



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110023291 B

(45) 授权公告日 2023.07.18

(21) 申请号 201780073847.4

(22) 申请日 2017.11.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110023291 A

(43) 申请公布日 2019.07.16

(30) 优先权数据
62/427,875 2016.11.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/063554 2017.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/102325 EN 2018.06.07

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 杨武 P·W·格伦茨
R·S·布海德 K·蒂亚加拉扬

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 张朔 黄革生

(51) Int.Cl.
C07D 231/54 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2009075980 A1,2009.03.19
CN 1893943 A,2007.01.10
CN 107406426 A,2017.11.28
CN 105358547 A,2016.02.24
CN 105102448 A,2015.11.25
CN 105492444 A,2016.04.13
US 2009069299 A1,2009.03.12
CN 1418870 A,2003.05.21
CN 105518005 A,2016.04.20
CN 102977095 A,2013.03.20
Ding Mei等.《Discovery of potent and selective urea-based ROCK inhibitors: Exploring the inhibitor's potency and ROCK2/PKA selectivity by 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations》.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2015,(第23期),

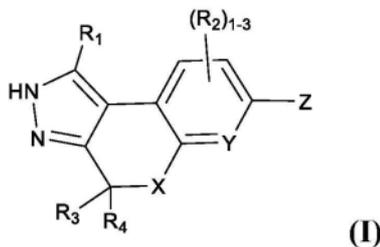
审查员 杨谓

权利要求书11页 说明书47页

(54) 发明名称
三环RHO激酶抑制剂

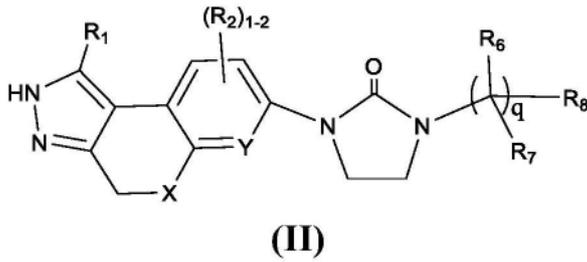
(57) 摘要

本发明提供了式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐,其中所有变量如本文所定义。这些化合物是选择性ROCK抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物和采用这些化合物治疗心血管障碍、平滑肌障碍、肿瘤学障碍、神经病理性障碍、自身免疫障碍、纤维变性障碍和/或炎性障碍的方法。



(I)

1. 式(II)化合物:



或其可药用盐,其中

X独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-$;

Y独立地选自 $-\text{CR}_2$ 和N;

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_6 和 R_7 独立地选自H和被0-4个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_8 是苯基,被1-5个 R_g 取代;

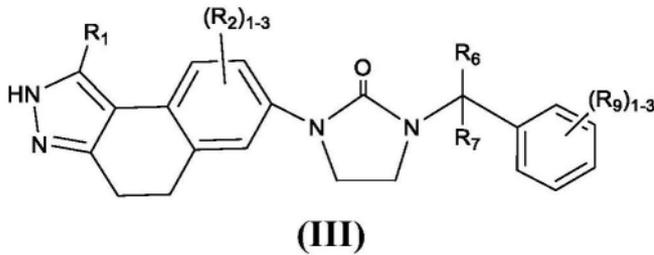
R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_b$ 和 $-\text{CN}$;

R_a 在每次出现时独立地是H;

R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-\text{OH}$;和q为1。

2. 式(III)化合物:



或其可药用盐,其中

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

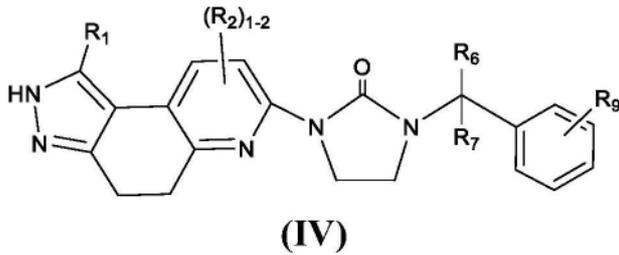
R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-\text{OH}$ 。

3. 权利要求1的化合物,具有式(IV):



或其可药用盐,其中

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

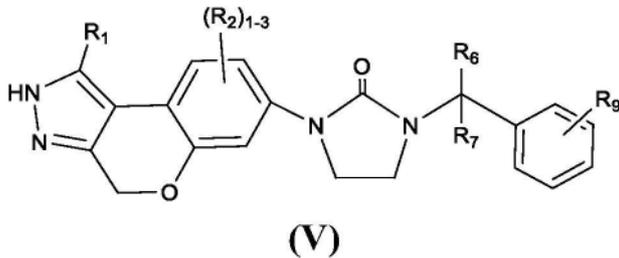
R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、-OH。

4. 式(V)化合物:



或其可药用盐,其中

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

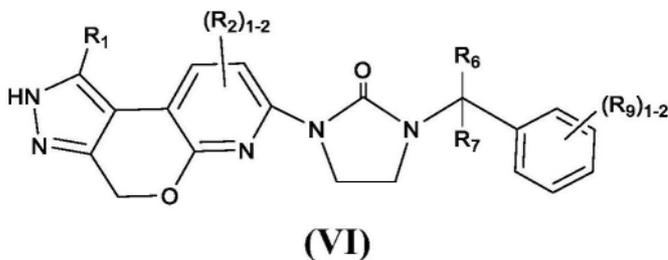
R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、-OH。

5. 权利要求1的化合物,具有式(VI):



或其可药用盐,其中

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

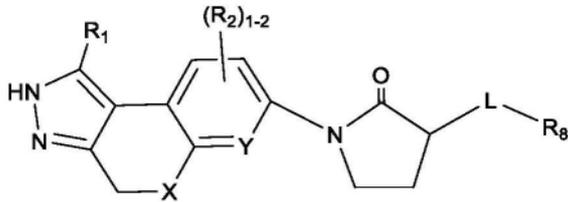
R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_6 和 R_7 独立地选自H和Me；

R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基；

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-OH$ 。

6. 式(VII)化合物：



(VII)

或其可药用盐，其中

X独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-O-$ ；

Y独立地选自 $-CR_2$ 和N；

L是 $-NH-$ ；

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；

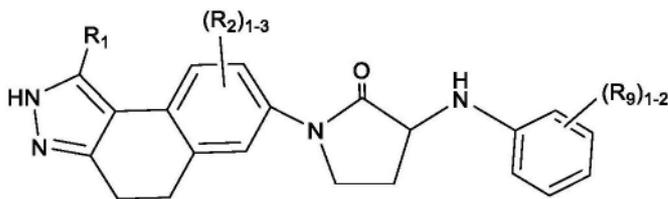
R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_8 选自苯基和苯并噻唑基，各自被1-5个 R_9 取代；

R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-OR_b$ 和5-或6-元单环杂芳基，所述杂芳基具有至少一个选自O、S和N的杂原子；和 R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基；

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-OH$ 。

7. 式(VIII)化合物：



(VIII)

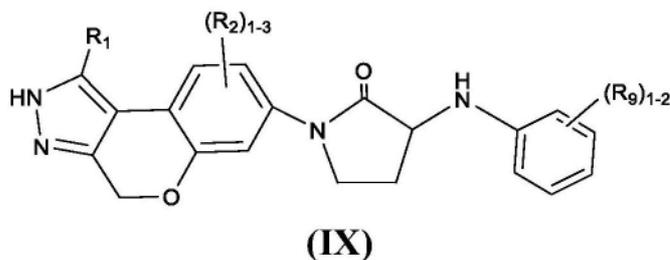
或其可药用盐，其中

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_9 独立地选自H、F、Cl、CN、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基； R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-OH$ 。

8. 式 (IX) 化合物:



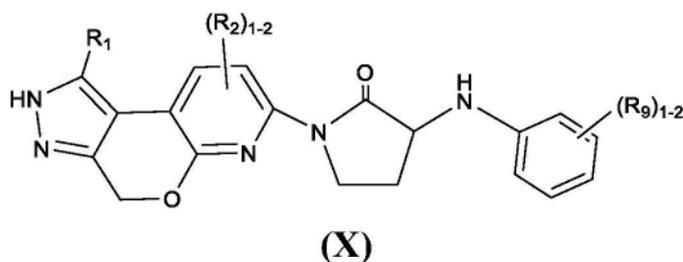
或其可药用盐, 其中

R_1 独立地选自 H、F、Cl、Br、CN、被 0-3 个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被 0-3 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 独立地选自 H、F、Cl、Br、CN、被 0-3 个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被 0-3 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_9 独立地选自 H、F、Cl、CN、被 0-5 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基; R_e 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-OH$ 。

9. 式 (X) 化合物:



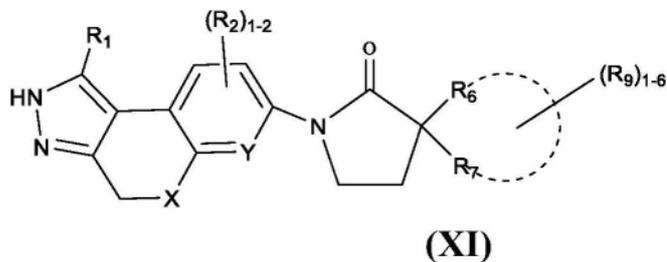
或其可药用盐, 其中

R_1 独立地选自 H、F、Cl、Br、CN、被 0-3 个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被 0-3 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

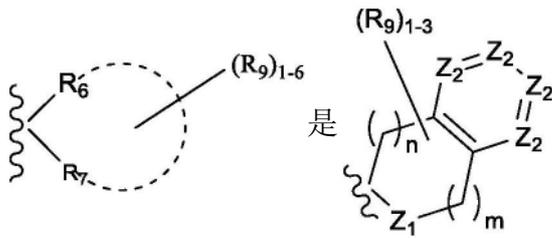
R_2 独立地选自 H、F、Cl、Br、CN、被 0-3 个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被 0-3 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_9 独立地选自 H、F、Cl、CN、被 0-5 个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基; R_e 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-OH$ 。

10. 式 (XI) 化合物:



或其可药用盐, 其中



X独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-$;

Y独立地选自 $-\text{CR}_2$ 和N;

Z_1 是NH;

Z_2 独立地选自 CR_9 和N;条件是不多于三个 Z_2 是N;

R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

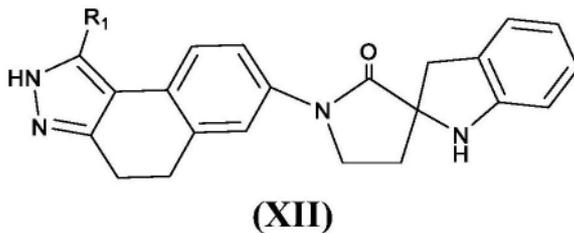
R_9 独立地选自H、F、Cl和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-\text{OH}$;

m为0;和

n为1。

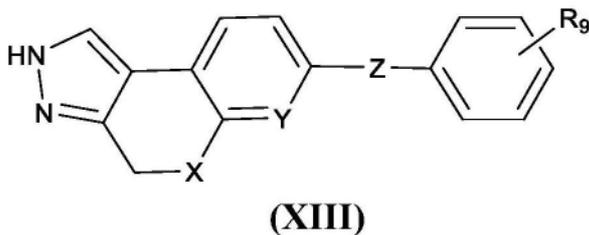
11. 权利要求10的化合物,具有式(XII):



或其可药用盐,其中

R_1 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

12. 式(XIII)化合物:



或其可药用盐,其中

X独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-$;

Y独立地选自 $-\text{CR}_2$ 和N;

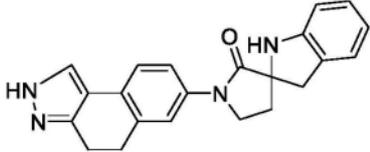
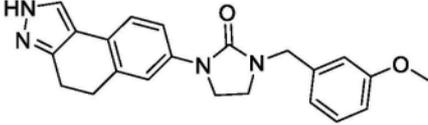
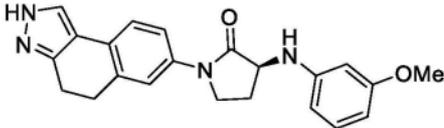
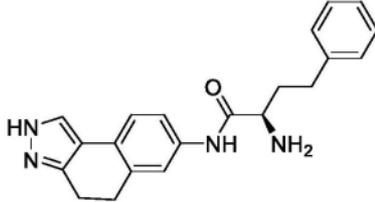
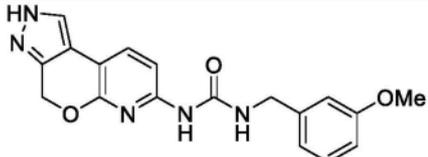
Z独立地选自 $-\text{NHC(O)NH}-$ 、 $(\text{CH}_2)-$ 和 $-\text{NHC(O)CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个

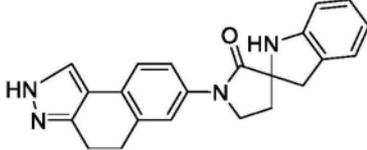
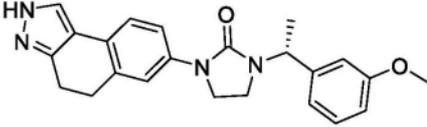
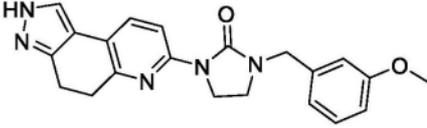
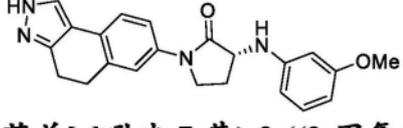
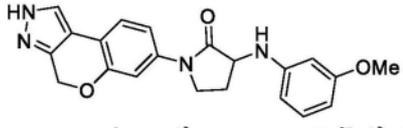
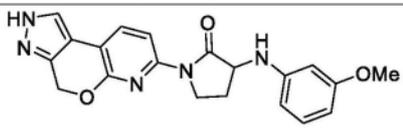
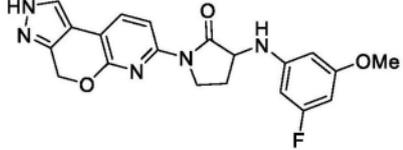
R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

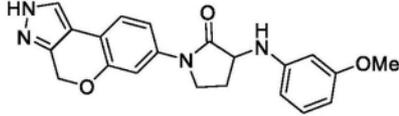
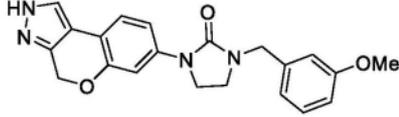
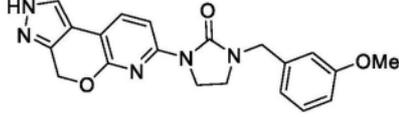
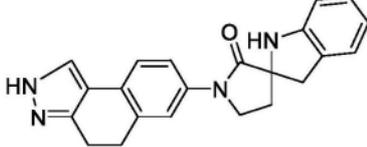
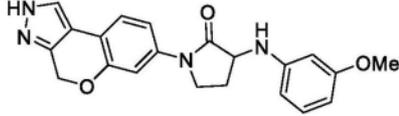
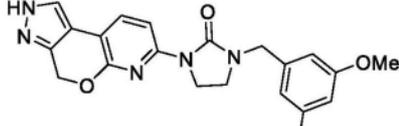
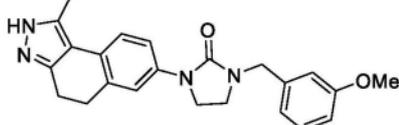
R_9 独立地选自H、F、Cl、 C_{1-4} 烷基和 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基;和

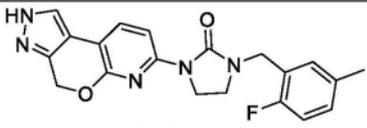
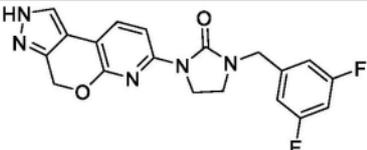
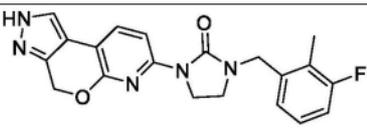
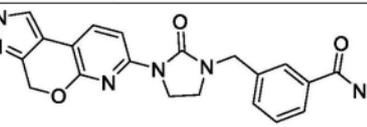
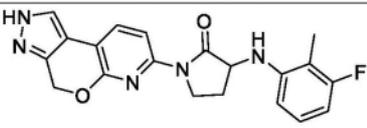
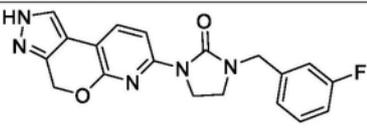
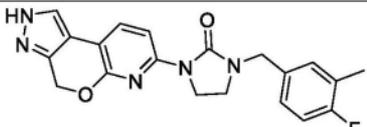
R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO₂、-OH。

