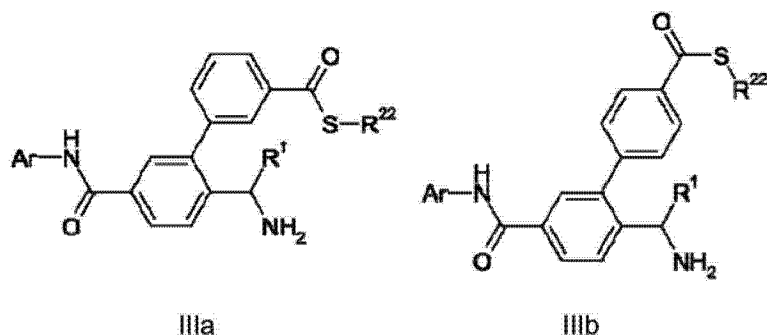










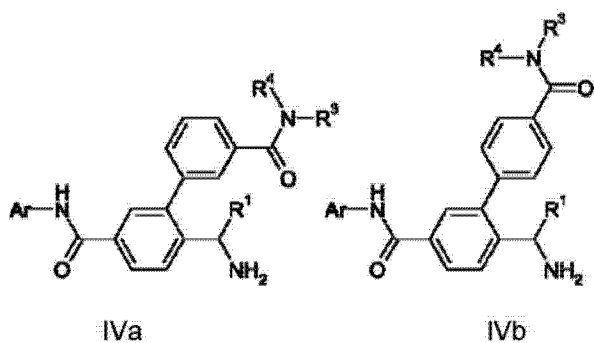


表 2


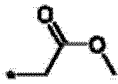

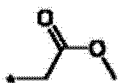

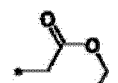

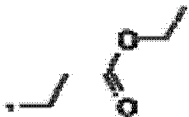

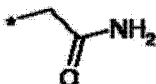

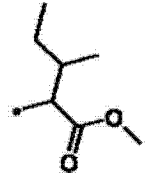

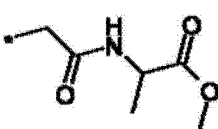

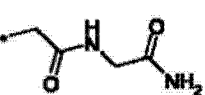

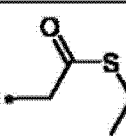
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>22</sup>
2'-氨基甲基-5'-（吡啶-4-基-氨甲酰基）-联苯基-3-硫代羧酸 S-乙酯	97		-H	IIIa	
2'-氨基甲基-5'-（吡啶-4-基-氨甲酰基）-联苯基-4-硫代羧酸 S-乙酯	98		-H	IIIb	
2'-氨基甲基-5'-（吡啶-4-基-氨甲酰基）-联苯基-3-硫代羧酸 S-氟甲酯	99		-H	IIIa	
2'-氨基甲基-5'-（吡啶-4-基-氨甲酰基）-联苯基-4-硫代羧酸 S-氟甲酯	100		-H	IIIb	
2'-（1-氨基-乙基）-5'-（吡啶-4-基-氨甲酰基）-联苯基-3-硫代羧酸 S-叔丁基酯	101		-Me	IIIa	

[0579] 表 3 显示了式 IVa 或 IVb 的化合物结果


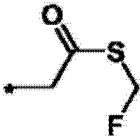



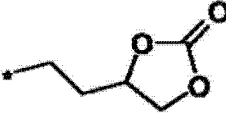

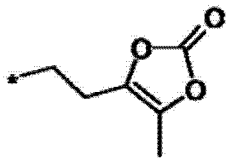

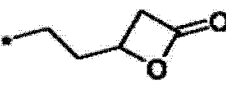

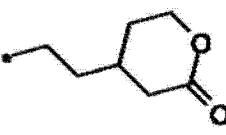

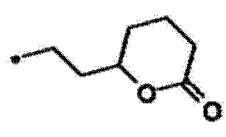

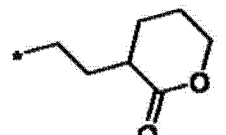

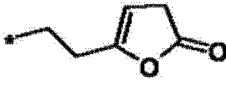


[0580] 表 3

[0581]


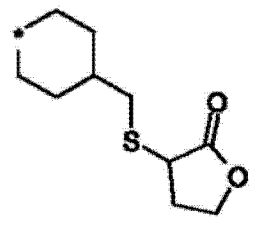

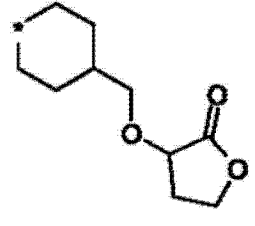

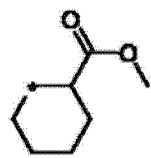

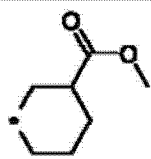

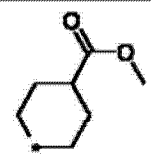

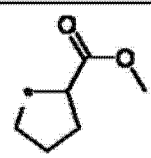

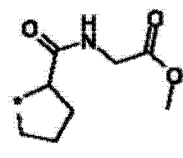

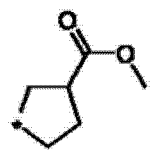
名称	Cpd	Ar	式	-R <sup>1</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-乙酸甲酯	102		IVa	-H	-H	
{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-4-羰基]-氨基}-乙酸甲酯	103		IVb	-H	-H	
{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-乙酸乙酯	104		IVa	-H	-H	
3-{[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-丙酸乙酯	105		IVa	-Me	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-氨甲酰甲基-酰胺 3-吡啶-4-基酰胺	106		IVa	-H	-H	
2-{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-3-甲基-戊酸甲酯	107		IVa	-H	-H	
2-(2-{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-乙酰氨基)-丙酸甲酯	108		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[(氨甲酰甲基-氨甲酰)-甲基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	109		IVa	-H	-H	
{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-硫代乙酸 S-乙酯	110		IVa	-H	-H	

[0582]

