



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103534249 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 22

(21) 申请号 201280020905. 4

(22) 申请日 2012. 04. 27

(30) 优先权数据

1107223. 8 2011. 04. 29 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/057785 2012. 04. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/146724 EN 2012. 11. 01

(71) 申请人 阿玛克姆股份有限公司

地址 比利时迪彭贝克

(72) 发明人 D·雷森 O·戴非尔特 S·波兰德

J·阿兰 A·P·J·布兰

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 唐伟杰

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

C07D 451/04 (2006. 01)

A61K 31/4725 (2006. 01)

A61K 31/439 (2006. 01)

A61K 31/4468 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

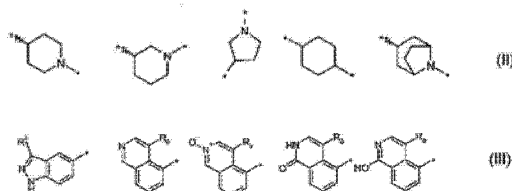
权利要求书11页 说明书64页 附图1页

(54) 发明名称

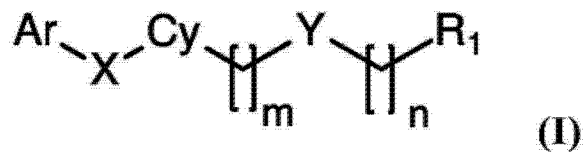
新的 ROCK 抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新激酶抑制剂, 其中 X 是氧、-NH- 或直连键; Y 是 -NH- 或直连键; n 是 0-4 的整数; m 是 0-4 的整数; Cy 代表由饱和 (多) 环组成的二价基团, 包括稠合的、双环的、螺环的或桥连的碳环和杂环; 特别是选自: 式 (II), Ar 选自: 式 (III), R² 是氢或甲基; R⁸ 是氢、甲基、卤素或炔基; R¹ 是芳基或杂芳基, 更具体而言是 ROCK 抑制剂, 包含这类抑制剂的组合物, 特别是药物, 以及所述抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。具体而言, 本发明涉及新 ROCK 抑制剂, 包含这类抑制剂的组合物, 特别是药物, 以及所述抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。另外, 本发明涉及治疗方法和所述化合物在药物制备中的用途, 所述药物应用于许多治疗适应症, 包括性功能障碍、炎症疾病、眼疾病和呼吸性疾病。