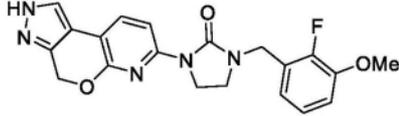
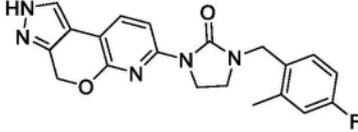
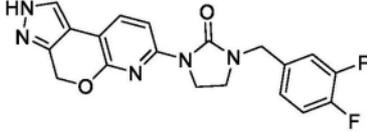
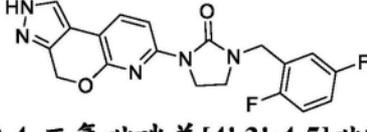
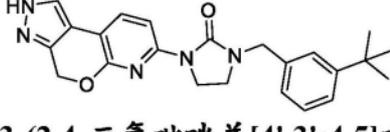
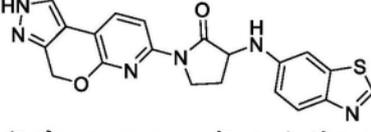
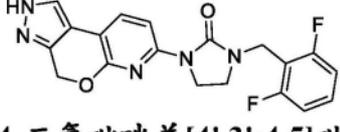
13. 选自如下的化合物或其可药用盐：

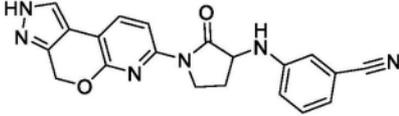
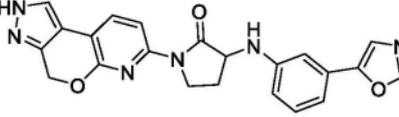
1	 <p>1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)螺[咪唑啉-2,3'-吡咯烷]-2'-酮</p>
2	 <p>1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑啉-2-酮</p>
3	 <p>(S)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
4	 <p>(R)-2-氨基-N-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-4-苯基丁酰胺</p>
5	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)脲</p>

6	 <p>1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)螺[咪唑啉-2,3'-吡咯烷]-2'-酮</p>
7	 <p>(R)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑啉-2-酮</p>
8	 <p>1-(4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-f]咪唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑啉-2-酮</p>
9	 <p>(R)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
10	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]咪唑-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
11	 <p>1-(2,4-二氢咪唑并[4',3':4,5]吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
12	 <p>1-(2,4-二氢咪唑并[4',3':4,5]吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>

13	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
14	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
15	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
16	 <p>1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]三唑-7-基)螺[咪唑啉-2,3'-吡咯烷]-2'-酮</p>
17	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
18	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
19	 <p>1-(3-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4,5-二氢-2H-苯并[e]三唑-7-基)咪唑烷-2-酮</p>

20	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(2-氟-5-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
21	 <p>1-(3,5-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>
22	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟-2-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
23	 <p>3-((3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苯甲酰胺</p>
24	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-氟-2-甲基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>
25	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮</p>
26	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>

27	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
28	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(4-氟-2-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>
29	 <p>1-(3,4-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>
30	 <p>1-(2,5-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>
31	 <p>1-(3-(叔丁基)苄基)-3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>
32	 <p>3-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)吡咯烷-2-酮</p>
33	 <p>1-(2,6-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>

34	 <p>3-((1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)丙腈</p>
35	 <p>1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡咯烷-2-酮</p>

14. 药物组合物, 包含一种或多种权利要求1-13任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

15. 权利要求1-13任一项的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗与ROCK2酶相关的疾病。

16. 根据权利要求15的用途, 其中所述药物用于预防和/或治疗癌症、炎症、传染性疾病、HIV、勃起功能障碍、心血管疾病和障碍、脊髓损伤、神经元变性、哮喘、青光眼和骨质疏松症。

17. 根据权利要求15的用途, 其中所述药物用于预防和/或治疗高血压、心绞痛、脑缺血、脑血管痉挛、心肌缺血、冠状血管痉挛、心力衰竭、心肌肥大、动脉粥样硬化、再狭窄和血栓性障碍。

三环RHO激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)享有于2016年11月30日提交的美国临时专利申请62/427,875的优先权,该临时专利申请整体引入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及新的三环化合物、含有它们的组合物和使用它们的方法,例如用于治疗或预防与Rho激酶活性异常相关的障碍。

[0004] 发明背景

[0005] Rho-激酶(ROCK)是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的成员。ROCK以两种同工型存在,ROCK1和ROCK2(Ishizaki,T.等人,EMBO J.,15:1885-1893(1996))。ROCK已经被识别为RhoA的效应器分子,RhoA是小的GTP-结合蛋白(G蛋白),在多种细胞信号传导途径中发挥关键作用。ROCK和RhoA在组织中是遍在表达的。RhoA/ROCK信号传导途径在多种细胞功能中有牵涉,例如**ACTIN**[®]组织化、细胞粘附、细胞迁移和胞质分裂(Riento,K.等人,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.,4:446-456(2003))。其还直接牵涉在调节平滑肌收缩中(Somlyo,A.P.,Nature,389:908-911(1997))。通过其受体的激活,RhoA被激活,其转而激活ROCK。激活的ROCK使肌球蛋白轻链磷酸酶的肌球蛋白结合亚单位磷酸化,其抑制磷酸酶活性和导致收缩。脉管系统中的平滑肌收缩使血压增加,导致高血压。

[0006] 在文献中有相当多的证据显示,Rho A/ROCK信号传导途径在由多种血管活性因子引发的信号转导中发挥重要作用,所述因子例如有血管紧张素II(Yamakawa,T.等人,Hypertension,35:313-318(2000))、尿压素II(urotension II)(Sauzeau,V.等人,Circ.Res.,88:1102-1104(2001))、内皮素-1(Tangkiyvanich,P.等人,Hepatology,33:74-80(2001))、血清素(Shimokawa,H.,Jpn.Circ.J.,64:1-12(2000))、去甲肾上腺素(Martinez,M.C.等人,Am.J.Physiol.,279:H1228-H1238(2000))和血小板衍生生长因子(PDGF)(Kishi,H.等人,J.Biochem.,128:719-722(2000))。这些因子中的很多种在心血管疾病的发生中有牵连。

[0007] 另外的文献研究进一步解释了ROCK和心血管疾病之间的联系,其中一些采用已知的ROCK抑制剂法舒地尔(Asano,T.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,241:10-3-1040(1987))或Y-27632(Uehata,M.等人,Nature,389:990-994(1997))。例如,已经证明ROCK表达和活性在自发性高血压大鼠中增加,提示了与这些动物中高血压发展的联系(Mukai,Y.等人,FASEB J.,15:1062-1064(2001))。ROCK抑制剂Y-27632(Uehata,M.等人,Nature,同上)被证明显著降低三种高血压大鼠模型、包括自发性高血压大鼠、肾性高血压和醋酸脱氧皮质酮盐(deoxycortisone acetate salt)高血压大鼠模型中的血压,同时在对照大鼠中仅具有最小的对血压的影响。这加强了ROCK和高血压之间的联系。

[0008] 其它研究提示了ROCK和动脉粥样硬化之间的联系。例如,ROCK的显性阴性形式的基因转移抑制了猪股动脉中球囊损伤后的新生内膜形成(Eto,Y.等人,Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.,278:H1744-H1750(2000))。在相似的模型中,ROCK抑

制剂Y-27632还抑制大鼠中的新生内膜形成(Sawada,N.等人,Circulation,101:2030-2033(2000))。在IL-1 β -引起的冠状动脉狭窄猪模型中,长期ROCK抑制剂法舒地尔治疗被证明逐渐减少冠状动脉狭窄以及促进冠状动脉紧缩重塑的复原(Shimokawa,H.等人,Cardiovasc.Res.,51:169-177(2001))。

[0009] 另外的研究提示,ROCK抑制剂将可用于治疗其它心血管疾病。例如,在大鼠中风模型中,法舒地尔被证明减少梗死尺寸和神经缺陷两者(Toshima,Y.,Stroke,31:2245-2250(2000))。ROCK抑制剂Y-27632被证明在Dahl盐敏感大鼠的充血性心力衰竭模型中改善心室肥大、纤维化和功能(Kobayashi,N.等人,Cardiovasc.Res.,55:757-767(2002))。

[0010] 其它动物或临床研究已经将ROCK与另外的疾病相联系,包括冠状血管痉挛(Shimokawa,H.等人,Cardiovasc.Res.,43:1029-1039(1999))、脑血管痉挛(Sato,M.等人,Circ.Res.,87:195-200(2000))、缺血/再灌注损伤(Yada,T.等人,J.Am.Coll.Cardiol.,45:599-607(2005))、肺动脉高压(Fukumoto,Y.等人,Heart,91:391-392(2005))、心绞痛(Shimokawa,H.等人,J.Cardiovasc.Pharmacol.,39:319-327(2002))、肾脏疾病(Satoh,S.等人,Eur.J.Pharmacol.,455:169-174(2002))和勃起功能障碍(Gonzalez-Cadavid,N.F.等人,Endocrine,23:167-176(2004))。

[0011] 在另一项研究中,已经证明,RhoA/ROCK信号传导途径的抑制允许形成多重竞争性片状伪足,其破坏单核细胞的生产性迁移(WorthyLake,R.A.等人,J.Biol.Chem.,278:13578-13584(2003))。已经报道,Rho激酶的小分子抑制剂能够体外抑制MCP-1介导的趋化性(Iijima,H.,Bioorg.Med.Chem.,15:1022-1033(2007))。由于免疫细胞迁移依赖于RhoA/ROCK信号途径,可以预期,Rho激酶的抑制应当还可以给诸如类风湿性关节炎、银屑病和炎性肠病的疾病提供益处。

[0012] 上述研究提供了ROCK和心血管疾病(包括高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、冠状血管痉挛、脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺动脉高压和心绞痛)以及肾脏疾病和勃起功能障碍之间的联系。考虑到ROCK对平滑肌的经证实的作用,ROCK抑制剂还可用于其它涉及平滑肌高反应性的疾病,包括哮喘和青光眼(Shimokawa,H.等人,Arterioscler.Thromb.Vase.Biol.,25:1767-1775(2005))。而且,Rho激酶还已经被指示作为药物靶标用于治疗各种其它疾病,包括气道炎症和高反应性(Henry,P.J.等人,Pulm.Pharmacol.Ther.,18:67-74(2005))、癌症(Rattan,R.等人,J.Neurosci.Res.,83:243-255(2006);Lepley,D.等人,Cancer Res.,65:3788-3795(2005))、纤维变性疾病(Jiang,C.等人,Int.J.Mol.Sci.,13:8293-8307(2012);Zhou,L.等人,Am.J.Nephrol.,34:468-475(2011))以及神经系统障碍如脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风和神经性疼痛(Mueller,B.K.等人,Nat.Rev Drug Disc.,4:387-398(2005);Sun,X.等人,J.Neuroimmunol.,180:126-134(2006))。

[0013] 对于新的治疗心血管疾病的药物存在未被满足的需求。在来自美国心脏协会的2012年最新心脏疾病和中风统计(Circulation,125:e2-e220(2012))中,报道了心血管疾病在美国引起全部死亡的32.8%,其中冠状动脉心脏病在美国引起死亡的约六分之一。作为导致这些数字的原因,发现美国成人群体的~33.5%罹患高血压,估计在2010年将有一~6.6百万的美国成人患有心力衰竭。因此,尽管有多种可用于治疗心血管疾病(CVD)的药剂、包括利尿剂、 β 阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素阻断剂和钙通道阻断剂,但是

对于很多患者而言,CVD的控制仍然不好,或者对现有药物治疗有抗性。

[0014] 虽然有很多关于处于研究中的ROCK抑制剂的报道(参见例如US 2008/0275062 A1),但是法舒地尔是现在唯一上市的ROCK抑制。在日本已经批准了i.v.制剂用于治疗脑血管痉挛。仍然需要新的治疗、包括ROCK抑制剂用于治疗心血管疾病、癌症、神经系统疾病、肾脏疾病、纤维变性疾病、支气管哮喘、勃起功能障碍和青光眼。

[0015] 发明简述

[0016] 本发明提供了新的三环化合物,包括其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物,其可用作Rho激酶的选择性抑制剂。

[0017] 本发明还提供了用于制备本发明的化合物的方法和中间体。

[0018] 本发明还提供了药物组合物,其包含可药用载体和至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物。

[0019] 本发明的化合物可用于治疗和/或预防与ROCK活性异常相关的病症。

[0020] 本发明的化合物可用于疗法中。

[0021] 本发明的化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗 and/或预防与ROCK活性异常相关的病症。

[0022] 在另一方面,本发明涉及治疗心血管或相关疾病的方法,该方法包括给需要该治疗的患者施用如上所述的本发明的化合物。可以治疗的这类疾病的实例包括例如高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、肾衰竭、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、冠状血管痉挛、脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺高血压、心绞痛、勃起功能障碍和肾脏疾病。

[0023] 在另一方面,本发明涉及治疗涉及平滑肌高反应性的疾病的方法,所述疾病包括哮喘、勃起功能障碍和青光眼,该方法包括给需要该治疗的患者施用如上所述的本发明的化合物。

[0024] 在另一方面,本发明涉及治疗至少部分地受Rho激酶介导的疾病的方法,所述疾病包括纤维变性疾病、肿瘤学疾病、脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风、神经性疼痛、类风湿性关节炎、银屑病和炎性肠病,该方法包括给需要该治疗的患者施用如上所述的本发明的化合物。

[0025] 在另一方面,本发明涉及包含上述化合物的药物组合物、制备上述化合物的方法和在这些方法中使用的中间体。

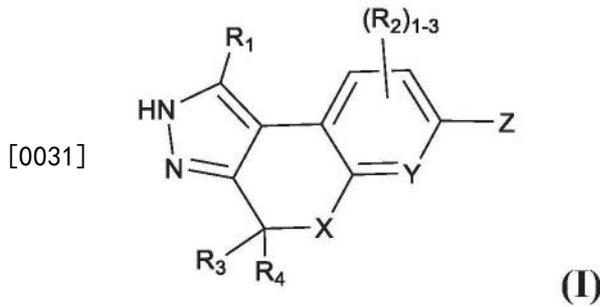
[0026] 本发明的化合物可以单独使用、与其它本发明的化合物组合使用或与一种或多种、优选一种至两种其它活性剂组合使用。

[0027] 本发明的这些和其它特征将以扩展形式给出,如本公开内容继续那样。

[0028] 发明详述

[0029] I. 本发明的化合物

[0030] 在一个方面,本发明尤其提供了式(I)化合物:

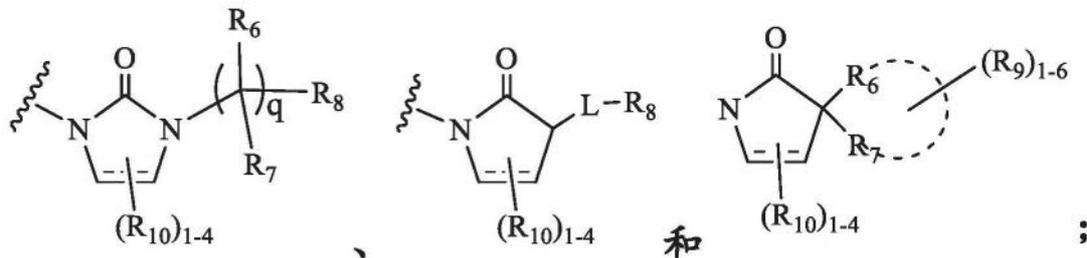


[0032] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0033] X独立地选自 $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ 、 $-\text{O}-$ 和 NR_{5a} ;

[0034] Y独立地选自 $-\text{CR}_2$ 和N;

[0035] Z独立地选自 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-\text{R}_8$ 、



[0036] ---是任选的价键;

[0037] L独立地选自 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-$ 、 $-\text{NR}_{5a}(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-$ 和 $-\text{O}(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-$;

[0038] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$;

[0039] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$;

[0040] R_3 和 R_4 独立地选自H和被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0041] R_5 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0042] R_{5a} 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0043] R_6 和 R_7 独立地选自H、被0-4个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ -被0-3个 R_e 取代的 C_{3-6} 碳环基和 $(\text{CH}_2)_r$ -被0-3个 R_e 取代的杂环基;