名称	Cpd	Ar	式	-R <sup>1</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
{[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基}-硫代乙酸 S-氟甲酯	111		IVa	-H	-H	
6-(1-氨基-乙基)-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-[(2-氧代-四氢-噻吩-3-基)-酰胺]3-吡啶-4-基酰胺	112		IVa	-Me	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(2-氧代-[1,3]二氧戊环-4-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	113		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(5-甲基-2-氧代-[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	114		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(4-氧代-氧杂环丁-2-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	115		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(2-氧代-四氢-吡喃-4-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	116		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(6-氧代-四氢-吡喃-2-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	117		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(2-氧代-四氢-吡喃-3-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	118		IVa	-H	-H	
6-氨基甲基-联苯基-3,3'-二羧酸 3'-{[2-(5-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-基)-乙基]-酰胺}3-吡啶-4-基酰胺	119		IVa	-H	-H	

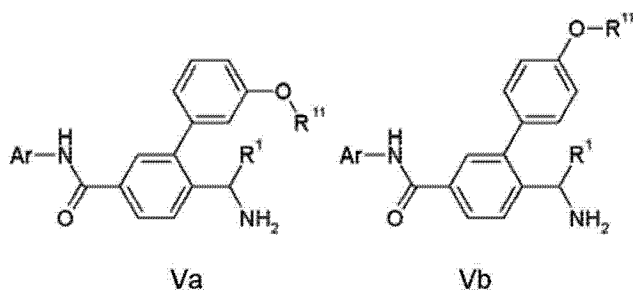
[0583]



名称	Cpd	Ar	式	-R <sup>1</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
6-氨基甲基-3'-[4-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基硫甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	120		IVa	-H		
6-氨基甲基-3'-[4-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基氧基甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	121		IVa	-H		
1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-哌啶-2-羧酸甲酯	122		IVa	-H		
1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-哌啶-3-羧酸甲酯	123		IVa	-H		
1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-哌啶-4-羧酸甲酯	124		IVa	-H		
1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-吡咯烷-2-羧酸甲酯	125		IVa	-H		
{1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-吡咯烷-2-羰基}-氨基}-乙酸甲酯	126		IVa	-H		
1-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氮甲酰基)-联苯基-3-羰基]-吡咯烷-3-羧酸甲酯	127		IVa	-H		

[0584] 表 4 显示了式 Va 及 Vb 的化合物结果


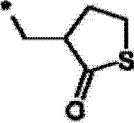

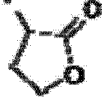
[0585]



[0586] 表 4

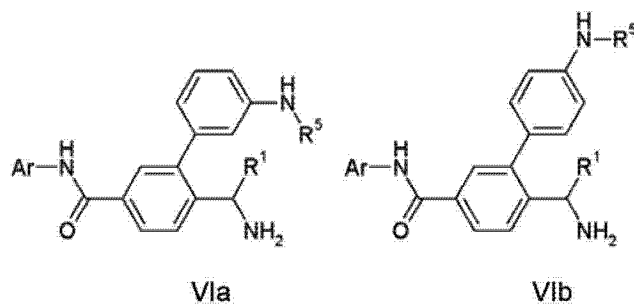
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>11</sup>
6-氨基甲基-3'-[2-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基氧基)-乙氧基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	128		-H	Va	
6-氨基甲基-3'-[2-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基硫)-乙氧基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	129		-H	Va	
6-(1-氨基-乙基)-3'-[2-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基硫)-乙氧基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	130		-Me	Va	
6-(1-氨基-乙基)-3'-[3-(2-氧代-四氢-咪喃-3-基硫)-丙氧基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	131		-Me	Va	
6-氨基甲基-3'-[(5-甲基-2-氧代-[1,3]二氧杂环戊烯-4-基甲氧基)-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	132		-H	Va	

[0587]


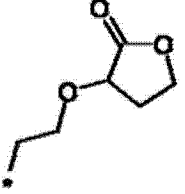

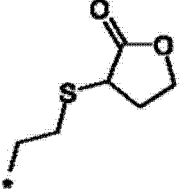
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>11</sup>
6-氨基甲基-3'-(2-氧代-四氢-咪吩-3-基甲氧基)-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	133		-H	Va	
6-(1-氨基-乙基)-3'-(2-氧代-四氢-咪吩-3-基氧基)-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	134		-Me	Va	

[0589] 表 5 显示了式 VIa 及 VIb 的化合物结果

[0590]

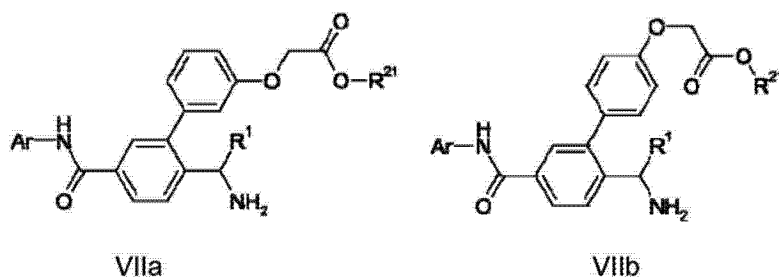


[0591] 表 5

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>5</sup>
6-氨基甲基-3'-[2-(2-氧代-四氢-咪吩-3-基氧基)-乙基氨基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	135		-H	VIa	
6-氨基甲基-3'-[2-(2-氧代-四氢-咪吩-3-基硫)-乙基氨基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	136		-H	VIa	




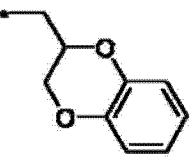

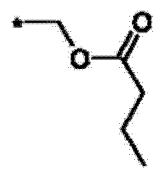
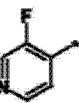

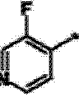

[0593] 表 6 显示了式 VIIa 及 VIIb 的化合物结果

[0594]



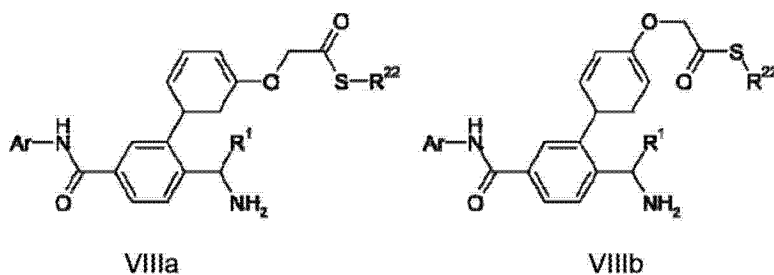
[0595] 表 6

[0596]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>21</sup>
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸甲酯	137		-H	VIIa	-Me
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-4-基氧基]-乙酸甲酯	138		-H	VIIb	-Me
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-2-基甲酯	139		-H	VIIa	
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸丙氧羰基甲酯	140		-H	VIIa	
[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸丙酯	141		-Me	VIIa	
[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酸苯酯	142		-Me	VIIa	