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



其中

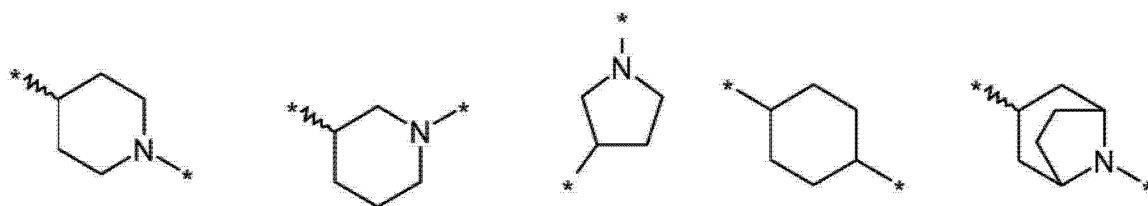
X 是氧、-NH- 或直连键；

Y 是 -NH- 或直连键；

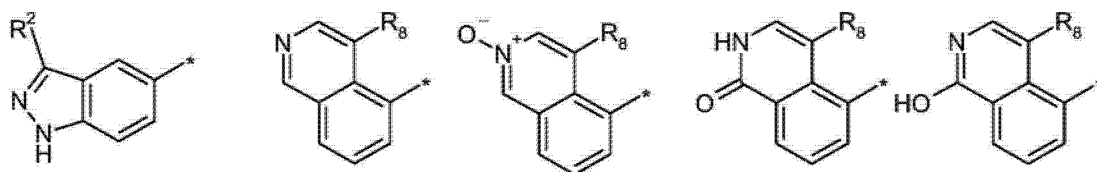
n 是 0-4 的整数；

m 是 0-4 的整数；

Cy 代表由饱和（多）环组成的二价基团，包括稠合的、双环的、螺环的或桥连的碳环和杂环；特别是选自：



Ar 选自：



R² 是氢或甲基；

R⁸ 是氢、甲基、卤素或炔基；

R¹ 是任选地被卤代或 C₁₋₆ 烷基取代的芳基或杂芳基；其中所述芳基或杂芳基被取代基取代，所述取代基选自：

● -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹；

● -(CH₂)_p-C(=O)-NR³R⁴；

● -(CH₂)_p-C(=O)-SR²²；

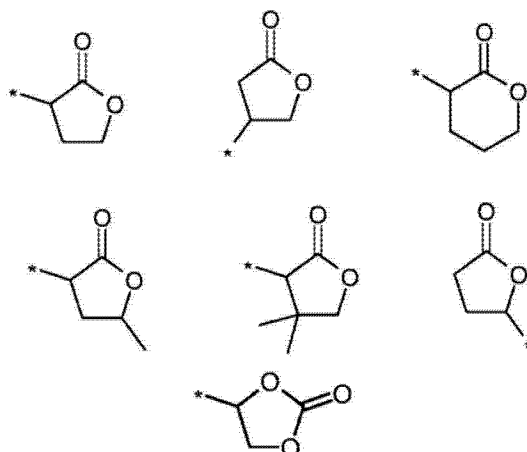
● Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、或 -S-Het¹；和

● -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基；其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自：-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；

其中

p 是 0-3 的整数

Het¹ 选自：



R^{21} 选自：任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、任选地被取代的 C_{1-20} 烯基、任选地被取代的 C_{1-20} 炔基、任选地被取代的 C_{3-15} 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基；

R^{22} 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 选自：Het¹、 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基和 -O- C_{2-6} 烷基；

其中所述芳基、杂芳基、-O- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基或 -S- C_{2-6} 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；和

R^4 选自：氢或 C_{1-6} 烷基；或者

R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环，所述取代基选自： C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：芳基、杂芳基、 $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基和 -O- C_{2-6} 烷基；

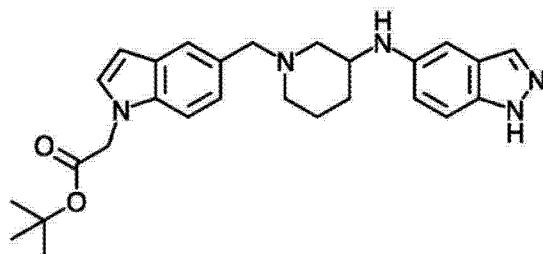
其中所述 -O- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基或 -S- C_{2-6} 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；

前提条件是，

- R^1 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基；

- 如果 R^1 是苯基，那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代；且

- 所述式 I 的化合物不是



2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是氧或 NH；特别是 NH。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中