[0044]

独立地选自碳环基和杂环基;

[0045] R_8 选自 C_{3-10} 碳环基和杂环基,各自被1-5个 R_g 取代;

[0046] R_9 独立地选自H、F、Cl、Br、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-4} 链烯基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-4} 炔基、 $=\text{O}$ 、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})$

NR_aR_a 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -环烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂环基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基和 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 R_e 取代;

[0047] 或者,两个相邻的 R_g 基团组合形成碳环或包含碳原子和1-3个选自N、O和S(O)_p的杂原子的杂环,其中碳环和杂环被0-4个 R_e 取代;

[0048] R_{10} 独立地选自H、=O、被0-4个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$;

[0049] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 链烯基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(\text{CH}_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;或者 R_a 和 R_a 与它们两个连接的氮原子一起形成被0-5个 R_e 取代的杂环;

[0050] R_b 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 链烯基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(\text{CH}_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0051] R_c 在每次出现时独立地选自被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 链烯基、被0-5个 R_e 取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基和杂环基;

[0052] R_d 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0053] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r$ - C_{3-10} 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基;

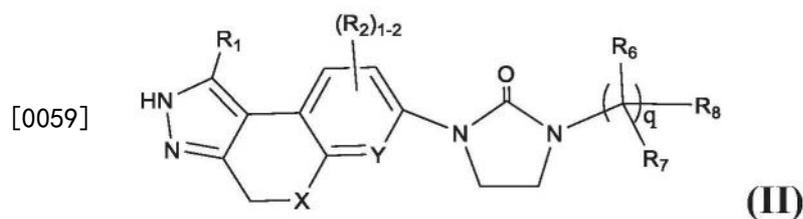
[0054] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;或者 R_f 和 R_f 与它们两个连接的氮原子一起形成杂环;

[0055] p在每次出现时独立地选自0、1和2;

[0056] q在每次出现时独立地选自0、1、2和3;和

[0057] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0058] 在另一方面,本发明提供了式(II)化合物:



[0060] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

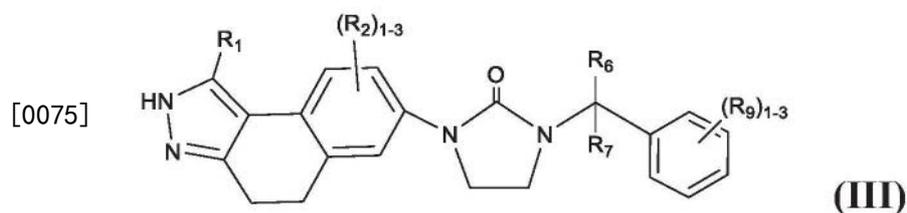
[0061] X独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-0-$;

[0062] Y独立地选自 $-\text{CR}_2$ 和N;

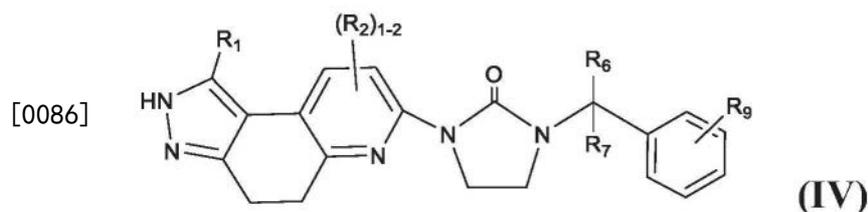
[0063] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$;

[0064] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$;

- [0065] R_6 和 R_7 独立地选自H和被0-4个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0066] R_8 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基和杂环基，各自被1-5个 R_g 取代；
- [0067] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 和 $-CN$ ；
- [0068] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基；
- [0069] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0070] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基（任选被F、Cl和Br、OH取代）、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ ；
- [0071] p 在每次出现时独立地选自0、1和2；
- [0072] q 在每次出现时独立地选自0、1、2和3；和
- [0073] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。
- [0074] 在另一方面，本发明提供了式(III)化合物：



- [0076] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药，其中
- [0077] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$ ；
- [0078] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$ ；
- [0079] R_6 和 R_7 独立地选自H和Me；
- [0080] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基；
- [0081] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基；
- [0082] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0083] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基（任选被F、Cl和Br、OH取代）、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ ；和
- [0084] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。
- [0085] 在另一方面，本发明提供了式(IV)化合物：



- [0087] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药，其中
- [0088] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的

C_{1-4} 烷基、和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0089] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0090] R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

[0091] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

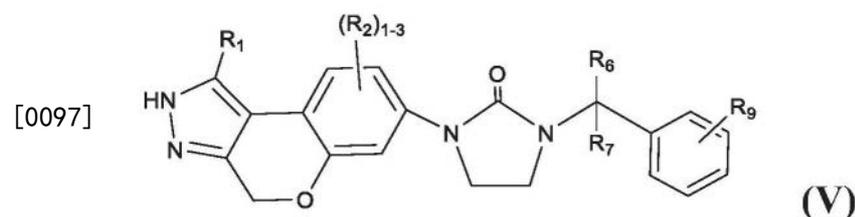
[0092] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0093] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0094] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0095] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0096] 在另一方面,本发明提供了式(V)化合物:



[0098] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0099] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0100] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0101] R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

[0102] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

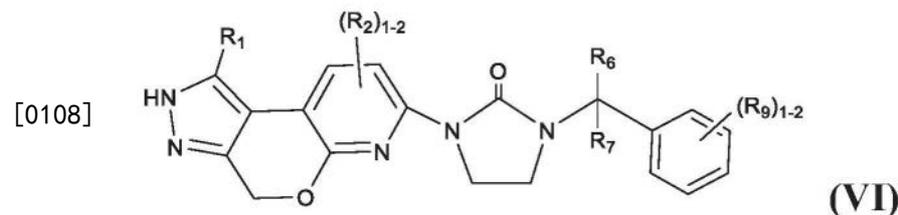
[0103] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0104] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0105] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0106] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0107] 在另一方面,本发明提供了式(VI)化合物:



[0109] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0110] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0111] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0112] R_6 和 R_7 独立地选自H和Me;

[0113] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

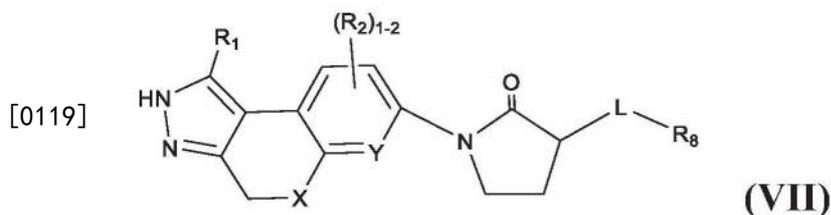
[0114] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0115] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0116] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0117] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0118] 在另一方面,本发明提供了式(VII)化合物:



[0120] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0121] X独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-O-$;

[0122] Y独立地选自 $-CR_2$ 和N;

[0123] L独立地选自 $-CR_6R_7$ 、 $-NR_{5a}$ 和 $-O-$;

[0124] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0125] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0126] R_6 和 R_7 独立地选自H和被取代的 C_{1-4} 烷基;

[0127] R_8 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基和杂环基,各自被1-5个 R_9 取代;

[0128] R_9 独立地选自H、F、Cl、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-OR_b$ 和杂芳基;

[0129] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

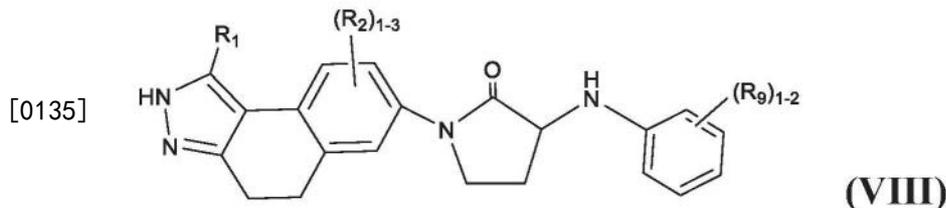
[0130] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0131] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;

[0132] p 在每次出现时独立地选自0、1和2;和

[0133] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0134] 在另一方面,本发明提供了式(VIII)化合物:



[0136] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0137] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0138] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0139] R_9 独立地选自H、F、Cl、CN、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

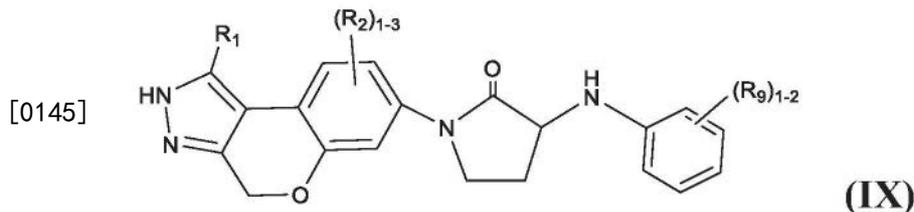
[0140] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0141] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0142] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0143] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0144] 在另一方面,本发明提供了式(IX)化合物:



[0146] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0147] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0148] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0149] R_9 独立地选自H、F、Cl、CN、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

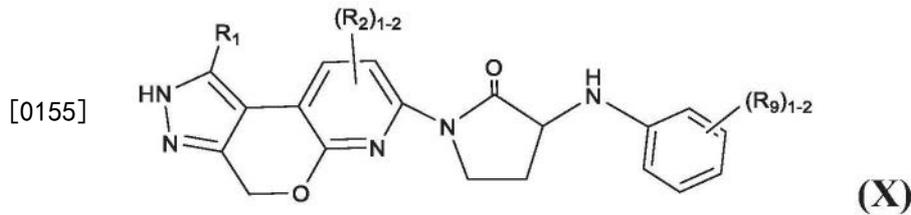
[0150] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0151] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0152] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0153] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0154] 在另一方面,本发明提供了式(X)化合物:



[0156] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0157] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0158] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0159] R_9 独立地选自H、F、Cl、CN、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基、和 $-OC_{1-4}$ 烷基;

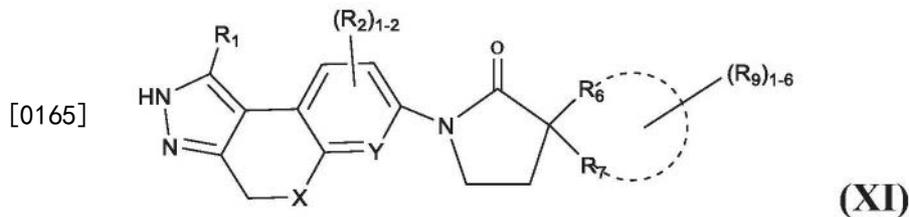
[0160] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0161] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

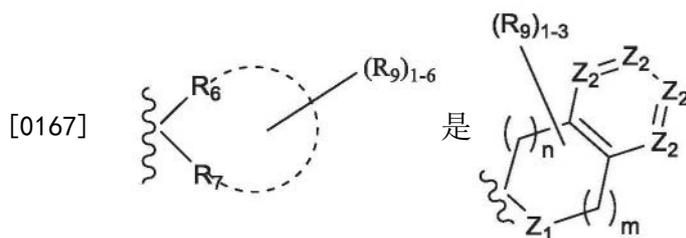
[0162] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;和

[0163] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0164] 在另一方面,本发明提供了式(XI)化合物:



[0166] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中



[0168] X独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-O-$;

[0169] Y独立地选自 $-CR_2$ 和N;

[0170] Z_1 独立地选自 CR_9R_9 、O、NH和 NC_{1-4} 烷基;

[0171] Z_2 独立地选自 CR_9 和N,条件是不多于三个 Z_2 是N;

[0172] R_1 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0173] R_2 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、被0-3个 R_e 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、被0-3个 R_e 取代的

C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$;

[0174] R_g 独立地选自H、F、Cl和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0175] R_a 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的 C_{3-10} 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -被0-5个 R_e 取代的杂环基;

[0176] R_b 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 R_e 取代的 C_{1-6} 烷基;

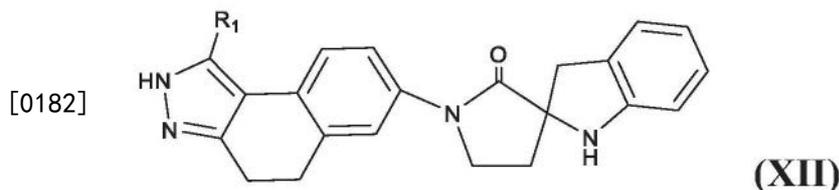
[0177] R_e 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选被F、Cl和Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$;

[0178] m 独立地选自0和1;

[0179] n 独立地选自1和2;和

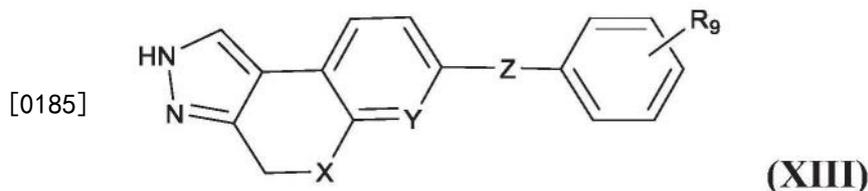
[0180] r 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0181] 在另一方面,本发明提供了式(XII)化合物:



[0183] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中 R_1 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

[0184] 在另一方面,本发明提供了式(XIII)化合物:



[0186] 或其立体异构体、对映体、非立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中

[0187] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐,其中

[0188] X独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-O-$;

[0189] Y独立地选自 $-CR_2$ 和N;

[0190] Z独立地选自 $-NR_5C(O)NR_5(CR_6R_7)_q-$ 、 $-NR_5C(O)CR_6R_7-L-$ 和 $-C(O)NR_5(CR_6R_7)_q-$;

[0191] L独立地选自 $-(CR_6R_7)_q-$ 和 $-NR_{5a}(CR_6R_7)_q-$;

[0192] R_6 和 R_7 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和 NH_2 ;

[0193] R_9 独立地选自H、F、Cl、 C_{1-4} 烷基和 $-OC_{1-4}$ 烷基;和

[0194] q 在每次出现时独立地选自0、1和2。

[0195] 本发明可以在其它具体形式中实施而不背离其宗旨或基本属性。本发明还囊括本文指出的发明的供选方面的所有组合。可以理解,本发明的任意和所有实施方案可以与任意其它实施方案相结合来描述本发明的另外的实施方案。而且,实施方案的任意元素(包括单独的可变定义)意欲与来自任意实施方案的任意和所有其它元素相结合以描述另外的实施方案。

[0196] 在另一方面,本发明提供了选自本申请的实施例化合物的任何亚集合名单的化合

物。

[0197] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 10\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0198] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0199] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 0.5\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0200] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0201] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 0.05\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0202] 在另一实施方案中,本发明的化合物具有 $\leq 0.01\mu\text{M}$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0203] II. 本发明的其它实施方案

[0204] 在另一个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物。

[0205] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含可药用载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物。

[0206] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的化合物的方法。

[0207] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于制备本发明的化合物的中间体。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明提供了进一步包含另外的治疗剂的药物组合物。

[0209] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防与ROCK活性异常相关的病症的方法,该方法包括给需要该治疗和/或预防的患者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物.如本文所用的术语“患者”囊括所有哺乳动物种属。

[0210] 如本文所用的“治疗”涵盖在哺乳动物、特别是人中治疗疾病状态,包括:(a)抑制疾病状态,即,阻止其发展;和/或(b)缓解疾病状态,即,引起疾病状态的消退。

[0211] 如本文所用的“预防”是对疾病状态的防护性治疗以减少疾病状态和/或使疾病状态的风险最低和/或降低疾病状态发生的风险,其通过给患者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或溶剂合物来进行。可以根据已知相对于一般群体而言增加罹患临床疾病状态的风险的因素来选择患者用于预防性疗法。对于预防性治疗,可能存在或还不存在临床疾病状态的状况。“预防性”治疗可以分为(a)原发性预防和(b)继发性预防。原发性预防被定义为在还未出现临床疾病状态的患者中降低疾病状态的风险或使其最小化的治疗,而继发性预防被定义为使相同或相似临床疾病状态复发或第二次发生的风险最小或降低该风险。

[0212] 如本文所用的“预防”涵盖阻止性处置在哺乳动物、特别是人中的亚临床疾病状态,旨在减少临床疾病状态发生的可能性。基于已知与一般群体相比增加罹患临床疾病状态的风险的因素选择患者进行预防性疗法。