[0597] 表 7 显示了式 VIIIa 及 VIIIb 的化合物结果。

[0598]



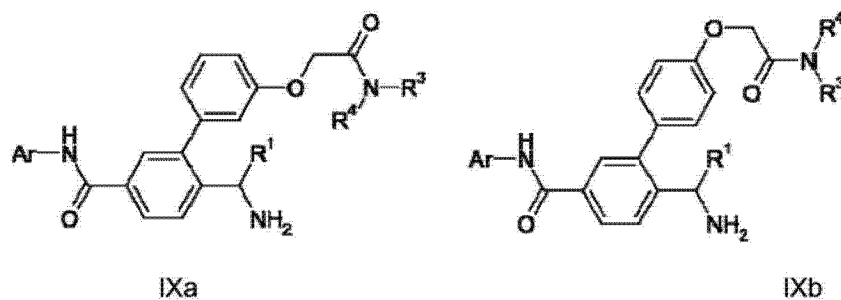
[0599] 表 7

[0600]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>22</sup>
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-硫代乙酸 S-乙酯	143		-H	VIIIa	
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-硫代乙酸 S-氟甲酯	144		-H	VIIIa	
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-4-基氧基]-硫代乙酸 S-乙酯	145		-H	VIIIb	
[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-4-基氧基]-硫代乙酸 S-氟甲酯	146		-H	VIIIb	

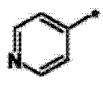
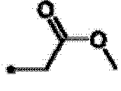
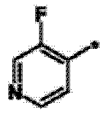
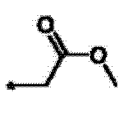
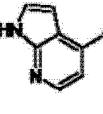
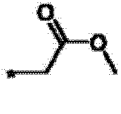
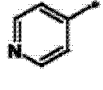
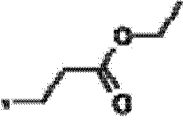
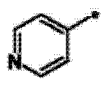
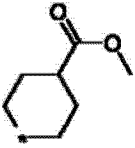
[0601] 表 8 显示了式 IXa 及 IXb 的化合物结果。

[0602]



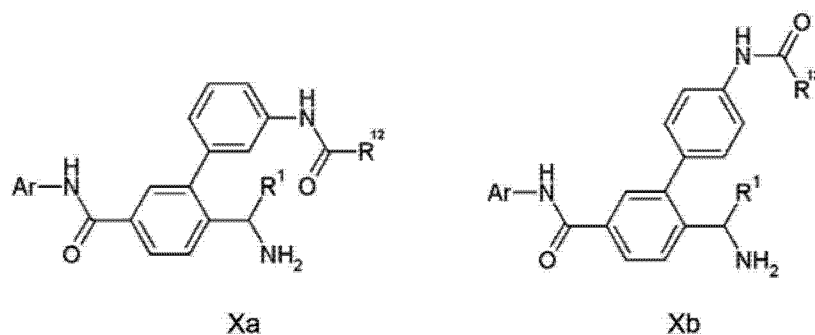
[0603] 表 8

[0604]

名称	Cpd	Ar	式	-R <sup>1</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
{2-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酰氨基}-乙酸甲酯	147		IXa	-H	-H	
{2-[2'-氨基甲基-5'-(3-氟-吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酰氨基}-乙酸甲酯	148		IXa	-H	-H	
{2-[2'-氨基甲基-5'-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酰氨基}-乙酸甲酯	149		IXa	-H	-H	
3-[[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-羰基]-氨基]-丙酸乙酯	150		IXa	-Me	-H	
1-[2-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨基甲酰基)-联苯基-3-基氧基]-乙酰]-哌啶-4-羧酸乙酯	151		IXa	-H		


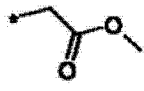



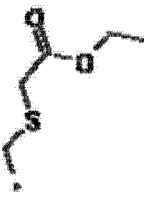

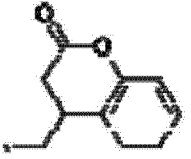
[0605] 表 9 显示了式 Xa 及 Xb 的化合物结果。

[0606]



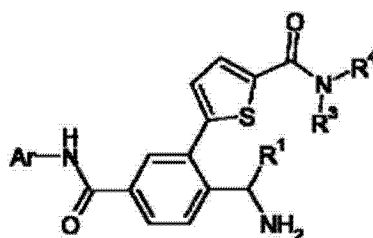
[0607] 表 9

[0608]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	-R <sup>12</sup>
N-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙酰胺酸甲酯	152		-H	Xa	
6-氨基甲基-3'-[2-(5-氧代-4,5-二氢-咪唑-2-基)-乙酰氨基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	153		-H	Xa	
[[2'-(1-氨基乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基-氨甲酰基]-甲基硫]-乙酸乙酯	154		-Me	Xa	
6-(1-氨基-乙基)-3'-[2-(2-氧代-苯并二氢吡喃-4-基)-乙酰氨基]-联苯基-3-羧酸吡啶-4-基酰胺	155		-Me	Xa	

[0609] 表 10 显示了式 XIII 的化合物结果。


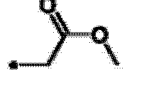

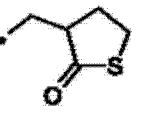
[0610]



XIII

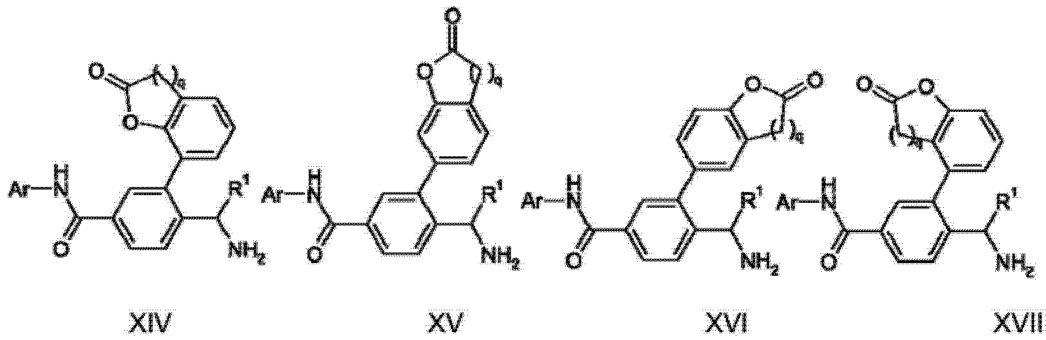
[0611] 表 10

[0612]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
({5-[2-氨基甲基-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-噻吩-2-羧基}-氨基)-乙酸甲酯	156		-H	-H	
5-[2-氨基甲基-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-噻吩-2-羧酸(2-氧代-四氢-噻吩-3-基甲基)-酰胺	157		-H	-H	