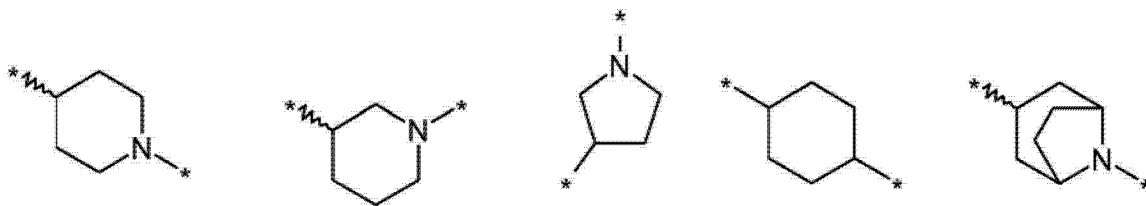
X 是氧、-NH- 或直连键；特别是氧或 -NH-；更特别是 -NH-；

Y 是 -NH- 或直连键；

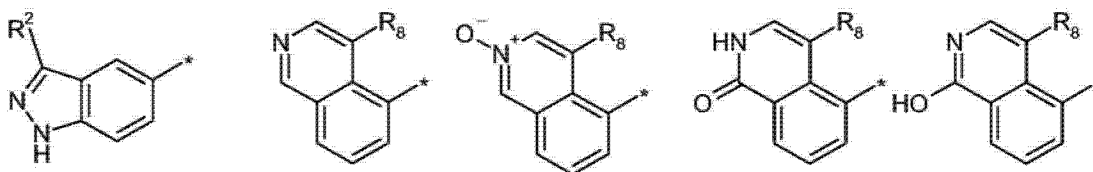
n 是 0-4 的整数；

m 是 0-4 的整数；

Cy 选自：



Ar 选自：



R² 是氢或甲基；特别是氢；

R⁸ 是氢、甲基、卤素或炔基；特别是氢或甲基；更特别是氢；

R¹ 是任选地被卤代或 C₁₋₆ 烷基取代的芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基被取代基取代，所述取代基选自：

● -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹；

● -(CH₂)_p-C(=O)-NR³R⁴；

● -(CH₂)_p-C(=O)-SR²²；

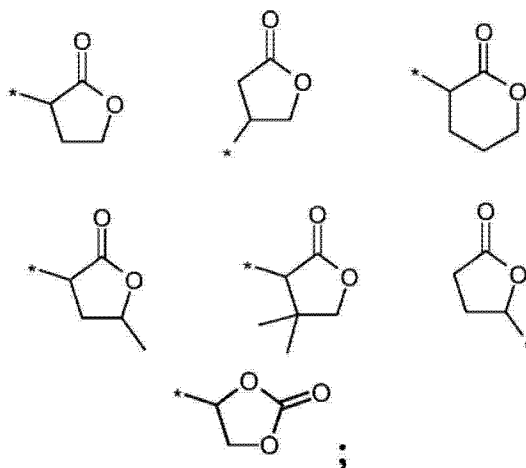
● Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 或 -S-Het¹；和

● -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基；其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自：-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；

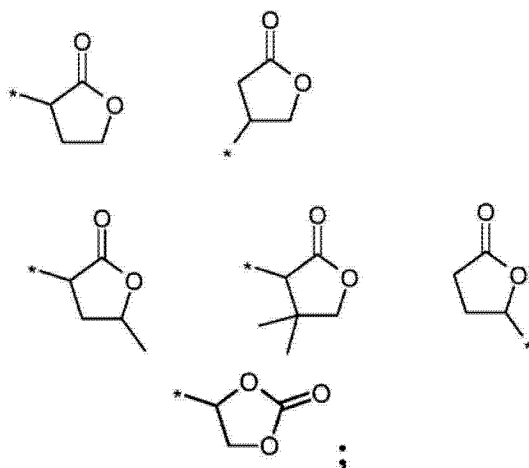
其中

p 是 0-3 的整数

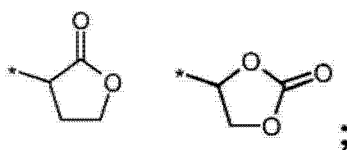
Het¹ 选自：



具体地，Het¹ 选自：



更具体地, Het¹ 选自:



R²¹ 选自: 任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烯基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 炔基、任选地被取代的 C₃₋₁₅ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基; 具体地, R²¹ 选自任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基和任选地被取代的芳基; 更具体地选自芳基和任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基;

R²² 是任选地被取代的 C₁₋₆ 烷基; 具体地, R²² 是 C₁₋₆ 烷基;

R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: 芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基和 -O-C₂₋₆ 烷基;

其中所述芳基、杂芳基、-O-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基或 -S-C₂₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹;

具体地, R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹ 和 -S-Het¹;

更具体地, R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基或芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基或芳基被 1、2 或 3 个, 优选 1 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹ 和 -S-Het¹;