[0213] 本发明可以以其它具体形式实施而不背离其宗旨或基本属性。本发明囊括本文指出的发明的优选方面的所有组合。可以理解,本发明的任意和所有实施方案可以与任意其它一个或多个实施方案相结合来描述另外的实施方案。还可以理解,实施方案的各个单独元素是其自身的独立实施方案。而且,实施方案的任意元素意欲与来自任意实施方案的任意和所有其它元素相结合来描述另外的实施方案。

[0214] III. 化学

[0215] 在说明书全文和所附权利要求书中,给定化学式或名称应当包括所有的立体异构

体和旋光异构体以及外消旋物,其中存在这类异构体。除非另有说明,否则所有的手性(对映异构体和非对映异构体)形式和外消旋形式落在本发明的范围内。在化合物中还可以存在C=C双键、C=N双键、环系等的多种几何异构体,所有这类稳定的异构体落在本发明的范围内。描述了本发明的化合物的顺式-和反式-(或者E-和Z-)几何异构体,它们可以分离为异构体混合物或分离的异构形式。本发明的化合物可以分离为具有旋光活性的形式或外消旋的形式。具有旋光活性的形式可以通过拆分外消旋形式或通过由具有旋光活性的原料合成来制备。用于制备本发明的化合物的所有方法和其中制备的中间体被视为本发明的一部分。当制备对映异构或非对映异构产物时,它们可以通过常规方法如通过色谱法或分步结晶来制备。根据方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐形式属于本发明的范围。如果希望的话,化合物的一种形式可以转化为另一种形式。游离碱或酸可以转化为盐;盐可以转化为游离化合物或其它盐;本发明的异构化合物的混合物可以分离为单独异构体。本发明的化合物、其游离形式和盐可以以多种互变异构形式存在,其中氢原子可以转运至分子的其它部分,因此分子的原子之间的化学键重排。可以理解,所有的互变异构形式(只要它们可以存在)均包括在本发明内。

[0216] 术语“立体异构体”指它们的原子空间排列不同的相同组成的异构体。对映体和非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映体”指相互为镜像的不重叠的分子对之一。术语“非对映异构体”指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”指由等量的两种对映异构体组成的组合物,其中所述组合物不具有旋光活性。

[0217] 符号“R”和“S”表示手性碳原子附近的取代基的构型。如本文所述的异构符号“R”和“S”用于表示相对于分子核心而言的原子构象,意欲如文献中所定义的那样进行使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))。

[0218] 术语“手性”指使得镜像不能重叠的分子结构特征。术语“纯手性”指对映异构纯度的状态。术语“旋光活性”指纯手性分子或手性分子的非外消旋混合物旋转偏振光平面的程度。

[0219] 如本文所用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基团。例如,“C₁至C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和C₁₀烷基基团。另外,例如,“C₁至C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”指具有1至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未取代的或者至少一个氢被其它化学基团取代。烷基基团的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

[0220] “链烯基”或“亚链烯基”意欲包括包括具有指定碳原子数和一条或多条、优选一至两条可以在链的任意稳定的点存在的碳碳双键的直链或支链结构的烃链。例如,“C₂至C₆链烯基”或“C₂₋₆链烯基”(或者亚链烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆链烯基基团。链烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-丙烯基。

[0221] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有一条或多条、优选一至三条可以在链的任意稳定的点存在的碳碳叁键的直链或支链结构的烃链。例如,“C₂至C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”(或者亚炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基基团,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0222] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”指-O-烷基基团。“C₁至C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或者

烷基氧基)意欲包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 烷氧基基团。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“烷硫基”表示经由硫桥连接的具有指定碳原子数的如上文定义的烷基;例如,甲基-S-和乙基-S-。

[0223] “卤代”或“卤素”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。“卤代烷基”意欲包括被一个或多个卤素取代的具有指定碳原子数的支链和直链的饱和脂肪族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟烷基”,其意欲包括被一个或多个氟原子取代的具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基团。

[0224] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示经由氧桥连接的具有指定碳原子数的如上文所定义的卤代烷基基团。例如,“ C_1 至 C_6 卤代烷氧基”或“ C_{1-6} 卤代烷氧基”意欲包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 卤代烷氧基基团。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“卤代烷硫基”表示经由硫桥连接的具有指定碳原子数的如上文定义的卤代烷基;例如,三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0225] 术语“环烷基”指环化的烷基基团,包括单环、二环或多环环系。“ C_3 至 C_7 环烷基”或“ C_{3-7} 环烷基”意欲包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 和 C_7 环烷基基团。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片基。支链环烷基基团如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。

[0226] 如本文所用的“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”意欲指任意稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或双环或者7-、8-、9-、10-、11-、12-或13-元双环或三环烃环,它们中的任一个可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳香性的。这类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(萘烷)、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(萘满)。如上所述,桥环也包括在碳环的定义中(例如[2.2.2]二环辛烷)。除非另有指出,否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环基”时,其意欲包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时,产生桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。需要指出,桥总是将单环转化为三环。当环是桥连的时,环的取代基也可以存在于桥上。

[0227] 如本文所用的术语“双环碳环基”或“双环碳环基团”意欲指含有两个稠环并且由碳原子组成的稳定的9-或10-元碳环体系。在这两个稠环中,一个环是稠合至第二个环的苯并环;和第二个环是5-或6-元碳环,其是饱和的、部分不饱和的或者是不饱和的。双环碳环基团可以在产生稳定结构的任意碳原子上连接至其侧链基团。本文所述的双环碳环基团可以在任意碳上被取代,如果所得化合物是稳定的话。双环碳环基团的实例包括但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茛满基。

[0228] “芳基”基团指单环或多环芳香族烃,包括例如苯基、萘基和菲基。芳基部分是熟知的,在例如Lewis, R.J. 编辑, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., 纽约(1997)中有记载。“ C_6 或 C_{10} 芳基”或“ C_{6-10} 芳基”指苯基和萘基。除非另有指出,否则“芳基”、“ C_6 或 C_{10} 芳基”或“ C_{6-10} 芳基”或“芳香族残基”可以是未取代的或者

被1至5个基团、优选1至3基团取代,所述基团例如是OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0229] 如本文所用的术语“苄基”指甲基的氢原子之一被苯基基团替换,其中所述苯基基团可以任选被1至5个基团、优选1至3个基团取代,所述基团例如是OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0230] 如本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环”意欲指稳定的3-、4-、5-、6-或7-元单环或双环或者7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-元多环杂环,其是饱和的、部分不饱和的或全不饱和的,含有碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子;和包括其中上文定义的杂环中的任一个与苯环稠合的任意多环基团。氮和硫杂原子可以任选被氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p是0、1或2)。氮原子可以是取代的或未取代的(即,N或NR,其中R是H或其它取代基,如果定义了的话)。杂环可以在产生稳定结构的任意杂原子或碳原子上连接至其侧链基团。本文所述的杂环可以在碳或氮原子上被取代,如果所得化合物是稳定的话。杂环中的氮可以任选被季化。优选地,当杂环中的S和O原子的总数超过1时,这些杂原子不相邻。优选地,杂环中的S和O原子的总数不超过1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0231] 桥环也包括在杂环的定义内。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个相邻碳或氮原子时,产生桥环。桥环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氮基团。还注意到,桥总是将单环转化为三环。当环是桥环时,对该环所述的取代基也可以存在于桥上。

[0232] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢咪唑并[2,3-b]四氢咪唑、咪唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并咪唑基、异色满基、异咪唑基、异咪唑啉基、异咪唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、吡啶基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、氧硫杂蒽基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢咪唑基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻唑基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括含有例如上述杂环的稠环或螺环化合物。

[0233] 5-至10-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡

嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。

[0234] 5-至6-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0235] 如本文所用的术语“双环杂环基”或“双环杂环基团”意欲指稳定的9-或10-元杂环体系,其含有两个稠环,由碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。在两个稠环中,一个环是5-或6-元单环芳香族环,包括5-元杂芳基环、6-元杂芳基环或苯并环,各自稠合至第二个环。第二个环是5-或6-元单环,其为饱和的、部分不饱和的或不饱和的,包括5-元杂环、6-元杂环或碳环(条件是,当第二个环是碳环时,第一个环不是苯并环)。

[0236] 双环杂环基团可以在产生稳定结构的任意杂原子或碳原子上连接至其侧链基团。本文所述的双环杂环基团可以在碳原子上或在氮原子上被取代,如果所得化合物是稳定的话。优选地,当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子不相邻。优选地,杂环中的S和O原子的总数不超过1。

[0237] 双环杂环基的实例有但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吡啶基、异吡啶基、吡啶啉基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0238] 如本文所用的术语“芳香族杂环基团”或“杂芳基”指取代或未取代的芳香族5-或6-元单环基团、9-或10-元双环基团和11-至14-元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含杂原子的环优选具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含杂原子的杂芳基基团的各环可以含有一个或两个氧和/或硫原子和/或一至四个氮原子,条件是各环中的杂原子总数为4个或更少,并且各环具有至少一个碳原子。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。氮原子可以是取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或其它取代基,如果定义了的话)。氮和硫杂原子可以任选被氧化(即N \rightarrow O和S(O)_p),氮原子可以任选被季化。

[0239] 作为双环或三环的杂芳基基团必须包括至少一个全芳香性的环,而其它稠合环可以是芳香性或非芳香性的。杂芳基基团可以在任意环的任意可利用的氮或碳原子处连接。杂芳基环体系可以含有0、1、2或3个取代基。杂芳基基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吡啶啉基、苯并二氧戊环基和苯并二噁烷。

[0240] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的种类,例如氯、溴、氢氧根、乙酸根和硫酸根。

[0241] 当在环结构中使用虚线环时,这表示环结构可以是饱和的、部分饱和的或不饱和

的。

[0242] 如本文所用的术语“取代”指至少一个氢原子被非氢基团替换,条件是正常的价键被维持并且取代产生了稳定的化合物。当取代基是酮(即=O)时,则原子上的2个氢被替换。芳香性部分中不存在酮取代基。当环体系(例如碳环或杂环)据称被羰基或双键取代时,其意欲指羰基基团或双键是环的一部分(即,在环内)。如本文所用的环双键是在两个相邻环成员之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0243] 在其中本发明的化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下,这些可以通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理转化为N-氧化物,得到其它的本发明的化合物。因此,所显示和所要求的氮原子被考虑为包括所示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0244] 当任意变量在化合物的任意结构或式中出现多于一次时,其定义在每个出现时与其它每次出现时的定义是独立的。因此,例如,如果显示基团被0-3个R基团取代,则所述基团可以任选被至多三个R基团取代,并且在各自出现时R独立地选自R的定义。而且,取代基和/或变量的组合是允许的,唯一的条件是该组合产生了稳定的化合物。

[0245] 当连接至取代基的键显示穿过连接环中两个原子的价键时,则该取代基可以连接至环上的任意原子。当列出的取代基未指明该取代基在哪个原子上键合至所给结构式的化合物的剩余部分时,则该取代基可以经由该取代基中的任意原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,唯一的条件是该组合产生了稳定的化合物。

[0246] 短语“可药用”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适用于与人和/或动物的组织接触并且与合理的利益/风险比相称、没有过度的毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0247] 如本文所用的“可药用盐”指其中通过制成酸或碱盐来修饰母体化合物的所公开的化合物的衍生物。可药用盐的实例包括但不限于碱性基团如胺的矿物酸盐或有机酸盐;和酸性基团如羧酸的碱盐或有机盐。可药用盐包括所形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐,例如来自无毒无机或有机酸。例如,这类常规的无毒盐包括由无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氢磺酸、磷酸和硝酸衍生的那些以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸衍生的那些。

[0248] 本发明的可药用盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法来合成。通常,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两种溶剂的混合物中反应来制备;通常,非水性介质如(乙)醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适宜盐的实例见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,马克(Mack)出版公司,伊斯顿,PA(1990),其公开内容引入本文作为参考。

[0249] 另外,式I化合物可以具有前药形式。将体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任意化合物是本发明的范围和宗旨内的前药。前药的各种形式是本领域熟知的。这类前药衍生物的实例参见:

[0250] a) Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 和 Widder, K. 等人编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0251] b) Bundgaard, H., 第5章, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, Harwood Academic Publishers (1991);

[0252] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0253] d) Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 和

[0254] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

[0255] 含有羧基基团的化合物可以形成生理学上可水解的酯, 用作通过体内水解产生式 I 化合物本身的前药。这类前药优选口服施用, 因为在很多情况中水解主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或在其中水解在血液中发生的情况下可以使用胃肠外施用。式 I 化合物的生理学上可水解的酯的实例包括 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆ 烷酰基氧基-C₁₋₆ 烷基 (例如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C₁₋₆ 烷氧羰基氧基-C₁₋₆ 烷基 (例如甲氧羰基氧基甲基或乙氧羰基氧基甲基、甘氨酸氧基甲基、苄基甘氨酸氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基) 和其它熟知的例如在青霉素和头孢菌素领域使用的生理学上可水解的酯。这类酯可以通过本领域已知的常规技术来制备。

[0256] 前药的制备是本领域熟知的, 在例如下述文献中述及: King, F.D. 等人, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 英国皇家化学学会 (The Royal Society of Chemistry), 剑桥, UK (1994); Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA 和 Wiley-VCH, 苏黎世, 瑞士 (2003); Wermuth, C.G., 编辑, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

[0257] 本发明意欲包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数、但是质量数不同的那些原子。作为非限制性的一般举例, 氢的同位素包括氕和氘。氕在原子核中具有一个质子和一个中子, 质量是普通氢的两倍。氕可以用诸如 ²H 或 "D" 的符号来表示。在本文中, 自身或用于修饰化合物或基团的术语 "氕化" 指与碳连接的一个或多个氢原子被氕原子替换。碳的同位素包括 ¹³C 和 ¹⁴C。

[0258] 同位素标记的本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述那些类似的方法、采用适当的同位素标记的试剂代替未标记的试剂来制备。这些化合物具有不同的有用用途, 例如在测定潜在药物化合物结合靶标蛋白质或受体的能力中作为标准和试剂或者用于体内或体外结合至生物学受体的本发明的化合物成像。

[0259] "稳定的化合物" 和 "稳定结构" 意欲指化合物足够稳固以经历以有用的纯度从反应混合物中分离和配制成有效的治疗剂。优选地, 本发明的化合物不含有 N-卤代、S(O)₂H 或 S(O)H 基团。

[0260] 术语 "溶剂合物" 指本发明的化合物与一个或多个 (有机或无机) 溶剂分子的物理缔合物。这种物理缔合物包括氢键合。在一些实例中, 溶剂合物将能够分离, 例如当结晶固体的晶格中掺入一个或多个溶剂分子时。溶剂合物中的溶剂分子可以以有规排律和/或无序排列存在。溶剂合物可以包含化学计算量或非化学计算量的溶剂分子。"溶剂合物" 包括溶液相和可分离的溶剂合物。溶剂合物的实例包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化的方法一般是本领域已知的。

[0261] 如本文所用的缩略语如下定义：“1x”代表一次，“2x”代表两次，“3x”代表三次，“°C”代表摄氏度，“eq”代表当量，“g”代表克，“mg”代表毫克，“L”代表升，“mL”代表毫升，“μL”代表微升，“N”代表当量，“M”代表摩尔浓度，“mmol”代表微摩尔，“min”代表分钟，“h”代表小时，“rt”代表室温，“RT”代表保留时间，“atm”代表大气压，“psi”代表磅/平方英寸，“conc.”代表浓，“sat”代表饱和，“MW”代表分子量，“mp”代表熔点，“ee”代表对映体过量，“MS”或“Mass Spec”代表质谱，“ESI”代表电喷射离子化质谱，“HR”代表高分辨，“HRMS”代表高分辨质谱，“LCMS”代表液相色谱法质谱法联用，“HPLC”代表高压液相色谱法，“RP HPLC”代表反相HPLC，“TLC”或“t1c”代表薄层色谱法，“NMR”代表核磁共振色谱法，“h0e”代表核欧沃豪斯效应光谱法，“¹H”代表质子，“δ”代表delta，“s”代表单峰，“d”代表双峰，“t”代表三重峰，“q”代表四重峰，“m”代表多重峰，“br”代表宽，“Hz”代表赫兹，“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学称呼。