[0613] 表 11 显示了式 XIV、XV、XVI 及 XVII 的化合物结果。

[0614]

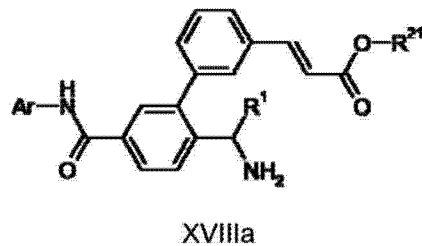


[0615] 表 11

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	q	式
4-氨基甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-7-基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	158		-H	1	XIV
4-氨基甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-6-基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺	159		-H	1	XV

[0617] 表 12 显示了式 XVIIIa 的化合物结果。

[0618]



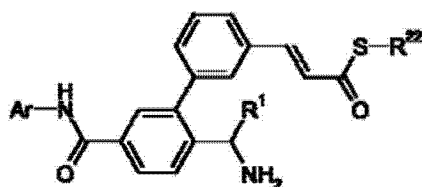
[0619] 表 12

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	R <sup>21</sup>
3-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙烯酸甲酯	160		-H	-Me
丁酸 3-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙烯酰氧基甲酯	161		-H	

[0621] 表 13 显示了式 XIXa 的化合物结果。

[0622]





XIXa

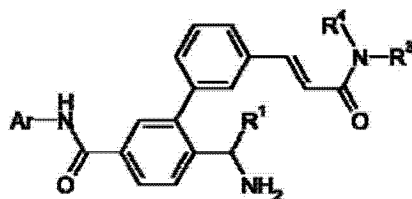
[0623] 表 13

[0624]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	R <sup>22</sup>
3-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-硫代丙烯酸 S-乙酯	162		-H	
3-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-硫代丙烯酸 S-氟甲酯	163		-H	

[0625] 表 14 显示了式 XXa 的化合物结果。

[0626]



XXa

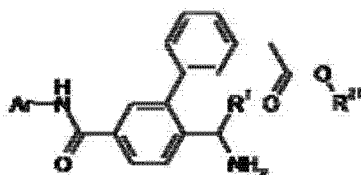
[0627] 表 14

[0628]

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
{3-[2'-氨基甲基-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙烯酰氨基}-乙酸甲酯	164		-H	-H	

[0629] 表 15 显示了式 XXIa 的化合物结果。

[0630]



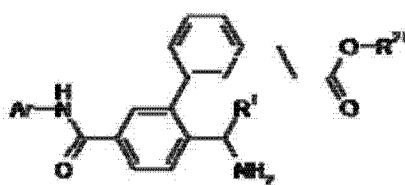
XXIa

[0631] 表 15

	名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	R <sup>21</sup>
[0632]	[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-乙酸苯酯	165		-Me	XXIa	




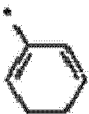
[0633] 表 16 显示了式 XXIIa 的化合物结果。

[0634]



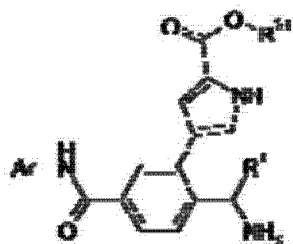
XXIIa

[0635] 表 16

	名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	R <sup>21</sup>
[0636]	3-[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙酸丙酯	166		-Me	XXIIa	
	3-[2'-(1-氨基-乙基)-5'-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-联苯基-3-基]-丙酸苯酯	167		-Me	XXIIa	






[0637] 表 17 显示了式 XXIIIa 的化合物结果。

[0638]



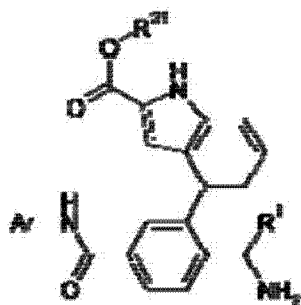
XXIIIa

[0639] 表 17

名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	R <sup>21</sup>
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸甲酯	168		-Me	XXIIIa	-Me
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸丙酯	169		-Me	XXIIIa	
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-吡咯-2-羧酸苯酯	170		-Me	XXIIIa	






[0641] 表 18 显示了式 XXIVa 的化合物结果。

[0642]



XXIVa

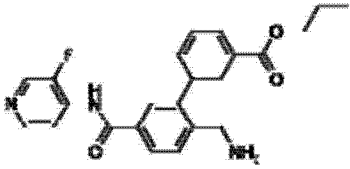
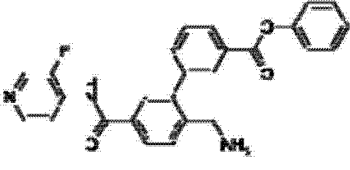
[0643] 表 18

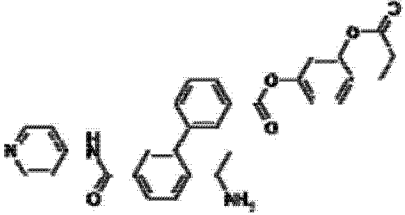
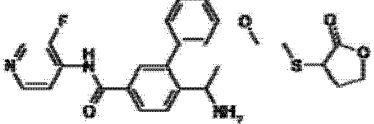
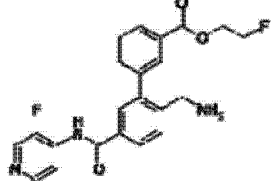
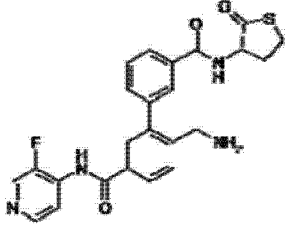
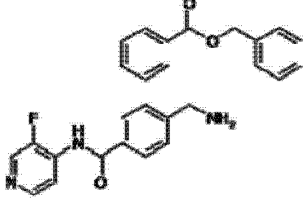
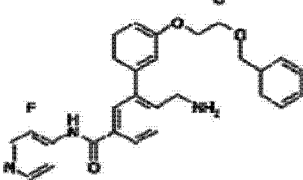
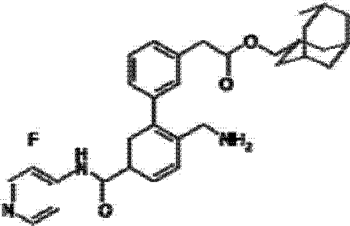
名称	Cpd	Ar	-R <sup>1</sup>	式	R <sup>21</sup>
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-咪唑-2-羧酸甲酯	171		-Me	XXIVa	-Me
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-咪唑-2-羧酸丙酯	172		-Me	XXIVa	
4-[2-(1-氨基-乙基)-5-(吡啶-4-基-氨甲酰基)-苯基]-1H-咪唑-2-羧酸苯酯	173		-Me	XXIVa	