且

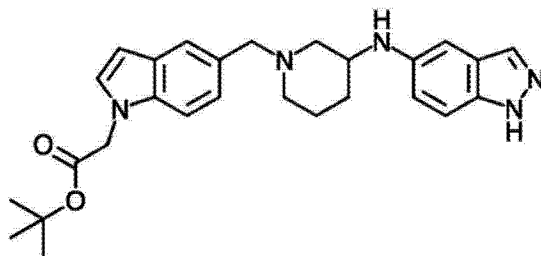
R⁴ 选自: 氢或 C₁₋₆ 烷基; 特别是氢; 或者

R³ 和 R⁴ 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环, 所述取代基选自: C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: 芳基、杂芳基、-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基和 -O-C₂₋₆ 烷基;

其中所述 -O-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基或 -S-C₂₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹;

前提条件是,

- R¹ 不可选自被 -O-CH₂-C(=O)-OR²¹ 取代的芳基或杂芳基；
- 如果 R¹ 是苯基,那么所述苯基不可在对位被 -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹ 取代；且
- 所述式 I 的化合物不是



4. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的化合物,其中

R¹ 是芳基或杂芳基；特别是芳基或除了咪唑基以外的任意杂芳基；更特别是苯基、吡咯基或噻吩基,其被选自下述的取代基取代：

- -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹；
- -(CH₂)_p-C(=O)-NR³R⁴；
- -(CH₂)_p-C(=O)-SR²²；
- Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 或 -S-Het¹；和
- -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基；其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自：-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹。

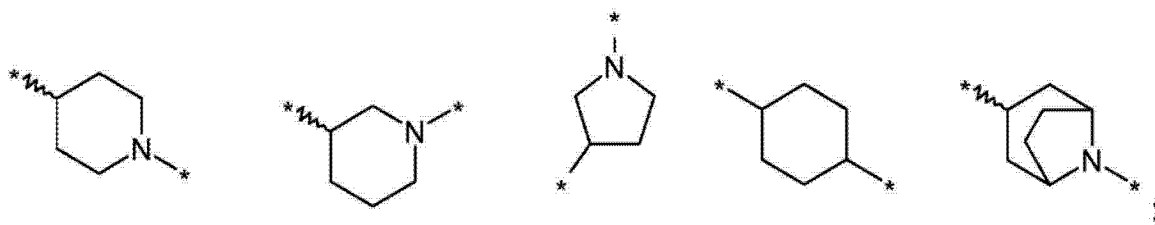
5. 根据权利要求 1-4 中的任一项所述的化合物,其中

R¹ 是芳基或杂芳基；更特别是苯基、吡咯基或噻吩基,其被选自下述的取代基取代：

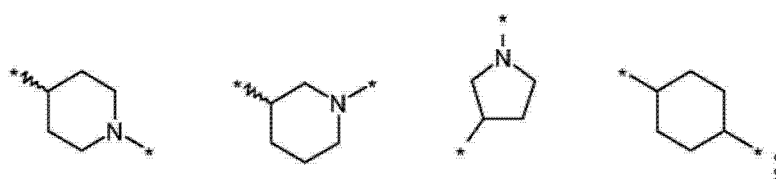
- -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹
- -(CH₂)_p-C(=O)-NR³R⁴
- -(CH₂)_p-C(=O)-SR²²
- -O-C₁₋₆ 烷基；-NH-C₁₋₆ 烷基；-S-C₁₋₆ 烷基；-C₁₋₆ 烷基；其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基；-NH-C₁₋₆ 烷基；-S-C₁₋₆ 烷基；或 -C₁₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自：-C(=O)-OR²¹；-C(=O)-NR³R⁴；Het¹；-O-Het¹；-NH-Het¹ 和 -S-Het¹。