[0262]	Me	甲基
[0263]	Et	乙基
[0264]	Pr	丙基
[0265]	i-Pr	异丙基
[0266]	Bu	丁基
[0267]	i-Bu	异丁基
[0268]	t-Bu	叔丁基
[0269]	Ph	苯基
[0270]	Bn	苄基
[0271]	Boc或BOC	叔丁氧羰基
[0272]	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁基酯
[0273]	AcOH或HOAc	乙酸
[0274]	AlCl ₃	氯化铝
[0275]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0276]	BBr ₃	三溴化硼
[0277]	BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐
[0278]	CBz	苄氧羰基
[0279]	DCM或CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0280]	CH ₃ CN或ACN	乙腈
[0281]	CDCl ₃	氘代-氯仿
[0282]	CHCl ₃	氯仿
[0283]	mCPBA或m-CPBA	间氯过苯甲酸
[0284]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0285]	Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
[0286]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0287]	DCE	1,2二氯乙烷
[0288]	DEA	二乙胺
[0289]	DIEA、DIPEA或	二异丙基乙胺

[0290]	Hunig's碱	
[0291]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0292]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0293]	DMF	二甲基甲酰胺
[0294]	DMSO	二甲亚砜
[0295]	cDNA	互补DNA
[0296]	Dppp	(R) - (+) -1,2-双(二苯膦基)丙烷
[0297]	DuPhos	(+) -1,2-双((2S,5S) -2,5-二乙基膦烷基)苯
[0298]	EDC	N- (3-二甲基氨基丙基) -N' -乙基碳二亚胺
[0299]	EDCI	N- (3-二甲基氨基丙基) -N' -乙基碳二亚胺盐酸盐
[0300]	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0301]	EtOAc	乙酸乙酯
[0302]	Et ₂ O	二乙醚
[0303]	EtOH	乙醇
[0304]	HCl	盐酸
[0305]	HATU	O- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -N,N,N',N' -四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0306]		磷酸盐
[0307]	Hex	己烷
[0308]	HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
[0309]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0310]	KOAc	乙酸钾
[0311]	LAH	氢化铝锂
[0312]	LG	离去基
[0313]	LiOH	氢氧化锂
[0314]	MeOH	甲醇
[0315]	MgSO ₄	硫酸镁
[0316]	MsOH或MSA	甲磺酸
[0317]	NaCl	氯化钠
[0318]	NaH	氢化钠
[0319]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0320]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0321]	NaOH	氢氧化钠
[0322]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0323]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0324]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0325]	NH ₃	胺
[0326]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0327]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0328]	NH ₄ CO ₂ H	甲酸铵

[0329]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	三(双苯亚甲基丙酮)二钯(0)
[0330]	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	乙酸钯(II)
[0331]	Pd/C	披钯碳
[0332]	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0333]	PG	保护基
[0334]	POCl_3	磷酰氯
[0335]	PPTS	吡啶鎓对甲苯磺酸盐
[0336]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0337]	RT	室温
[0338]	SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
[0339]	SiO_2	二氧化硅
[0340]	TFA	三氟乙酸
[0341]	THF	四氢呋喃
[0342]	T3P	丙烷膦酸酐
[0343]	pTsOH	对甲苯磺酸

[0344] 本发明的化合物可以以有机合成领域的技术人员已知的多种途径来制备。

[0345] IV. 生物学

[0346] 体外分析

[0347] 本发明的化合物作为ROCK抑制剂的有效性可以在含有20mM HEPES (pH7.5)、20mM MgCl_2 、0.015%Brij-35、4mM DTT、5 μM ATP和1.5 μM 肽底物(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH)的30 μL 分析中测定。将化合物溶于DMSO中,以便DMSO终浓度为<2%,用Rho激酶变体引发反应。在孵育后,通过添加EDTA终止反应,采用**LABCHIP®** 3000Reader (Caliper Life Sciences)分离磷酸化和非磷酸化肽。对照由不含有化合物的分析组成,背景由含有酶和底物组成,但是在反应开始就含有EDTA以抑制激酶活性。以剂量响应模式测试化合物,在化合物的各浓度计算激酶活性的抑制。采用曲线拟合方程将抑制数据进行拟合以测定 IC_{50} ;即,化合物抑制50%激酶活性需要的浓度。

[0348] 在上述ROCK2分析中测试了代表性的实施例,发现它们具有ROCK2抑制活性。观察到它们的ROCK2抑制活性(IC_{50} 值)为 $\leq 2\mu\text{M}$ (2000nM),显示在下表A中。ROCK2 IC_{50} 值范围如下:ROCK2 IC_{50} :++++(<10nM)+++ (10-100nM)++ (100-500nM)+(500-2000nM)

[0349] 表A

[0350]

实施例编号	ROCK2 IC ₅₀
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	+++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++
10	++++
11	+++
12	+++
13	++++
14	++++
15	++++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++

[0351]	24	++
	25	++
	26	++
	27	++
	28	++
	29	++
	30	++
	31	+
	32	+
	33	+
	34	+
	35	+

[0352] V. 包括流程的通用合成

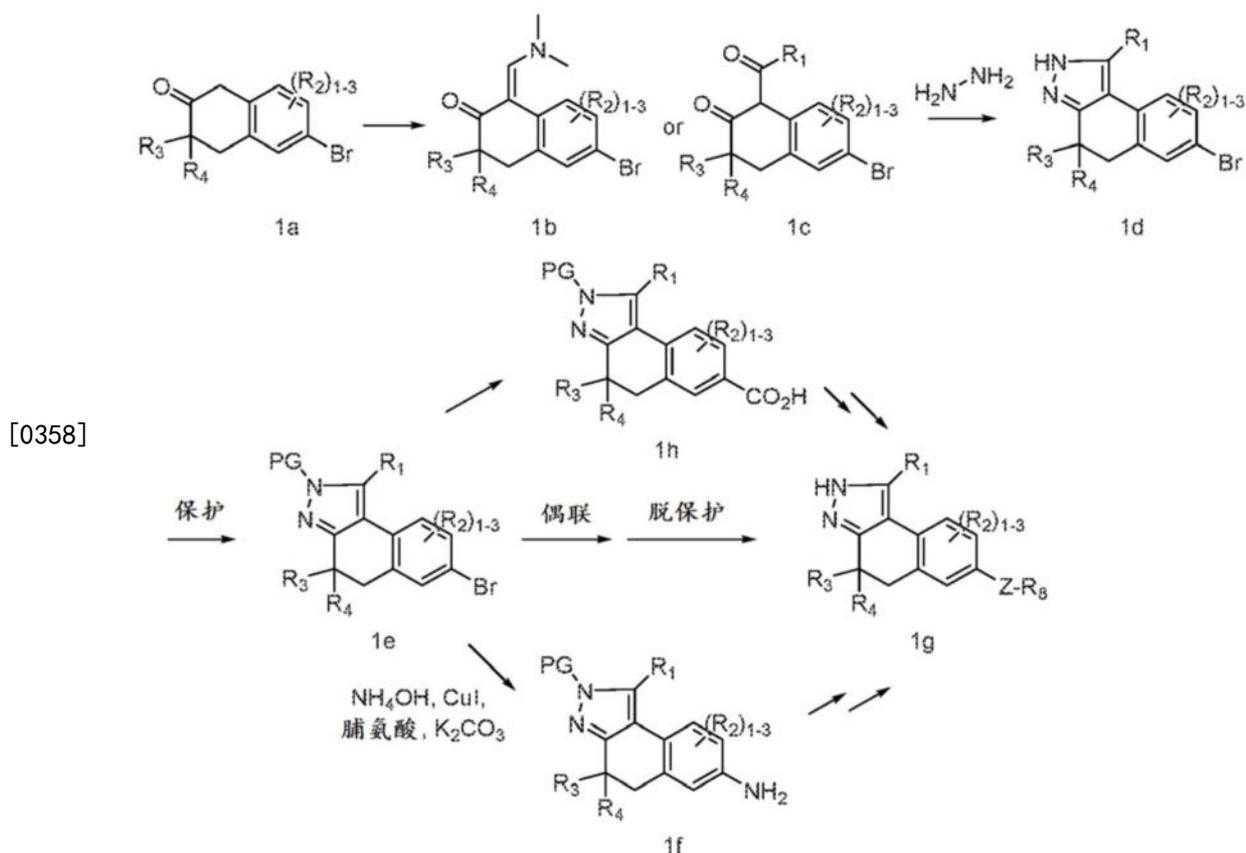
[0353] 本发明的化合物可以通过有机化学领域的技术人员可获得多种方法来合成 (Maffrand, J.P. 等人, Heterocycles, 16(1):35-37(1981))。下文记载了用于制备本发明的化合物的通用合成流程。这些流程是解释说明性的, 不意欲限制本领域技术人员可用于制备本文公开的化合物的可能技术。不同的制备本发明的化合物的方法对于本领域技术人员而言是清楚的。另外, 可以以交替的序列顺序进行合成中的各步骤, 得到预期的一种或多种化合物。

[0354] 在下文给出的中间体和实施例部分中给出了通过通用流程中所述的方法制备的本发明的实施例化合物。纯手性实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术来进行。例如, 纯手性化合物可以通过用手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备。或者, 实施例化合物可以通过已知得到对映体富含的产物的方法来制备。这些方法包括但不限于向外消旋中间体中掺入手性辅助官能团, 其用于控制转换的非对映立体选择性, 经由切割手性助剂而提供富含对映体的产物。

[0355] 本发明的化合物可以采用下文所述的方法、连同合成有机化学领域已知的合成方法或如本领域技术人员理解的那样通过其变通方法来合成。优选的方法包括但不限于下文所述的那些。反应在对所用试剂和材料而言适当并且适于转化进行的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域的技术人员可以理解, 分子上存在的官能团应当符合所建议的转化。这有时需要判断改变合成步骤的顺序或相对于其它方法流程选择一个特定的方法流程以获得预期的本发明的化合物。

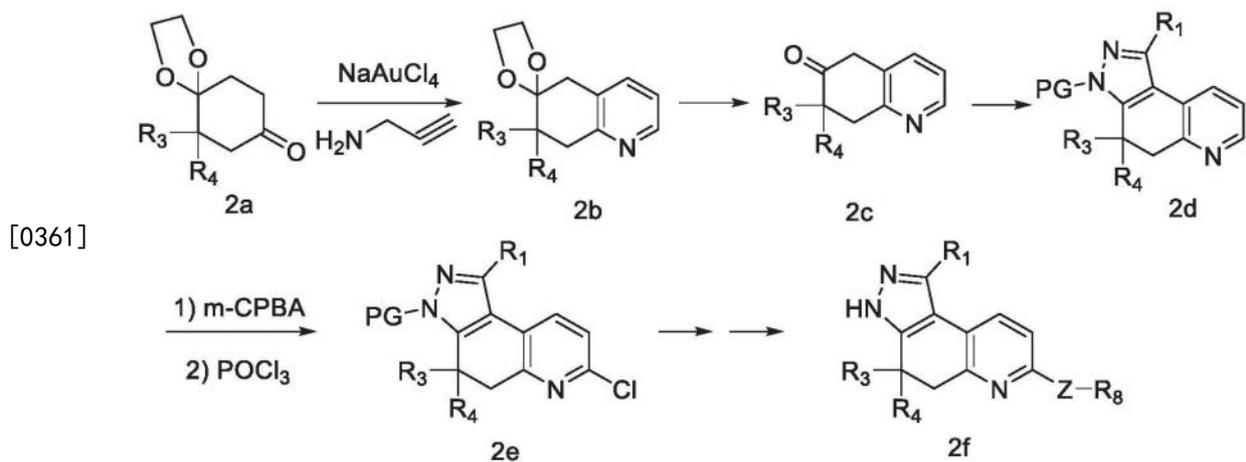
[0356] 还可以理解, 在本领域设计任意合成路径的另一个主要考虑是谨慎地选择用于保护本发明中所述的化合物中存在的反应活性官能团的保护基。给受过训练的実施者描述了多种供选物的权威说明是Greene等人 (Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley-Interscience(2006))。

[0357] 流程1



[0359] 流程1显示了通式化合物1g的合成。双环溴酮1a可以转化为1,3-二酮1c或1,3-酮醛等同物1b,其经过用肼处理提供了稠合三环中间体1d。1d的吡唑通过Boc或优选SEM基团进行保护,形成作为区域异构体混合物的1e。1e可以经由钯介导的偶联进行N-芳基化,其经过进一步官能化和脱保护而提供化合物1g。或者,1e可以转化为苯胺1f,其经历直接酰胺偶联或还原胺化、然后进一步官能化和脱保护以得到化合物1g。或者,1e还可以经由钯介导的羰基化或金属-卤素交换、然后用 CO_2 淬灭而转化为羧酸。1h与胺或苯胺偶联、然后脱保护,得到化合物1g。

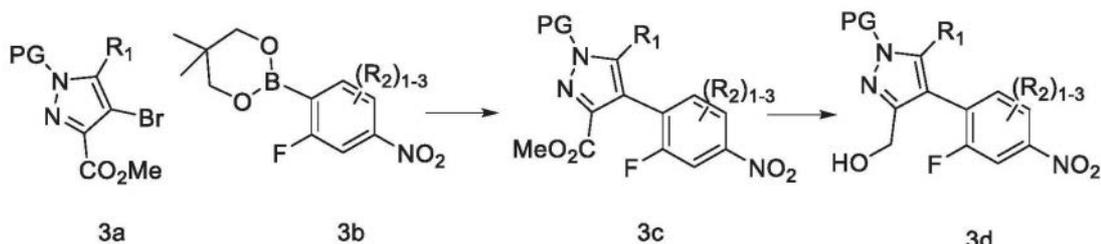
[0360] 流程2



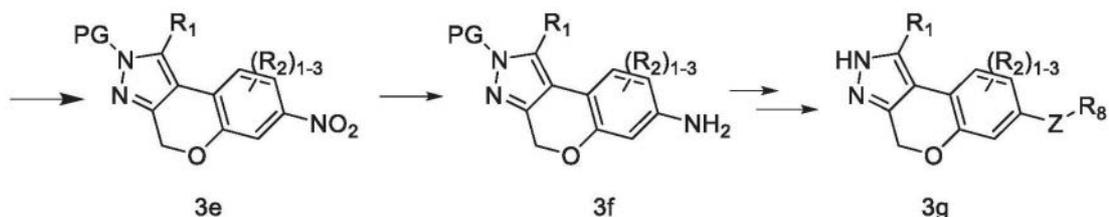
[0362] 流程2显示了通式稠合三环化合物2f的合成。酮2a与炔丙基胺进行金介导的缩合,提供了双环吡啶化合物2b。2b脱保护提供了酮2c。稠合三环中间体2d可以通过应用如流程1

中对于中间体1d的合成所述相同的序列而获得。2d进行m-CPBA氧化, 然后进行POCl₃处理, 提供了化合物2e。2e可以经由钯介导的偶联、继之以脱保护或经由用胺或苯胺直接置换C1、继之以脱保护来转化为2f。

[0363] 流程3

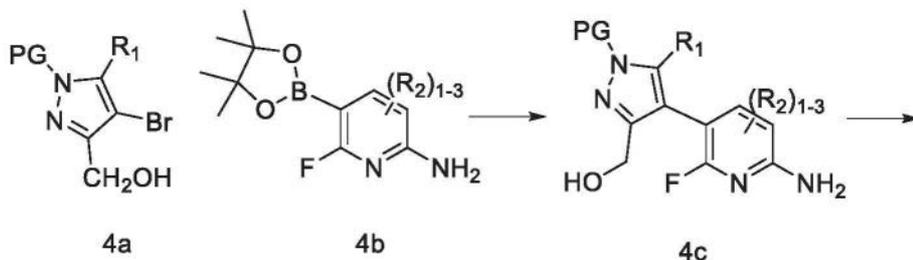


[0364]

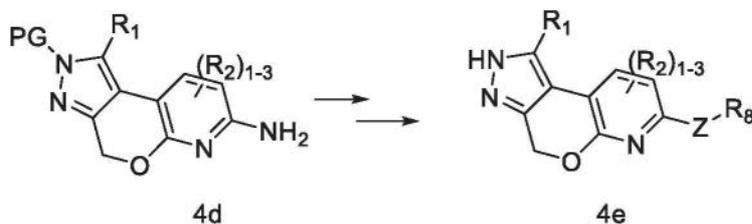


[0365] 流程3概述了通式稠合三环化合物3g的合成。被保护的吡唑溴3a与氟-、硝基-取代的苯基硼酸酯3b进行Suzuki偶联, 得到化合物3c。甲基酯3c还原为伯醇3d, 然后进行环化, 得到化合物3e。3e中的NO₂基团还原, 得到苯胺3f, 其进一步被官能化和脱保护, 得到化合物3g。或者, 通过首先将3a的甲基酯还原为其醇、然后进行铃木(Suzuki)偶联为3b, 可以略微改变制备3d的序列。