[0645] 另外的化合物(表 19) :

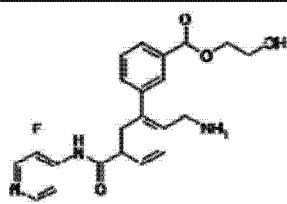
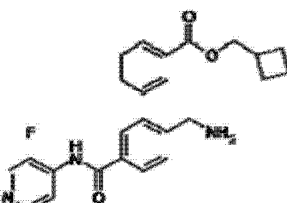
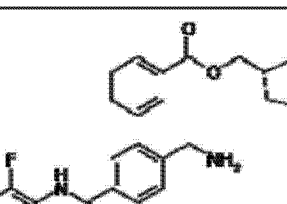
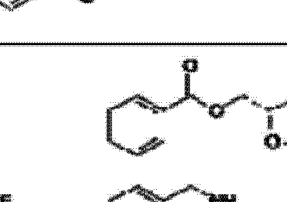
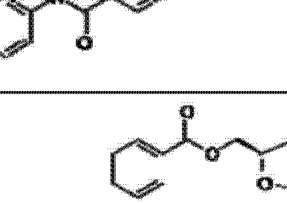
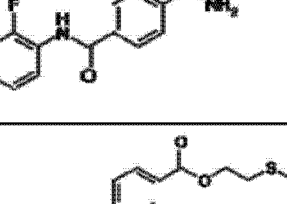
[0646] 表 19

[0647]

Cpd	结构	式
174	 <p>Chemical structure of compound 174: A central benzene ring is substituted at the 1-position with an amino group (-NH<sub>2</sub>), at the 2-position with a 2-fluorophenyl group, and at the 4-position with a propyl ester group (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). The 3-position of the central ring is connected to a 2-fluorophenyl group via a carbonyl bridge (-CO-).</p>	IIa
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A central benzene ring is substituted at the 1-position with an amino group (-NH<sub>2</sub>), at the 2-position with a 2-fluorophenyl group, and at the 4-position with a phenyl ester group (-COO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 3-position of the central ring is connected to a 2-fluorophenyl group via a carbonyl bridge (-CO-).</p>	IIa

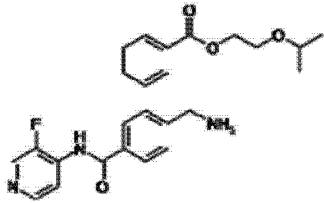
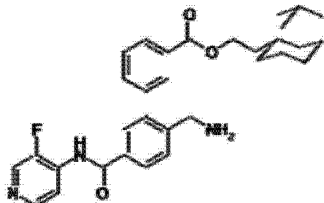
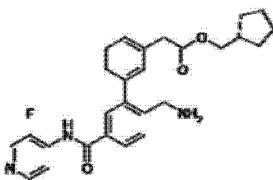
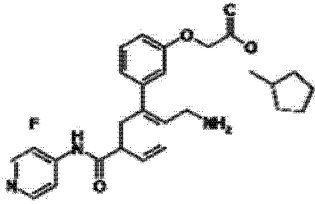
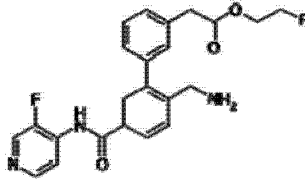
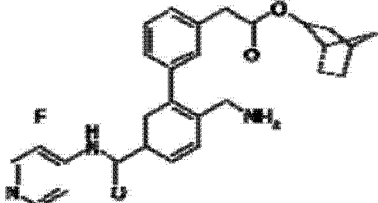
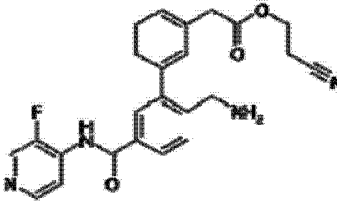
Cpd	结构	式
176		IIa
177		Va
178		IIa
179		IVa
180		IIa
181		VIIa
182		XXIa

[0648]

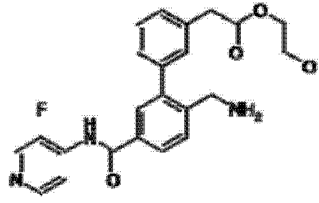
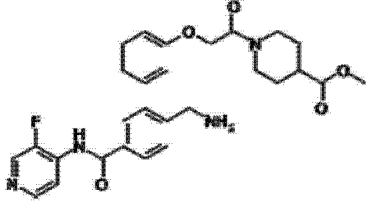
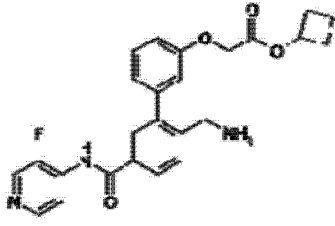
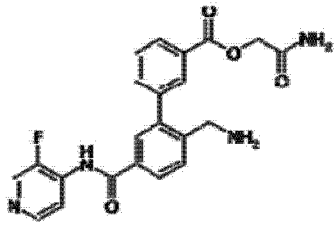
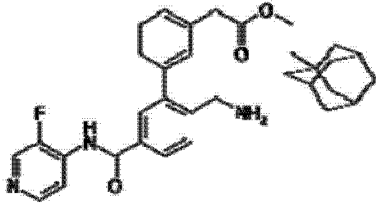
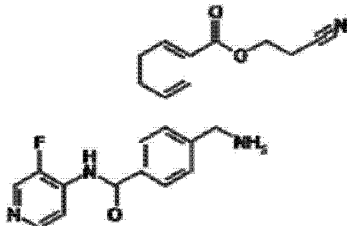
Cpd	结构	式
183		Ila
184		Ila
185		Ila
186		Ila
187		Ila
188		Ila