6. 根据权利要求 1-5 中的任一项所述的化合物,其中

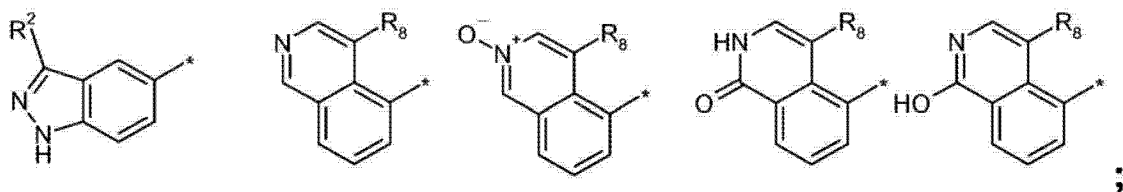
Cy 代表二价基团,其选自：



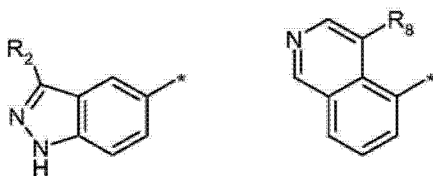
具体地选自：



Ar 选自：



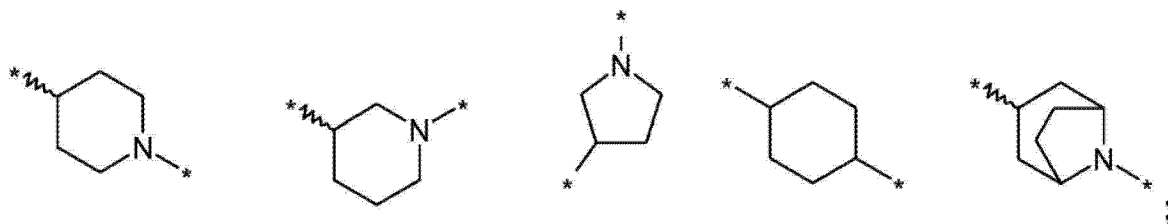
具体地选自：



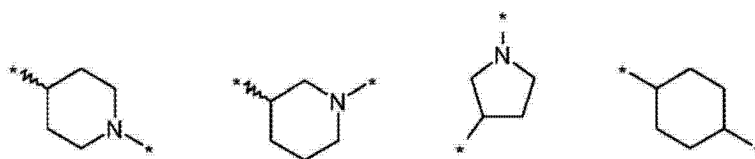
7. 根据权利要求 1-6 中的任一项所述的化合物,其中下述限制中的一个或多个适用：

- X 是氧、-NH- 或直连键；特别是氧或 -NH-；更特别是 -NH-；
- Y 是 -NH- 或直连键；特别是 -NH-；
- n 是 0-4 的整数；特别是 0 或 1；
- m 是 0-4 的整数；特别是 0 或 1；
- Cy 代表由饱和（多）环组成的二价基团,包括稠合的、双环的、螺环的或桥连的碳环和杂环；

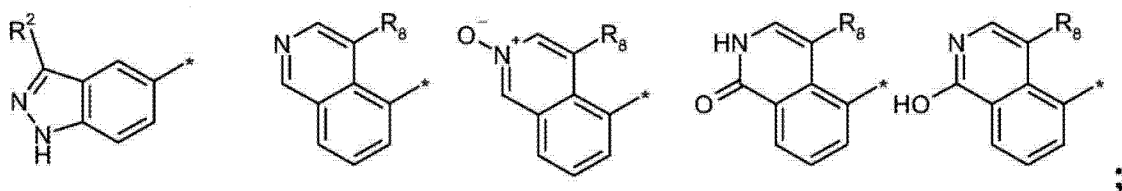
● Cy 选自：



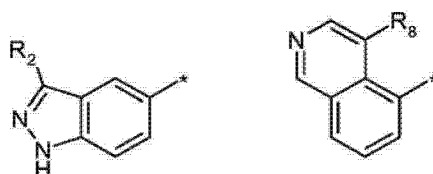
具体地选自：



● Ar 选自：



具体地选自：



● R^2 是氢或甲基 ; 特别是氢 ;

● R^8 是氢、甲基、卤素或炔基 ; 特别是氢或甲基 ; 更特别是氢 ;

● R^1 是任选地被卤代或 C_{1-6} 烷基取代的芳基或杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基被取代基取代, 所述取代基选自 :

● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;

● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$; 和

● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自 : $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

具体地, 取代基选自 :

● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$; 和

● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自 : $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$; 特别是被 $-C(=O)-NR^3R^4$ 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基 ;

● R^1 是芳基或杂芳基 ; 特别是芳基、吡咯基或噻吩基 ; 更特别是苯基、吡咯基或噻吩基, 其被选自下述的取代基取代 :

● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;

● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$; 和

● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自 : $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

具体地, 取代基选自 :

● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

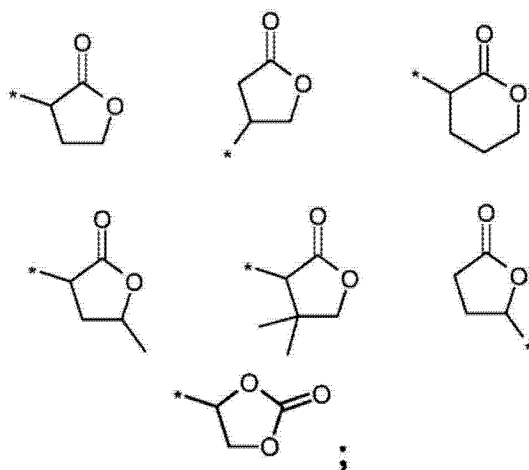
● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$; 和

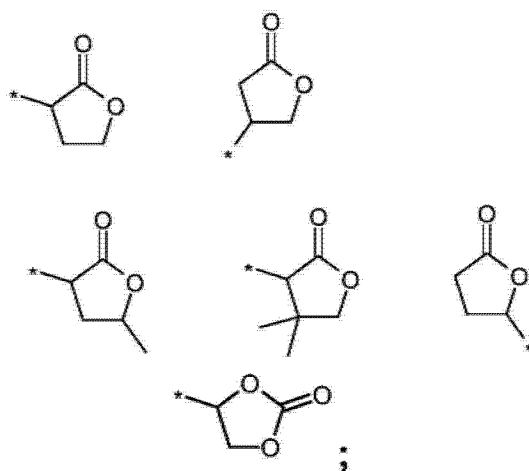
● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自 : $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$; 特别是被 $-C(=O)-NR^3R^4$ 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基 ;

● p 是 0-3 的整数 ; 特别是 0 或 1 ;

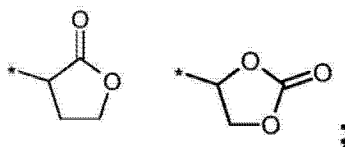
● Het^1 选自 :



具体地, Het¹ 选自:



更具体地, Het¹ 选自:



● R²¹ 选自: 任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烯基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 炔基、任选地被取代的 C₃₋₁₅ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基; 具体地选自任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基和任选地被取代的芳基; 更具体地选自芳基和任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基;

● R²¹ 选自 C₁₋₂₀ 烷基或芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基或芳基任选地被一个或多个选自下述组的基团取代: 卤代、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和烷氧基; 更具体地任选地被一个选自下述组的基团取代: 环烷基、芳基、羟基、烷氧基和杂环基;

● R²¹ 选自芳基和 C₁₋₂₀ 烷基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基任选地被下述基团取代: 卤代、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或烷氧基; 更具体地被环烷基、苯基、羟基、烷氧基和杂环基取代;

● R²² 是任选地被取代的 C₁₋₆ 烷基; 特别是 C₁₋₆ 烷基;

● R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: 芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH

$-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{2-6}$ 烷基和 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基；

其中所述芳基、杂芳基、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{2-6}$ 烷基或 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

具体地， R^3 选自： Het^1 、 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自： $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

更具体地， R^3 选自： Het^1 、 C_{1-20} 烷基或芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基或芳基被 1、2 或 3 个，优选 1 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自： $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

甚至更具体地， R^3 选自： Het^1 、 C_{1-20} 烷基或苯基；其中所述 C_{1-20} 烷基或苯基被 1、2 或 3 个，优选 1 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自： $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