[0366] 流程4



[0367]



[0368] 流程4显示了通式稠合三环化合物4e的合成, 其以与流程3中化合物3g相似的方式进行制备。被保护的吡唑溴4a与氨基吡啶硼酸酯4b进行铃木偶联, 得到化合物4c。4c进行环化, 得到4d, 其经过进一步官能化和脱保护得到最终的化合物4e。

[0369] 中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱法进行。正相色谱法采用预装填SiO₂短柱、用己烷和EtOAc或者DCM和MeOH的梯度洗脱进行, 另有指示除外。反相色谱法采用C18柱、用如下梯度洗脱进行: 溶剂A (90% H₂O、10% MeOH、0.1% TFA) 和溶剂B (10% H₂O、90% MeOH、0.1% TFA, UV 220nm) 的梯度, 或溶剂A (90% H₂O、10% ACN、0.1% TFA) 和溶剂B (10%

H₂O、90%ACN、0.1%TFA,UV 220nm)的梯度,或溶剂A(98%H₂O、2%ACN、0.05%TFA)和溶剂B(98%ACN、2%H₂O、0.05%TFA,UV 220nm)的梯度,(或者)Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100mm,从0-100%B的25min梯度.A=H₂O/ACN/TFA 90:10:0.1.B=ACN/H₂O/TFA 90:10:0.1(或者)Waters XBridge C18,19x 200mm,5- μ m粒度;Guard柱:Waters XBridge C18,19x10mm,5- μ m粒度;溶剂A:含20-mM乙酸铵的水;溶剂B:含20-mM乙酸铵的95:5 乙腈:水;梯度:历经20分钟25-65%B,然后在100%B维持5分钟;流速:20mL/min。

[0370] 除非另有指出,否则最终产物的分析通过反相分析型HPLC进行。

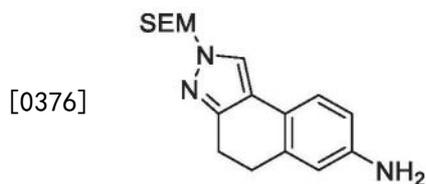
[0371] 方法A:Waters Acquity UPLC BEH C18(1.7 μ m粒径,2.1x 50mm);溶剂A:含10mM乙酸铵的5:95 乙腈:水;溶剂B:含10mM乙酸铵的95:5 乙腈:水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:历经3分钟0-100%B,然后在100%B维持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0372] 方法B:Waters Acquity UPLC BEH C18(1.7 μ m粒径,2.1x 50mm);溶剂A:含0.1%TFA的5:95 乙腈:水;溶剂B:含0.1%TFA的95:5 乙腈:水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:历经3分钟0-100%B,然后在100%B维持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

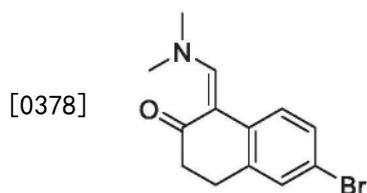
[0373] 方法C:Sunfire C18柱(3.5 μ m粒径、3.0 \times 150mm)。溶剂A:含0.05%TFA的5:95 乙腈:水;溶剂B:含0.05%TFA的95:5 乙腈:水;梯度洗脱:历经10分钟10-100%溶剂B,然后在100%B维持5分钟;流速:1.0mL/min。

[0374] 方法D:XBridge Phenyl柱(3.5 μ m粒径、3.0 \times 150mm)。溶剂A:含0.05%TFA的5:95 乙腈:水;溶剂B:含0.05%TFA的95:5 乙腈:水;梯度洗脱:历经10分钟10-100%溶剂B,然后在100%B维持5分钟;流速:1.0mL/min。

[0375] 中间体1. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶-7-胺

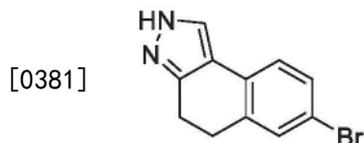


[0377] 中间体1A. 6-溴-1-((二甲基氨基)亚甲基)-3,4-二氢萘-2(1H)-酮



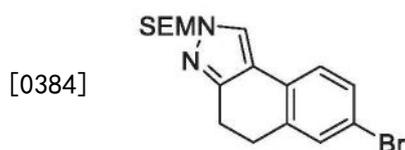
[0379] 将在RBF中的6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(100mg,0.44mmol)加入1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(529mg,4.44mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(1.7mg,8.9 μ mol)中。反应物于室温搅拌1小时。反应物浓缩,经快速色谱法纯化(24g柱,EtOAc在己烷中的0-100%梯度),得到中间体1A(95mg,76%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.83(s,1H),7.26-7.19(m,2H),6.63(d,J=7.9Hz,1H),2.90(s,6H),2.76-2.63(m,2H),2.41-2.30(m,2H)。LCMS[M+H]⁺=280.0。

[0380] 中间体1B. 7-溴-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶



[0382] 向中间体1A (4.8g, 17.1mmol) 在MeOH (170mL) 中的溶液中加入脒·H₂O (2.14g, 42.8mmol)。反应物于室温搅拌过夜。将其浓缩, 经快速色谱法纯化 (120g柱, 0-70%EtOAc/己烷梯度), 得到预期中间体1B (2.78g, 65%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 4H)。LCMS [M+H]⁺ = 250.9。

[0383] 中间体1C. 7-溴-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吲唑

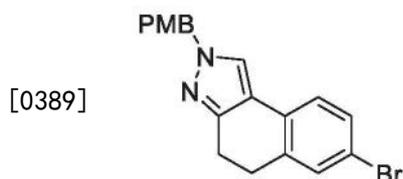


[0385] 向中间体1B (3.45g, 13.9mmol) 在THF (138mL) 中的0℃溶液中加入60%氢化钠 (0.775g, 19.4mmol)。反应物于0℃搅拌20分钟, 然后滴加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷 (2.70mL, 15.2mmol), 反应物缓慢温热至室温过夜。然后, 加入MeOH, 混合物浓缩, 经快速色谱法纯化 (120g柱, EtOAc在己烷中的0-50%溶液), 得到中间体1C, 为浅黄色油 (4.43g, 84%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d, SEM区域异构体的1:1混合物) δ7.74 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS, [M+H]⁺ = 380.9。

[0386] 中间体1. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吲唑-7-胺

[0387] 将中间体1C (1.08g, 2.85mmol)、碘化铜(I) (0.054g, 0.29mmol)、L-脯氨酸 (0.066g, 0.57mmol) 和碳酸钾 (1.18g, 8.54mmol) 在DMSO (11.4mL) 中的混合物脱气 (真空和用氩气回填三次), 然后加入氢氧化铵 (0.515mL, 3.70mmol) (28%aq)。将反应混合物盖上盖子, 于85℃加热过夜。反应物用EtOAc稀释, 用H₂O和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤和浓缩。经快速色谱法纯化 (80g柱, EtOAc在己烷中的0-60%溶液), 得到中间体1, 为黄色油 (0.52g, 58%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d, SEM区域异构体的1:1混合物) δ7.69 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 17.1, 7.8Hz, 1H), 6.63-6.51 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.82-3.64 (brs, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.01-2.83 (m, 4H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.03-0.01 (s, 9H)。LCMS [M+H]⁺ = 316.1。

[0388] 中间体2. 7-溴-2-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吲唑

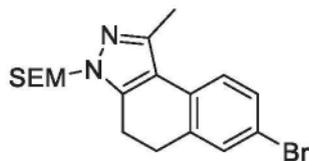


[0390] 按照中间体1中所述类似的操作, 除了在中间体1C的步骤中使用PMBC1, 制得中间体2。LCMS [M+H]⁺ = 369.2。

[0391] 中间体3. 7-溴-1-甲基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-3H-

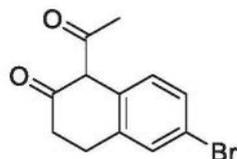
苯并[e]吡唑

[0392]



[0393] 中间体3A. 1-乙酰基-6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮

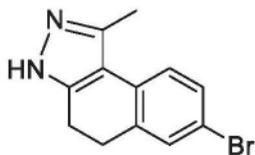
[0394]



[0395] 向60%氢氧化钠(71.1mg, 1.78mmol)在DMSO(1.8mL)中的混悬液中加入6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(200mg, 0.889mmol)。然后加入1-(1H-咪唑-1-基)乙酮(117mg, 1.07mmol)。反应物于室温搅拌20分钟。反应物用EtOAc稀释,用1N HCl和盐水洗涤,经MgSO₄干燥。将其过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(24g柱, EtOAc在己烷中的0-40%溶液),得到中间体3A,为浅黄色固体(163mg, 69%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.32-7.24(m, 2H), 6.97(d, J=9.0Hz, 1H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.51-2.42(m, 2H), 2.28(s, 3H)。LCMS[M+H]⁺=268.9。

[0396] 中间体3B. 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-3H-苯并[e]吡唑

[0397]



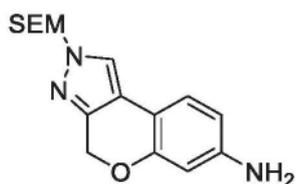
[0398] 按照中间体1中所述类似的操作,除了在中间体1B的步骤中使用中间体3A,制得中间体3B。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.33-7.26(m, 2H), 7.25-7.20(m, 1H), 2.92-2.86(m, 2H), 2.82-2.74(m, 2H), 2.46(s, 3H)。LCMS[M+H]⁺=264.9。

[0399] 中间体3. 7-溴-1-甲基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]吡唑

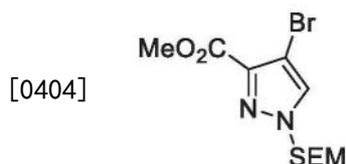
[0400] 按照中间体1C中所述类似的操作,除了在中间体1B的步骤中使用中间体3B,制得中间体3。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d, SEM区域异构体的1:1混合物) δ7.43-7.24(m, 3H), 5.44(s, 2H), 3.61(td, J=8.1-4.2Hz, 2H), 3.04-2.75(m, 4H), 2.59(s, 3H), 0.93(td, J=8.2, 4.7Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。LCMS[M+H]⁺=395.0。

[0401] 中间体4. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-胺

[0402]

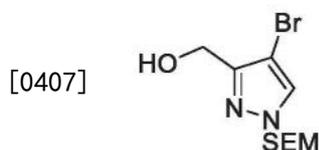


[0403] 中间体4A. 4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲基酯



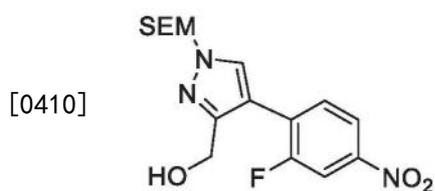
[0405] 向4-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲基酯(2.45g, 11.9mmol)在THF(120mL)中的0℃混悬液中分批加入60%NaH(0.621g, 15.5mmol)。反应物于0℃搅拌10分钟,然后滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.54mL, 14.34mmol)。混悬液缓慢温热至室温过夜。然后,将其冷却至0℃,加入MeOH,真空除去溶剂。残余物用EtOAc和饱和NaHCO₃稀释。水层用EtOAc萃取2次。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩。经快速色谱法纯化(80g柱,EtOAc在己烷中的0-50%溶液),得到中间体4A,为无色油(3.17g, 87%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.73(s, 1H), 5.48(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.63-3.56(m, 2H), 0.93(t, J=8.3Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。LCMS[M+H]⁺=337.0。

[0406] 中间体4B. (4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲醇



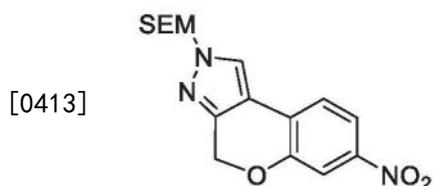
[0408] 向4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲基酯(218mg, 0.65mmol)在THF(6.5mL)中的0℃溶液中加入2M硼氢化锂溶液(975μl, 1.95mmol)。反应物缓慢温热至室温,于室温搅拌过夜。混合物浓缩,用EtOAc稀释,用NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(24g柱,EtOAc在己烷中的0-100%溶液),得到中间体4B,为无色油(176mg, 88%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.58(s, 1H), 5.37(s, 2H), 4.70(d, J=5.9Hz, 2H), 3.62-3.52(m, 2H), 2.04-1.92(br, 1H), 0.98-0.87(m, 2H), 0.00(s, 9H)。LCMS[M+H]⁺=308.9。

[0409] 中间体4C. (4-(2-氟-4-硝基苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲醇



[0411] 向中间体4B和2-(2-氟-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(199mg, 0.745mmol)在THF(5.7mL)中的溶液中加入3M K₃PO₄水溶液(573μl, 1.72mmol)。混合物通入Ar数分钟,加入(DtBPF)PdCl₂(37.3mg, 0.057mmol)。反应物于90℃加热过夜。反应物浓缩,用EtOAc稀释,用H₂O洗涤,用EtOAc反萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(40g柱,EtOAc在己烷中的0-100%溶液),得到中间体4C,为浅棕色油(164mg, 78%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d, SEM区域异构体的1:1混合物) δ8.29(dd, J=12.8, 1.8Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.97-7.92(m, 1H), 7.84(t, J=8.3Hz, 1H), 5.46(d, J=2.6Hz, 2H), 4.81(br t, J=5.1Hz, 2H), 3.68-3.61(m, 2H), 2.40(br s, 1H), 0.99-0.92(m, 2H), 0.0(s, 9H)。LCMS[M+H]⁺=368.1。

[0412] 中间体4D. 7-硝基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑

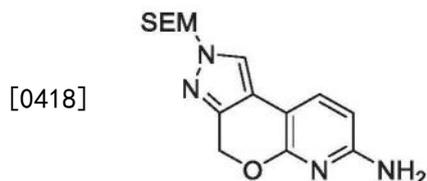


[0414] 向中间体4C (164mg, 0.446mmol) 在DMF (4.5mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (436mg, 1.34mmol)。反应物于100℃加热4小时, 然后冷却至室温过夜。混合物用EtOAc稀释, 用H₂O和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤和浓缩。经快速色谱法纯化 (12g柱, EtOAc在己烷中的0-50%溶液), 得到中间体4D, 为黄色固体 (63.9mg, 41%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.89-7.80 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS [M+H]⁺ = 348.1。

[0415] 中间体4. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-胺

[0416] 向中间体4D (89mg, 0.256mmol) 在乙酸乙酯 (1.3mL) / MeOH (1.3mL) 中的溶液中加入氯化铵 (137mg, 2.56mmol) 和锌 (167mg, 2.56mmol)。混合物于室温搅拌过夜。反应混合物过滤, 用EtOAc冲洗, 浓缩。经快速色谱法纯化 (12g柱, EtOAc在己烷中的0-100%溶液), 得到中间体4, 为黄色油 (70mg, 86%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.61-7.50 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.44-6.27 (m, 2H), 5.46-5.37 (m, 2H), 5.28-5.20 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 0.94 (dd, J=8.9, 7.8Hz, 2H), 0.0 (s, 9H)。LCMS, [M+H]⁺ = 318.1。

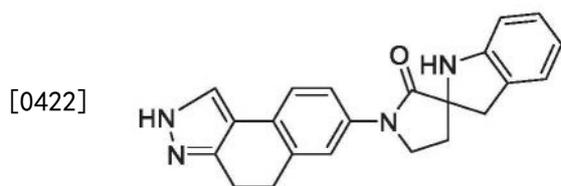
[0417] 中间体5. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-胺



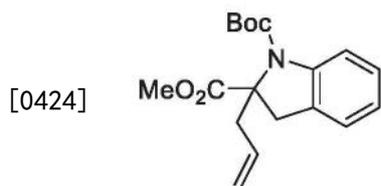
[0419] 按照中间体4中所述的类似操作, 除了在中间体4C的步骤中使用6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺, 制得中间体5。LCMS [M+H]⁺ = 319.2。

[0420] 实施例1.