[0649]

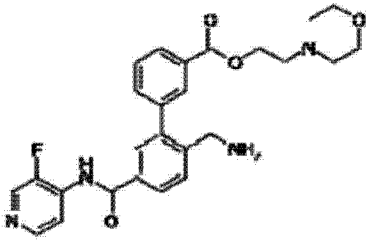
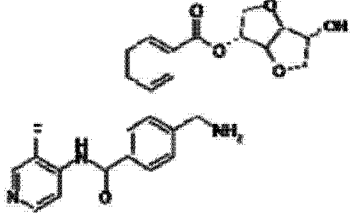
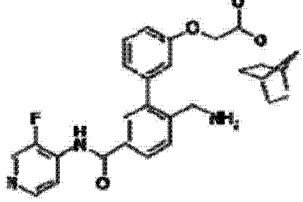
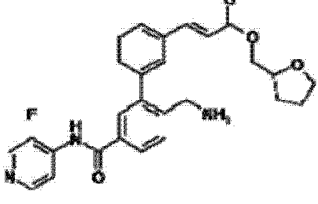
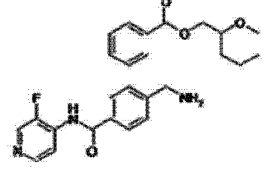
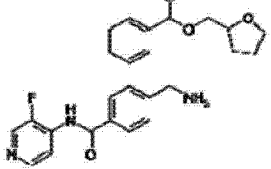
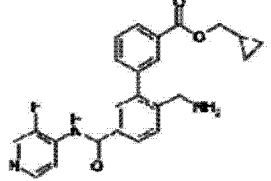
[0650]

Cpd	结构	式
188		IIa
189		IIa
190		XXIa
191		VIIa
192		XXIa
193		XXIa
194		XXIa

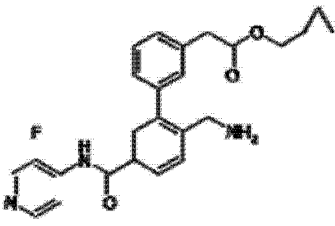
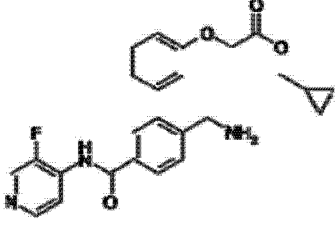
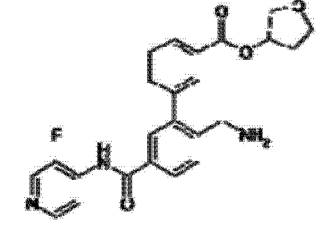
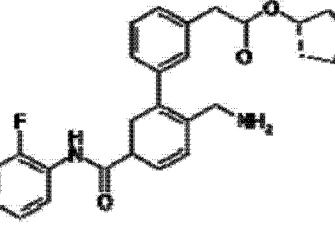
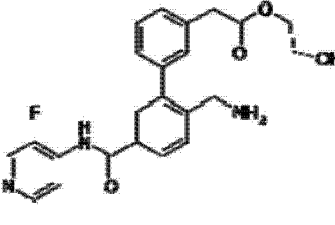
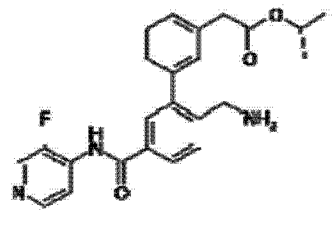
[0651]

Cpd	结构	式
195		XXIa
196		IXa
197		VIIa
198		IIa
199		XXIa
200		IIa

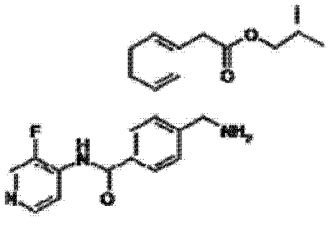
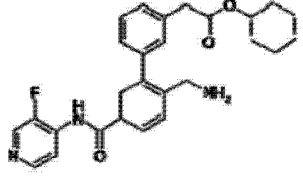
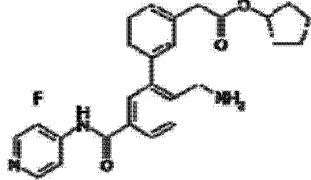
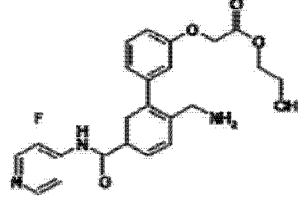
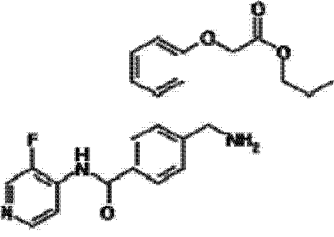
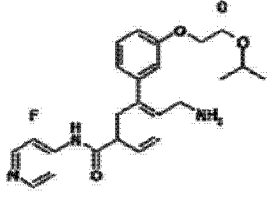
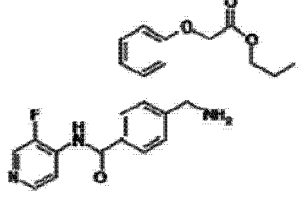


Cpd	结构	式
201		IIa
202		IIa
203		VIIa
204		XVIIIa
205		IIa
206		IIa
207		IIa

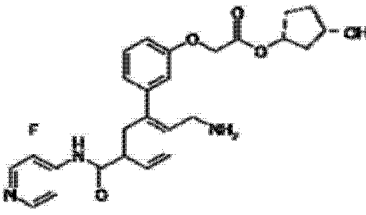
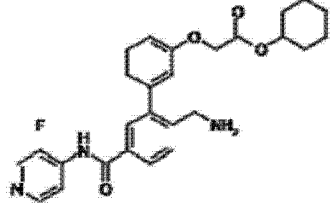
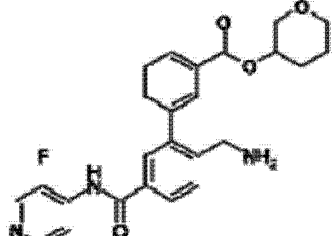
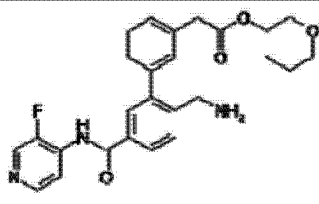
[0652]