● R^4 选自：氢或 C_{1-6} 烷基；特别是氢；

● R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环，所述取代基选自： C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：芳基、杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{2-6}$ 烷基和 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基；

其中所述 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{2-6}$ 烷基或 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

● R^3 和 R^4 不可以与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

● R^1 不可选自被 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 取代的芳基或杂芳基；

● R^1 不可选自吡啶基；

● 如果 R^1 是苯基，那么所述苯基不可在对位被 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 取代；

● 如果 R^1 是苯基，那么所述苯基在间位被取代；具体地，所述苯基在间位被选自下述组的取代基取代：

● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ ；

● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$ ；

● Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 或 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；和

● $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；其中所述 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ；

具体地，取代基选自：

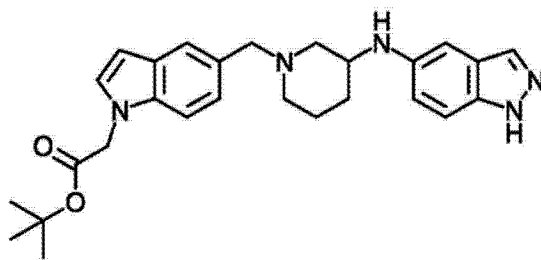
● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ ；

● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$ ；和

● $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；其中所述 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$ ，特别是被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

● 所述式 I 的化合物不是



8. 权利要求 1-7 中任一项定义的化合物, 用作人药或兽药。

9. 组合物, 其包含在权利要求 1-7 中的任一项中定义的化合物, 用作人药或兽药。

10. 用于预防和 / 或治疗至少一种疾病或障碍的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 在所述疾病或障碍中涉及 ROCK, 诸如与平滑肌细胞功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、过度的血管生成、高反应性、屏障功能障碍、神经变性和重塑有关的疾病。

11. 用于预防和 / 或治疗至少一种疾病或障碍的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述疾病或障碍选自: 眼疾病; 呼吸道疾病; 喉、鼻和耳疾病; 肠疾病; 皮肤疾病、心血管疾病和血管疾病; 炎性疾病; 神经系统疾病; 增生性疾病; 肾疾病; 性功能障碍; 骨疾病; 良性前列腺增生; 移植排斥; 痉挛; 慢性阻塞性膀胱疾病; 和变态反应。

12. 用于预防和 / 或治疗眼疾病的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述眼疾病选自: 视网膜病变、视神经病、青光眼、炎症性眼疾病和退行性视网膜疾病, 诸如黄斑变性和色素性视网膜炎; 优选青光眼。

13. 用于预防和 / 或治疗呼吸道疾病的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述呼吸道疾病选自: 肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、支气管炎鼻炎和呼吸窘迫综合征; 优选哮喘或 COPD。

14. 用于预防和 / 或治疗喉、鼻和耳疾病的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述喉、鼻和耳疾病选自: 窦问题、听力问题、牙痛、扁桃体炎、溃疡和鼻炎。

15. 用于预防和 / 或治疗皮肤疾病的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述皮肤疾病选自: 角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层增厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡形成。

16. 用于预防和 / 或治疗肠疾病的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述肠疾病选自: 炎性肠病 (IBD)、结肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎和克罗恩氏病。

17. 用于预防和 / 或治疗性功能障碍和 / 或用于治疗与使用某些药物诸如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物的治疗有关的性功能障碍的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物, 所述性功能障碍选自: 勃起功能障碍、性腺功能减退症、膀胱疾病、高血压、肺性高血压或盆腔手术。

18. 用于预防和 / 或治疗至少一种疾病或障碍的方法, 所述疾病或障碍选自: 眼疾病; 呼吸道疾病; 喉、鼻和耳疾病; 肠疾病; 皮肤疾病; 心血管疾病和血管疾病; 炎性疾病; 神经

学疾病和中枢神经系统疾病 ;增生性疾病 ;肾疾病 ;性功能障碍 ;骨疾病 ;良性前列腺增生 ;移植排斥 ;痉挛 ;慢性阻塞性膀胱疾病 ;和变态反应 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