[0421] (外消旋)-1'-((4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)螺[吡啶啉-2,3'-吡咯烷])-2'-酮

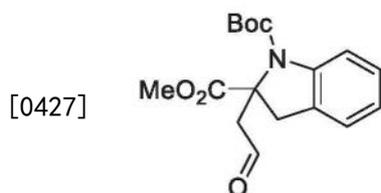


[0423] 实施例1A. 2-烯丙基吡啶啉-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯



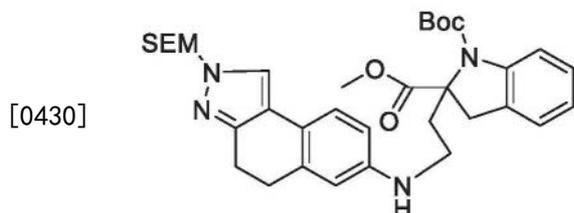
[0425] 向吲哚啉-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(2.0g,7.21mmol)在THF(30mL)中的溶液中滴加NaHMDS(14.4mL,1M在THF中的溶液,14.4mmol)。混合物于-30℃搅拌30分钟,然后冷却至-78℃,缓慢加入烯丙基溴(2.00mL,23.1mmol)。反应混合物温热至室温,搅拌2小时。混合物用饱和NH₄Cl淬灭,用EtOAc萃取两次。有机层浓缩,粗混合物经快速色谱法纯化(120g柱,己烷:EtOAc 0-20%),得到实施例1A(1.73g,76%产率),为黄色油。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.89(br.s.,1H),7.19(t,J=7.4Hz,1H),7.07(d,J=6.8Hz,1H),6.98-6.89(m,1H),5.72-5.53(m,1H),5.13(d,J=16.9Hz,1H),5.02(d,J=10.1Hz,1H),3.74(s,3H),3.40-3.16(m,2H),3.07(br.s.,1H),2.72(dd,J=14.4,7.6Hz,1H),1.51(br.s.,9H)。LCMS[M+H-Boc]⁺=218.1。

[0426] 实施例1B.2-(2-氧代乙基)吲哚啉-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯



[0428] 向实施例1A(0.902g,2.84mmol)在MeOH(50mL)和水(25mL)中的溶液中加入四氧化钬(2.5%,在t-BuOH中)(2.50mL,0.199mmol)。5分钟后,加入高碘酸钠(1.82g,8.53mmol)。反应物于室温搅拌2小时。混合物加至水中,用EtOAc萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤,浓缩,然后经快速色谱法纯化(40g柱,EtOAc在己烷中的0-60%溶液),得到实施例1B(688mg,76%产率),为灰色油。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ9.82(br.s.,1H),8.03-7.36(m,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.5Hz,1H),7.04-6.92(m,1H),3.78(s,3H),3.59-3.29(m,2H),3.22(dd,J=15.3,3.2Hz,1H),2.98(d,J=13.4Hz,1H),1.66-1.45(m,9H)。LCMS[M+H-Boc]⁺=320.1。

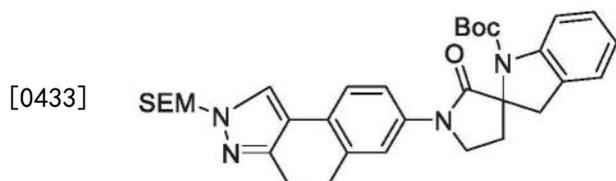
[0429] 实施例1C.2-(2-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吲唑-7-基)氨基)乙基)吲哚啉-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲基酯



[0431] 将中间体1(54mg,0.171mmol)和实施例1B(54.7mg,0.171mmol)在MeOH(856μl)中的溶液于室温搅拌40分钟,滴加在THF中的1M氰基硼氢化钠(342μl,0.342mmol),反应物于室温搅拌过夜。然后,加入数滴1N NaOH,将混合物浓缩。混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥。混合物过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(24g柱,EtOAc在己烷中的0-50%溶液),得到实施例1C,为黄色固体(51mg,48%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.00

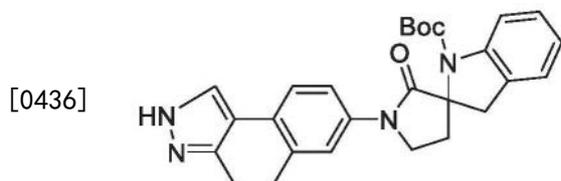
(br s, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.34-7.11 (m, 3H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 5.43 (d, J=14.3Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.44 (m, 4H), 3.33-3.15 (m, 3H), 3.01-2.84 (m, 4H), 2.31 (dt, J=14.3, 7.1Hz, 1H), 1.50 (br s, 9H), 0.97-0.84 (m, 4H), 0.00 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺=619.3。

[0432] 实施例1D. 2'-氧代-1'-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)螺[吡咯啉-2,3'-吡咯烷]-1-甲酸叔丁基酯



[0434] 向实施例1C (51mg, 0.082mmol) 在THF (824μL) 中的0℃溶液中加入60%氢化钠 (6.6mg, 0.165mmol)。反应物温热至室温, 然后至65℃达1小时。反应物冷却至室温, 加入MeOH以淬灭反应物。将其浓缩, 经快速色谱法纯化 (12g柱, EtOAc在己烷中的0-50%溶液), 得到实施例1D, 为灰白色固体 (26.5mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 67.94 (br s, 1H), 7.74 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.56-7.33 (m, 2H), 7.22 (br t, J=7.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.43 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.67-3.49 (m, 3H), 3.17-3.01 (m, 3H), 2.94 (dq, J=14.0, 7.1Hz, 2H), 2.76 (br d, J=8.6Hz, 1H), 2.30 (br s, 1H), 1.55-1.35 (br s, 9H), 0.99-0.78 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。LCMS [M+H]⁺=587.2。

[0435] 实施例1E. 1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)-2'-氧代螺[吡咯啉-2,3'-吡咯烷]-1-甲酸叔丁基酯



[0437] 向实施例1D (10mg, 0.017mmol) 在THF (0-4mL) 中的溶液中加入1M TBAF (0.085mL, 0.085mmol)。反应物于70℃加热过夜。然后, 将混合物浓缩, 经快速色谱法纯化 (4g柱, EtOAc在己烷中的0-100%溶液), 得到实施例1E, 为白色固体 (7mg, 86%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.86 (br s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 1H), 7.14 (br t, J=6.9Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.01-6.84 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.46 (br d, J=15.6Hz, 1H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.86 (br s, 2H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.22 (br d, J=0.9Hz, 1H), 1.60-1.33 (m, 9H)。LCMS [M+H]⁺=457.1。

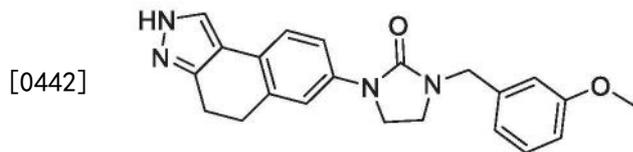
[0438] 实施例1

[0439] 向实施例1E (13.5mg, 0.030mmol) 在DCM (0.25mL) 中的溶液中加入TFA (0.228mL, 2.96mmol), 反应物于室温搅拌10分钟。将反应物浓缩, 经制备型HPLC纯化 (CH₃CN/H₂O/0.1% TFA体系), 得到实施例1, 为灰白色固体 (8.5mg, 61%)。LCMS [M+H]⁺=357.1。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.05 (br. s., 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.97-2.89

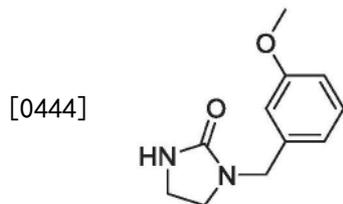
(m, 2H), 2.49-2.25 (m, 2H), 1.51-1.22 (m, 2H). 分析型HPLC: RT=6.16min(方法C); 8.07min(方法D)。

[0440] 实施例2.

[0441] 1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

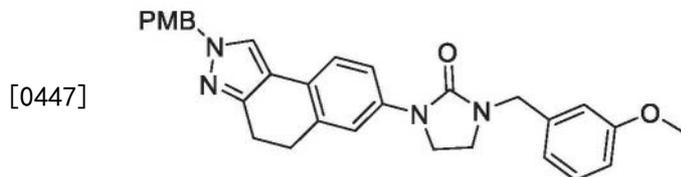


[0443] 实施例2A. 1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[0445] 向咪唑烷-2-酮(0.427g, 4.49mmol)在DMF(22.4mL)中的溶液中加入1M LiHMDS(4.49mL, 4.49mmol), 搅拌2小时。向该混合物中加入1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.902g, 4.49mmol), 将其历经48小时搅拌。反应物用MeOH稀释和浓缩。残余物在H₂O和EtOAc之间分配, 用EtOAc(3x)萃取, 有机相经MgSO₄干燥, 过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(24g柱, EtOAc在己烷中的0-100%溶液), 得到实施例2A, 为白色固体(620mg, 67%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.89-6.65 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H)。LCMS [M+H]⁺=207.1。

[0446] 实施例2B. 1-(3-甲氧基苄基)-3-(2-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)咪唑烷-2-酮



[0448] 向实施例2A(29mg, 0.060mmol)和中间体2(14.9mg, 0.072mmol)在THF(600μL)中的脱气溶液中加入Pd₂(dba)₃(1.1mg, 1.2μmol)、Xantphos(1.0mg, 1.8μmol)、Cs₂CO₃(27.4mg, 0.084mmol)。反应物于90℃加热过夜。混合物浓缩。向该残余物中加入DMF/CH₃CN, 混合物过滤和经制备型HPLC纯化(CH₃CN/H₂O/0.1%TFA体系, 0-100%), 得到实施例2B, 为黄色油(24mg, 66%)。LCMS [M+H]⁺=495.4。

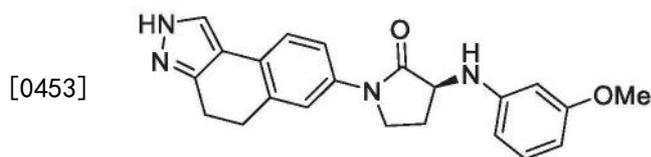
[0449] 实施例2.

[0450] 向在微波试管中的实施例2B(22mg, 0.036mmol)中加入TFA(361μl)。将试管密封, 于130℃加热7小时, 然后冷却至室温过夜。除去TFA, 加入DMF/MeOH。混合物过滤, 经反相HPLC纯化(CH₃CN/H₂O/0.1%TFA体系, 0-100%), 得到实施例2, 为白色固体(9.4mg, 53%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.03 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.99-6.80 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H)。LCMS [M+H]⁺=375.3。分析型HPLC: RT=6.66min(方法C);

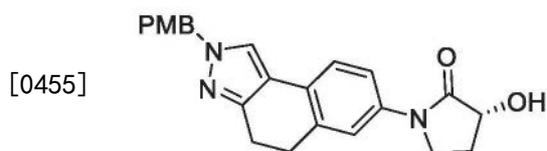
8.57min(方法D)。

[0451] 实施例3.

[0452] (S)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮

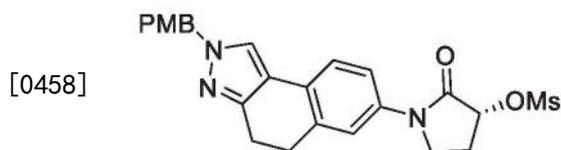


[0454] 实施例3A. (R)-3-羟基-1-(2-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)吡咯烷-2-酮



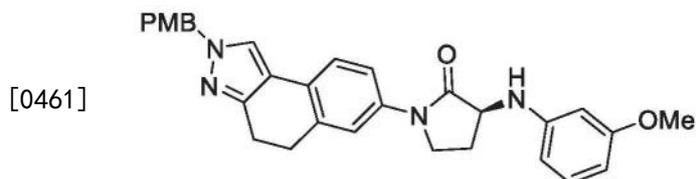
[0456] 将中间体2 (65mg, 0.176mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷-2-酮 (21.4mg, 0.211mmol) 和 Cs_2CO_3 (80mg, 0.25mmol) 在THF (1.76mL) 中的溶液通过通入Ar进行脱气, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.5mg, 7.0 μmol) 和 Xantphos (6.1mg, 10.6 μmol)。反应物于100 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。混合物过滤和浓缩。经快速色谱法纯化 (24g柱, MeOH在DCM中的0-10%溶液), 得到实施例3A, 为黄色固体 (46.1mg, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d, 区域异构体的2:1混合物, 报道了主要的区域异构体) 67.46-7.43 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.06 (br s, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.53 (dddd, J=12.5, 8.1, 6.1, 2.0Hz, 1H), 2.02 (dd, J=12.5, 9.5Hz, 1H)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.1$ 。

[0457] 实施例3B. 甲磺酸(R)-1-(2-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)-2-氧代吡咯烷-3-基酯



[0459] 向实施例3A (46mg, 0.118mmol) 在DCM (1.2mL) 中的溶液中加入DIPEA (61.9 μl , 0.354mmol), 冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入甲磺酰氯 (13.8 μl , 0.177mmol), 于室温搅拌2小时。反应混合物用DCM稀释, 用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩, 得到黄色固体, 未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.1$ 。

[0460] 实施例3C. (S)-1-(2-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮



[0462] 向实施例3B (62mg, 0.133mmol) 在THF (663 μL) 中的溶液中加入3-甲氧基苯胺

(32.7mg, 0.265mmol)、乙酸钠三水合物(54.1mg, 0.398mmol)和水(663 μ L)。反应物于80 $^{\circ}$ C加热过夜。混合物用EtOAc稀释,用H₂O和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩。经快速色谱法纯化(12g柱,EtOAc在己烷中的0-70%溶液),得到实施例3C(32.8mg, 50%),为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d, PMB区域异构体的2:1混合物,报道了主要异构体) δ 7.47(d, J=2.2Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.39-7.25(m, 1H), 7.24-7.12(m, 2H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.86-6.73(m, 2H), 6.27(td, J=8.1, 1.9Hz, 2H), 6.19(t, J=2.2Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.10-3.99(m, 2H), 3.82-3.74(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.00-2.89(m, 2H), 2.87-2.62(m, 3H), 1.96-1.85(m, 1H). LCMS[M+H]⁺=495.2.

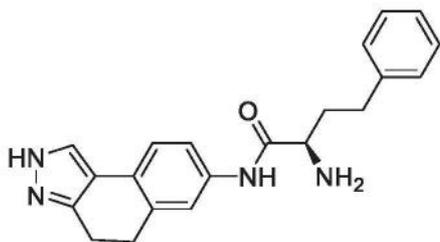
[0463] 实施例3

[0464] 将实施例3C(32mg, 0.065mmol)和茴香醚(35.3 μ l, 0.324mmol)在TFA(647 μ l)中的溶液在密闭试管中于130 $^{\circ}$ C加热5小时。反应物冷却至室温,于室温搅拌过夜。然后,除去TFA,混合物经制备型HPLC(CH₃CN/H₂O/0.1%TFA, 0-100%)和手性SFC纯化,得到实施例3,为浅黄色固体(2.5mg, 10%)。 ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.09(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(d, J=0.9Hz, 2H), 7.20-7.10(m, 1H), 6.58-6.42(m, 3H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.03-3.86(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.14-3.06(m, 2H), 3.00-2.93(m, 2H), 2.71(dt, J=12.5, 6.5Hz, 1H), 2.16-2.01(m, 1H). LCMS[M+H]⁺=375.1. 分析型HPLC:RT=6.61min(方法C);8.52min(方法D)。

[0465] 实施例4.

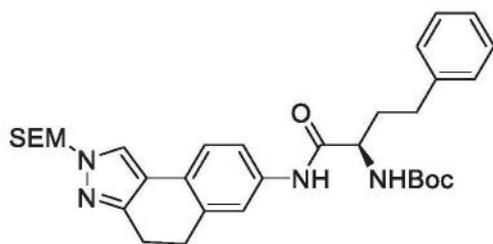
[0466] (R)-2-氨基-N-(4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶-7-基)-4-苯基丁酰胺

[0467]



[0468] 实施例4A. (R)-(1-氧代-4-苯基-1-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶-7-基)氨基)丁烷-2-基)氨甲酸叔丁基酯

[0469]



[0470] 于0 $^{\circ}$ C向中间体1在DMF(0.6mL)中的溶液中加入(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4-苯基丁酸(16.8mg, 0.060mmol)、DIEA(26 μ l, 0.15mmol)和HATU(25.2mg, 0.066mmol)。反应物在氩气下于0 $^{\circ}$ C搅拌1.5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用H₂O和盐水洗涤。有机相经MgSO₄干燥,过滤和浓缩。粗产物经快速色谱法纯化(12g柱,用0%至100%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到实施例4A,为无色油(23mg, 66%)。 ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d, SEM区域异构体的混合物,报道了主要异构体) δ 8.27(br s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.54-7.42(m, 1H), 7.37-7.14(m, 7H), 5.41(s, 2H), 5.17(br d, J=7.7Hz, 1H), 4.23(br s, 1H), 3.65-3.55(m, 2H), 3.04-2.84(m, 4H), 2.78(t, J=7.8Hz, 2H), 2.34-2.22(m, 1H), 2.05-1.96(m, 1H), 1.49(s, 9H), 0.97-0.89(m,

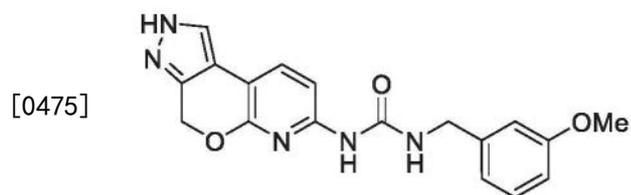
2H) .LCMS $[M+H]^+ = 577.3$ 。

[0471] 实施例4.