Cpd	结构	式
208		XXIa
209		VIIa
210		IIa
211		XXIa
212		XXIa
213		XXIa

[0653]

Cpd	结构	式
214		XXIa
215		XXIa
216		XXIa
217		VIIa
218		VIIa
219		VIIa
220		VIIa

[0654]

Cpd	结构	式
221		VIIa
222		VIIa
223		IIa
224		XXIa

[0656] C. 体外及体内实验

[0657] C. 1. ROCK 抑制作用的活性筛选

[0658] C. 1. 1. 激酶抑制

[0659] 方法 1-Proteinase 设置

[0660]  $^{33}\text{P}$  放射性同位素蛋白激酶分析被用来确定抑制 ROCKII 的  $\text{IC}_{50}$ 。

[0661] 将包含 60mM HEPES-NaOH (pH 值 7.5)、3mM  $\text{MgCl}_2$ 、3mM  $\text{MnCl}_2$ 、3  $\mu\text{M}$  钠 - 原钒酸钠、1.2mM DTT、1  $\mu\text{M}$  ATP、50  $\mu\text{g/ml}$  PEG<sub>20,000</sub>、1% (v/v) DMSO、1  $\mu\text{M}$  ATP (约  $3 \times 10^5 \text{cpm}^{33}\text{P}$ - $\gamma$ -ATP)、底物 (S6 肽 - 2000ng/孔) 及重组的蛋白激酶 (0.5nM - 2, 5ng/孔) 放入振荡器混合, 然后以 30°C 的温度温育 80 分钟。通过添加 50  $\mu\text{l}$  的 2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  并振荡器混合, 以停止反应。用 200  $\mu\text{l}$  的 0.9% NaCl 溶液洗涤两次后, 计算干板。

[0662] 方法 2 :

[0663] 使用来自 Molecular Devices 公司市售的 ROCK IMAP 试剂盒 (产品编号 R8093), 并基本根据制造商提供的方案以荧光偏振 (FP) 法执行抑制实验。所用的 S6 核糖体蛋白源性底物是 (F1)-AKRRRLSSLRA, 同样来自 Molecular Devices 公司 (产品编号 R7184)。ROCK  $\alpha$  / ROCKII 的酶混合物来自 Upstate Biotechnology 公司 (产品编号 14-451)。

[0664] 简而言之, 所有化合物被放入 384 孔板进行筛选以测定酶抑制, 所用浓度介于

100  $\mu$ M 至 0.3nM 之间,采用循序渐进的 3 (或 2) 倍稀释法。Y 化合物(Y-27632 由 Tocris 公司市售) 被用作为参照(0.4  $\mu$ M)。

[0665] 为了执行实验,将要在 DMSO 中测试的 1  $\mu$ l 化合物溶液(每个浓度)放入有 10mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%BSA、0.05%NaN<sub>3</sub>、pH 值为 7.2 的 2  $\mu$ l 酶溶液中。酶的最终浓度为 2.6nM。

[0666] 在室温下温育 30 分钟后,添加 2  $\mu$ l 的 ATP 与蛋白质底物在 10mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%BSA、0.05%NaN<sub>3</sub>、pH 值为 7.2 的溶液中的混合物。ATP 的终浓度为 10  $\mu$ M,而蛋白底物的最终浓度则为 0.2  $\mu$ M。

[0667] 在室温下温育 60 分钟后,添加 12  $\mu$ l 的 IMAP 结合溶液(IMAP 结合缓冲液 A (1x) 及 IMAP 结合试剂(来自 ROCK IMAP 试剂盒)的混合物)。

[0668] 在室温下温育如此获得的混合物(总体积:17  $\mu$ l) 60 分钟,使用自动平板读数器(Perkin Elmer、Envision2100-0010HTS 型)测量荧光偏振度,其中 FP 滤波器使用 FITC FP480 激发滤光片及 FITC FP P-pol535 及 FITC FP S-pol535 放光滤光片(Perkin-Elmer)。使用 XL-Fit 算法将结果拟合成一个曲线,然后再次用 XL-Fit 算法计算每个拟合曲线的 IC<sub>50</sub> 值。

[0669] 参照化合物的 IC<sub>50</sub> 值(Y 化合物 Y-27632) 是 0.4  $\mu$ M。

[0670] 所取得的 IC<sub>50</sub> 值(按照上述规定的方案)表示如下:“+++”代表 IC<sub>50</sub> 低于 0.1  $\mu$ M,“++”代表 IC<sub>50</sub> 介于 0.1 至 1  $\mu$ M 之间;“+”表示 IC<sub>50</sub> 介于 1 至 10  $\mu$ M,而“ ”则表示还未确定。

[0671]

# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2
1	+++		76		++	151		
2	+		77		+++	152		
3			78		+++	153		
4		+++	79		+++	154		+++
5	++	+++	80		++	155		+++
6			81		+++	156		
7	++		82		+++	157		
8	+++	+++	83		++	158		

# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2
9		+++	84		++	159		
10	++		85		++	160		
11	+++	+++	86		+++	161		
12	++	+++	87		++	162		
13	+++	+++	88	+++	++	163		
14	++		89		++	164		
15	++		90	+++	++	165		
16		++	91		++	166	++	++
17	++		92		++	167	++	+++
18		++	93		+++	168	++	++
19		++	94		++	169		+++
20		+	95		++	170	++	+++
21		+	96		+++	171		++
22		+	97	+++		172	++	++
23		+	98			173		++
24		+	99			174		++
25		++	100			175		+++
26	++		101		+++	176		+++
27		+++	102	+++		177		++
28	++	++	103			178	++	
29			104			179	++	
30			105		+++	180	++	
31	++		106	+++		181	+	
32	++		107			182	++	
33		+++	108			183	++	
34		+++	109			184	++	
35	++		110			185	++	

[0672]

[0673]

# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2
36		+++	111			186		
37	++	+++	112		+++	187	++	
38	++		113	++		188	+	
39	++		114			189	++	
40		+++	115			190	++	
41	++		116			191	++	
42	++		117			192	+	
43	++		118			193	++	
44	+++	+++	119			194	+	
45	+++	+++	120			195	+	
46	++	+++	121			196		
47	++	+++	122	+		197		
48	++		123			198		
49			124	+		199		
50			125			200		
51			126			201		
52			127	+		202		
53	++		128			203		
54			129			204		
55	+++		130		+++	205		
56		++	131	++	++	206		
57			132			207		
58	+++	+++	133			208		
59		+++	134	++	+++	209		
60	++	+++	135			210		
61		++	136	++		211		
62		+++	137	++		212		

# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2	# Cpds	方法 1	方法 2
63		++	138			213		
64		+++	139			214		
65	+++	+++	140			215		
66			141		++	216		
67		+++	142		++	217		
68		+++	143	++		218		
[0674] 69		+++	144			219		
70	+++	+++	145			220		
71	++	++	146			221		
72		+++	147	+++		222		
73		+++	148			223		
74		++	149			224		
75		+++	150					

[0675] C. 1. 2. 使用 LPS- 刺激的 PBMC 在存在和不存在血浆的情况下 ROCK 活性的细胞检测

[0676] 为了确保 LPS 的 PBMC 刺激,用 LPS 结合蛋白(LBP)富集介质,这将能促进传递 LPS 至 CD14 受体及加强 LPS 诱导的免疫反应。活性 PBMC 所分泌出的细胞因子包括了 TNF (肿瘤坏死因子),这能通过比色 ELISA 法检测得出。在存有活性化合物的情况下, TNF 肿瘤坏死因子的释放以浓度依赖方式被抑制。接下来,在血浆存在的情况下使用相同的设置进行对照分析。

[0677] 举例来说,化合物 46 展示了  $IC_{50}$  是 120nM (无血浆检测),而存在血浆的情况下 ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) 则是非活性的。

[0678] C. 1. 3. 使用豚鼠气管的器官浴计算体外产生的软性 ROCK 抑制剂的平滑肌放松活性

[0679] 准备豚鼠的气管环,然后用固定浓度的支气管收缩剂卡巴胆碱温育。过后,添加浓度逐渐增加的软性 ROCK 抑制剂,并为每个化合物的浓度测量气管收缩特性。该研究设置得以测定  $IC_{50}$ ,这与其诱导的力相当于受赋形剂治疗气管所观察到的力的 50% 的化合物浓度作为表示。

[0680] 此外,也使用上面描述的豚鼠气管器官浴评估目标的保留。简而言之,通过 ROCK 抑制剂所诱导的最大舒张反应,气管环得到彻底的冲洗。过后再添加卡巴胆碱,然后再测量收缩特性,以确定 ROCK 抑制剂的抑制活性在冲洗后是否延长。冲洗后的延长抑制活性也意味着化合物在体内肺部会延长滞留。



[0681] 举例来说,化合物 46 展示了  $IC_{50}$  为 500nM。

[0682] C. 2. 药理特性

[0683] C. 2. 1. 人类和 / 或大鼠血浆中的稳定性试验

[0684] 以  $1 \mu M$  的浓度在大鼠(小鼠或兔)或人体血浆内温育化合物。在固定的时间点抽取样本,然后在蛋白质沉淀后用 LC-MS/MS 确定残留的化合物。半衰期以分钟作为表示。

# Cpd	$t_{1/2}$ 大鼠 血浆	$t_{1/2}$ 人类 血浆
46	5.8	1.9
47	4.5	9.8
97	38	44
137	<1	1.9

[0685]

[0686] C. 2. 2. 对肺 S9 的药物代谢酶的稳定性

[0687] 使用含有肺 S9 (来自吸烟者) 以及 NADPH、UDPGA、PAPS 及 GSH 辅助因子的反应混合物温育 ROCK 抑制剂的  $1 \mu M$  溶液。在温育后的 0、15、30 及 60 分钟收集样品。在没有辅助因子的情况下用 ROCK 抑制剂及 S9 部分温育阴性对照样品的实验也并行运行。通过使用 LC-MS/MS 分析,测量每个时间点所剩余的 ROCK 化合物百分比、ROCK 化合物的代谢半衰期(以分钟作为表示)及对照化合物的代谢半衰期。

[0688]

#Cpd	$t_{1/2}$ 人肺 S9
46	53
47	>60
65	>60

[0689] C. 2. 3. 兔子房水中的稳定性分析

[0690] 以  $1 \mu M$  的浓度在兔子房水中(AH)温育化合物。在固定的时间点抽取样本,然后在蛋白质沉淀后用 LC-MS/MS 确定残留的化合物。

[0691]

#Cpd	$t_{1/2}$ 兔子 AH
46	>60

[0692]

#Cpd	$t_{1/2}$ 兔子 AH
169	>60

[0693] C. 2. 4. 反应动力学结合表征

[0694] 该检测以报告位移绑定技术为基础。它涉及到使用特定为 ROCK 的 ATP 结合位点而设的探头。当探头被结合到活性部位时会产生一个信号。在存有 ROCK ATP 竞争性抑制剂的情况下,探头的位置会偏离酶移动,而信号也被打乱。在一段时间内监控探头的位移,并且确定  $K_{on}$  和  $K_{off}$  常数。使用基于荧光的 OMNIA 技术通过酶学方法确定抑制剂的作用机制。

[0695] C. 2. 5. 生成的软性 ROCK 抑制剂在小鼠急性 LPS 肺攻击模型中的抗炎活性

[0696] 在通过鼻腔内施用化合物半小时后,用 LPS 气管内攻击小鼠。在 24 小时后,小鼠被处死,然后收集支气管肺泡灌洗液(BALF)及细胞总数,并确定嗜中性粒细胞的百分比。抗炎活性以 BALF 细胞总数的降低以及与非治疗对照组相比的嗜中性粒细胞数目的降低表示。

[0697] C. 2. 6. 血压正常的大鼠或兔子的眼压(IOP)降低

[0698] 使用 Tonolab 眼压计测量正常血压大鼠的 IOP。由于眼压范围介于 8-12mmHg 之间(平均约 10),因此通常会观察到 3mmHg 的最高降幅。噻吗洛尔( $\beta$ -受体阻滞剂)、可乐定( $\alpha$ -受体激动剂)及溴莫尼定( $\alpha_2$ -受体激动剂)将 IOP 减低 2-3mmHg。正常血压兔子的眼压范围介于 15-20mmHg 之间(平均约 18),得到的最高降幅达 3-4mmHg。