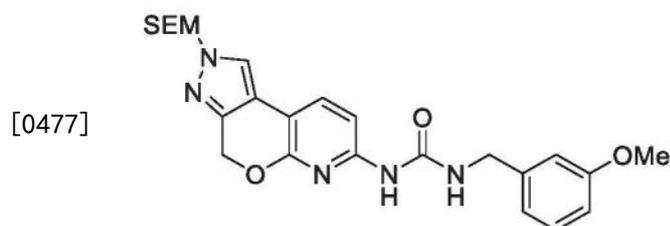
[0472] 向实施例4A (24mg, 0.042mmol) 在THF (0.42mL) 中的溶液中加入1M TBAF (208 μ l, 0.208mmol), 反应物于85 $^{\circ}$ C搅拌过夜。混合物浓缩, 经快速色谱法纯化(12g柱, EtOAc在己烷中的0-100%溶液, 然后MeOH在DCM中的10%溶液), 得到产物。然后, 将该产物溶于0.5mL DCM中, 加入0.2mL TFA。混合物于室温搅拌1小时, 浓缩。经制备型HPLC纯化(0-100%CH₃CN/H₂O, 含0.1%TFA), 获得实施例4, 为灰白色固体(4mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 5H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.80 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.36-2.17 (m, 2H) .LCMS $[M+H]^+ = 347.2$ 。分析型HPLC: RT=3.84min(方法C); 6.15min(方法D)。

[0473] 实施例5.

[0474] 1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)脲



[0476] 实施例5A.1-(3-甲氧基苄基)-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)脲



[0478] 向中间体5 (100mg, 0.314mmol) 在THF (1mL) 中的处于室温的搅拌溶液中加入1-(异氰酰基甲基)-3-甲氧基苯 (51.2mg, 0.314mmol), 反应物于室温搅拌6小时。将反应混合物浓缩, 残余物用己烷研制 (10mL)。将所得红色半固体真空干燥, 未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS, $[M+H]^+ = 482.4$ 。

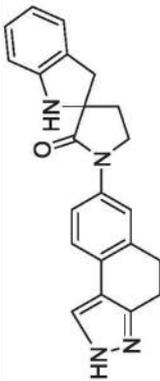
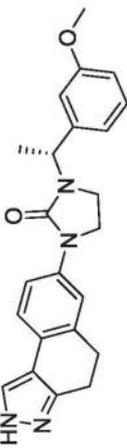
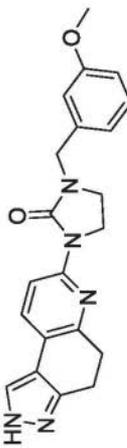
[0479] 实施例5

[0480] 向实施例5A (50mg, 0.036mmol) 在DCM (1mL) 中的0 $^{\circ}$ C搅拌溶液中加入TFA (0.028mL, 0.36mmol)。除去冷却浴, 反应物于室温搅拌6小时。将反应物浓缩, 经制备型HPLC纯化, 得到实施例5 (10mg, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.92 (s, 3H), 4.32-4.42 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.80-6.92 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.98-8.09 (m, 2H), 9.12-9.21 (m, 1H) .LCMS $[M+H]^+ = 352.1$ 。HPLC: RT=1.30min(方法A); 1-40min(方法B)。

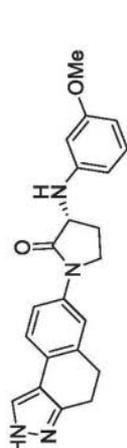
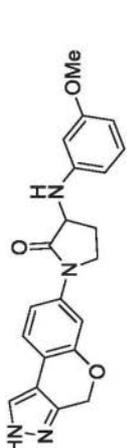
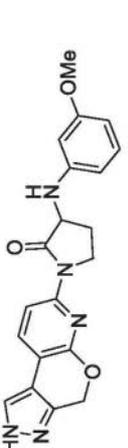
[0481] 采用与实施例1-3的制备中所用相似的操作制备了表1中的以下实施例。

[0482]

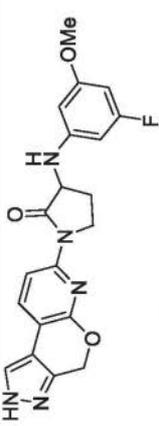
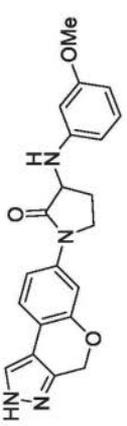
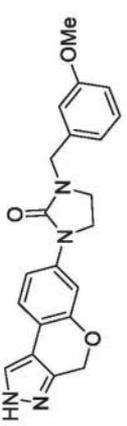
表 1

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
6	 <p>1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基) 螺[咪唑-2,3'-吡咯烷]-2'-酮 (手性)</p>	¹ H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.83 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 4H), 2.47 - 2.30 (m, 2H)。 HPLC RT = 6.16 min (方法C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 357.1	实施例1
7	 <p>(R)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 5H), 3.56 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 1.60 (d, J=7.3 Hz, 3H)。 HPLC RT = 7.04 min (方法C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 389.1	实施例2
8	 <p>1-(4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-f]咪唑-7-基)-3-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H)。 HPLC RT = 8.08 min (方法C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 36.2	实施例2

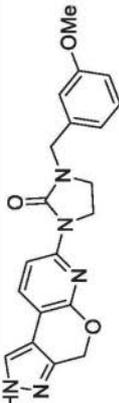
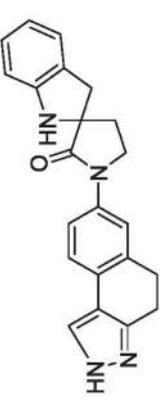
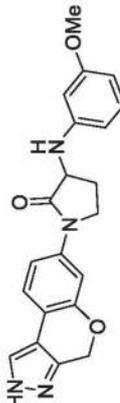
[0483]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
9	 <p>(R)-1-(4,5-二氢-2H-苯并[e]吡咯-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮 (手性)</p>	<p>¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.59 - 6.46 (m, 3H), 4.48 (dd, J=10.1, 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.09 (dq, J=12.2, 9.7 Hz, 1H)。 HPLC RT = 6.62 min (方法C)。 LCMS [M + H]⁺ = 375.2</p>	实施例3
10	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮 (手性)</p>	<p>¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.51 - 6.35 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (dd, J=10.1, 8.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 1H)。 HPLC RT = 7.16 min (方法C)。 LCMS [M + H]⁺ = 377.2</p>	实施例3
11	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-甲氧基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮 (外消旋物)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (br. s., 1H) 8.12 (s, 1H) 7.86 - 8.01 (m, 2H) 6.99 (t, J=7.95 Hz, 1H) 6.26 - 6.35 (m, 2H) 6.17 (d, J=8.56 Hz, 1H) 5.93 (d, J=7.58 Hz, 1H) 5.48 (s, 2H) 4.45 (q, J=8.40 Hz, 1H) 4.06 (t, J=10.27 Hz, 1H) 3.63 - 3.83 (m, 4H) 2.54 - 2.61 (m, 1H) 1.79 - 1.95 (m, 1H)。 HPLC RT = 1.59 min (方法A)。 LCMS [M + H]⁺ = 378.1</p>	实施例3

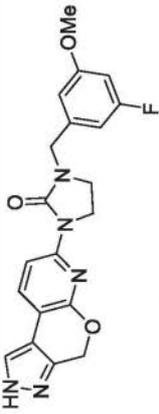
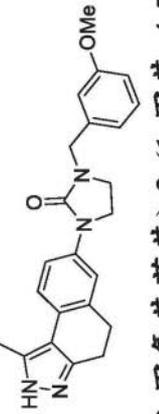
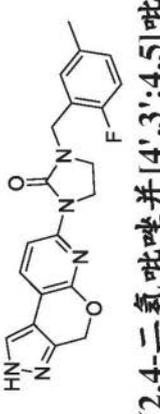
[0484]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
12	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮 (外消旋物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.00 (br. s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.85 - 7.98 (m, 2H) 6.29 (d, J=7.58 Hz, 1H) 6.08 - 6.16 (m, 2H) 5.99 (d, J=10.76 Hz, 1H) 5.47 (s, 2H) 4.44 - 4.54 (m, 1H) 4.00 - 4.12 (m, 1H) 3.64 - 3.81 (m, 4H) 2.54 - 2.61 (m, 1H) 1.78 - 1.92 (m, 1H)。 HPLC RT = 1.71 min (方法A)。 LCMS [M + H] ⁺ = 3.6.1	实施例3
13	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮 (外消旋物)</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 - 6.42 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.47 (dd, J=10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.06 (dq, J=12.4, 9.7 Hz, 1H)。 HPLC RT = 7.18 min (方法C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 377.2	实施例3
14	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-c]吡唑-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 3H), 6.95 - 6.78 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (dd, J=9.1, 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H)。 HPLC RT = 7.36 min (方法C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 377.1	实施例2

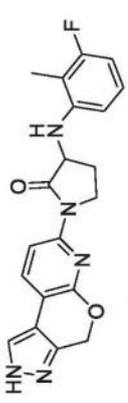
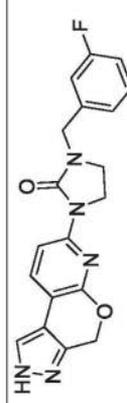
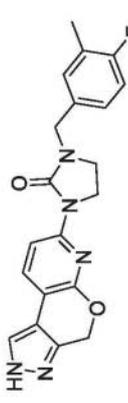
[0485]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
15	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.92 (bs, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.78 - 7.88 (m, 2H) 7.25 - 7.33 (m, 1H) 6.83 - 6.91 (m, 3H) 5.43 (s, 2H) 4.37 (s, 2H) 3.84 - 3.94 (m, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.09 - 3.20 (m, 2H)。 HPLC RT = 1.58 min (方法A)。 LCMS [M + H] ⁺ = 378.0	实施例2
16	 <p>1'-(4,5-二氢-2H-苯并[e]咪唑-7-基)螺[咪唑啉-2,3'-吡咯烷]-2'-酮 (手性)</p>	¹ H NMR (500MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.90 - 6.70 (m, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 2.46 - 2.26 (m, 2H)。 HPLC RT = 6.16 min (方法 C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 357.1.	实施例1
17	 <p>1-(2,4-二氢色烯并[3,4-<i>c</i>]吡唑-7-基)-3-((3-甲氧基苄基)氨基)吡咯烷-2-酮 (手性)</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.51 - 6.35 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> =10.1, 8.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 1H)。 HPLC RT = 7.15 min (方法 C)。 LCMS [M + H] ⁺ = 377.2.	实施例3

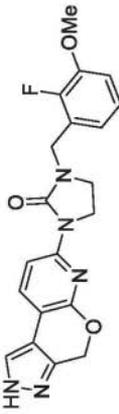
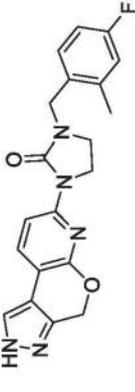
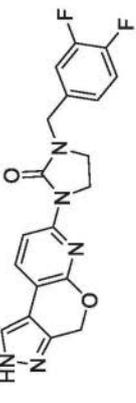
[0486]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
18	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4,3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.92 (br. s., 1H) 8.06 (s, 1H) 7.78 - 7.88 (m, 2H) 6.67 - 6.80 (m, 3H) 5.43 (s, 2H) 4.37 (s, 2H) 3.91 (t, <i>J</i> =8.07 Hz, 2H) 3.77 (s, 3H) 3.34 - 3.40 (m, 2H). HPLC RT = 1.68 min (方法 A). LCMS [M + H] ⁺ = 366.1	实施例2
19	 <p>1-(3-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡咯[7-基]咪唑烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 6.95 - 6.76 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> =9.0, 7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (dd, <i>J</i> =9.1, 7.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). HPLC RT = 6.08 min (方法 C). LCMS [M + H] ⁺ = 389.1	实施例2
20	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4,3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(2-氟-5-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13.24 (bs, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 8.03 - 8.19 (m, 4H), 7.75 - 7.91 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.12 (s, 5H), 3.64 (bs, 2H). HPLC RT = 1.58 min (方法 A). LCMS [M + H] ⁺ = 380.2	实施例2

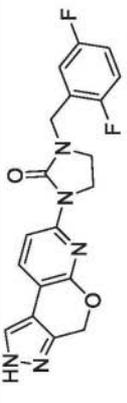
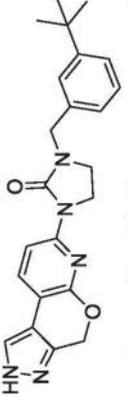
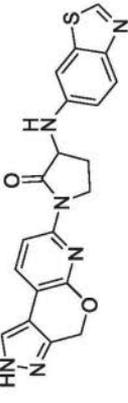
[0488]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
24	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-氟-2-甲基苯基)氨基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13.00 (br. s., 1H) 8.12 (s, 1H) 7.86 - 8.02 (m, 2H) 7.00 (q, <i>J</i>=7.66 Hz, 1H) 6.56 (d, <i>J</i>=8.07 Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 6.42 (t, <i>J</i>=8.93 Hz, 1H) 5.47 (s, 2H) 5.37 (d, <i>J</i>=8.07 Hz, 1H) 4.53 - 4.62 (m, 1H) 4.07 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1H) 3.71 - 3.81 (m, 1H) 2.55 - 2.60 (m, 1H) 1.96 - 2.04 (m, 4H)。 HPLC RT = 1.88 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 380.1</p>	实施例3
25	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.93 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H)。 HPLC RT = 1-40 min (方法 B)。 LCMS [M + H]⁺ = 366.2</p>	实施例2
26	 <p>1-(2,4-二氢吡唑并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(4-氟-3-甲基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.93 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 - 7.68 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i>=9.0, 7.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.23 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 3H)。 HPLC RT = 1.58 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 380.2</p>	实施例2

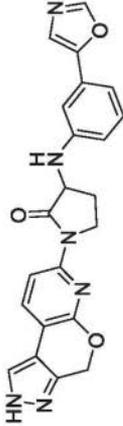
[0489]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
27	 <p>1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.92 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (dd, <i>J</i>=9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H)。 HPLC RT = 1.38 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 366.2</p>	实施例2
28	 <p>1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13.26 (bs, 1H), 8.27 - 8.38 (m, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 2H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 5.63 - 5.76 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.08 - 4.21 (m, 2H), 3.58 (d, <i>J</i>=8.31 Hz, 2H), 2.47 (d, <i>J</i>=1.96 Hz, 3H)。 HPLC RT = 1.56 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 380.2</p>	实施例2
29	 <p>1-(3,4-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.93 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H)。 HPLC RT = 1.48 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 384.2</p>	实施例2

[0490]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
30	 <p>1-(2,5-二氟苄基)-3-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.93 (bs, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.34 - 7.11 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i>=9.0, 7.1 Hz, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H)。 HPLC RT = 1.45 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 384.2</p>	实施例2
31	 <p>1-(3-(叔丁基)苄基)-3-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮</p>	<p>HPLC RT = 1.36 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 406.2</p>	实施例2
32	 <p>3-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)咪唑烷-2-酮 (外消旋物)</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13.00 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i>=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.09 (t, <i>J</i>=9.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.61 (d, <i>J</i>=7.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H)。 HPLC RT = 1.18 min (方法 A)。 LCMS [M + H]⁺ = 405.2</p>	实施例3

[0492]

实施例编号	结构 & 名称	分析数据	合成方法
35	 <p>1-(2,4-二氢吡啶并[4',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-((3-(苄基)氨基)丙烷-2-酮基)苯基)氧基)吡咯烷-2-酮 (外消旋物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13.00 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 1.76 Hz, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.03, 2.01 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.53 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.57 (dt, <i>J</i> = 9.91, 7.84 Hz, 1H), 4.03 - 4.12 (m, 1H), 3.73 - 3.84 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H). HPLC RT = 1.36 min (方法 A). LCMS [M + H] ⁺ = 415.2	实施例 3