19. 用于预防和 / 或治疗眼疾病的方法,所述眼疾病选自 :视网膜病变、视神经病、青光眼、炎症性眼疾病和退行性视网膜疾病,诸如黄斑变性和色素性视网膜炎 ;优选青光眼 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

20. 用于预防和 / 或治疗呼吸道疾病的方法,所述呼吸道疾病选自 :肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、支气管炎鼻炎和呼吸窘迫综合征 ;优选哮喘或 COPD ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

21. 用于预防和 / 或治疗喉、鼻和耳疾病的方法,所述喉、鼻和耳疾病选自 :窦问题、听力问题、牙痛、扁桃体炎、溃疡和鼻炎 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

22. 用于预防和 / 或治疗皮肤疾病的方法,所述皮肤疾病选自 :角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层增厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡形成 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

23. 用于预防和 / 或治疗肠疾病的方法,所述肠疾病选自 :炎性肠病 (IBD)、结肠炎、胃炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎和克罗恩氏病 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

24. 用于预防和 / 或治疗性功能障碍和 / 或用于治疗与使用某些药物诸如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物的治疗有关的性功能障碍的方法,所述性功能障碍选自 :勃起功能障碍、性腺功能减退症、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中定义的化合物或权利要求 9 定义的组合物。

新的 ROCK 抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及新激酶抑制剂,更具体而言是 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及所述抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。具体而言,本发明涉及新 ROCK 抑制剂,包含这类抑制剂的组合物,特别是药物,以及所述抑制剂在治疗和预防疾病方面的用途。

背景技术

[0002] 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 ROCK 在人体内由两种同种型 ROCK I 及 ROCK II 组成。ROCK I 在 18 号染色体编码,而 ROCK II (也称为 Rho- 激酶) 则位于 12 号染色体。两者均具有接近 160kDa 的分子量。它们具有 65% 的总同源性,在它们的激酶结构域具有 95% 的同源性。尽管它们的序列很相似,但组织分布却各有不同。ROCK I 最高水平的表达可从心脏、肺和骨骼组织观察到,而 ROCK II 则主要在大脑表达。最近的数据显示这两种同种型有部分的功能冗余性,ROCK I 更多地牵涉免疫学事件,而 ROCK II 则牵涉平滑肌功能。术语 ROCK 表示 ROCKI (ROK- β 、p160ROCK 或 Rho- 激酶 β) 和 ROCK II (ROCK- α 或 Rho- 激酶 α)。

[0003] ROCK 活性已被证明由 GTPase RhoA 增强,所述 GTPase RhoA 是 Rho (Ras 同源物) GTP 结合蛋白的一个成员。活性型 GTP 结合态的 RhoA 与位于自抑制羧基末端环的 ROCK 的 Rho- 结合域 (RBD) 相互作用。在结合后,ROCK 负性调节结构域及激酶结构域之间的相互作用被破坏。这个过程使得激酶获取完全处于活性状态的开放构象。该开放构象也由脂质活化剂(例如花生四烯酸)与激酶羧基末端结构域的 PH 结构域的结合所致。也描述了细胞凋亡过程中的另一个激活机制,并涉及经胱天蛋白酶 -3 和 -2 (或粒酶 B) 分别对 ROCK I 及 II 进行的羧基端裂解。

[0004] ROCK 在各种细胞功能中起到重要作用,例如平滑肌收缩、肌动蛋白细胞骨架组构、血小板活化、肌球蛋白磷酸酶细胞粘附的下调、主动脉平滑肌细胞的迁移、增生、存活及凝血酶诱导反应、心肌细胞肥大、支气管平滑肌收缩、平滑肌收缩及非肌肉细胞骨架重组、容量调控阴离子通道的激活、神经突回缩、伤口愈合、细胞转化和基因表达。ROCK 也在涉及自身免疫和炎症方面的许多信号途径中发挥作用。ROCK 已被证明在 NF- κ B 的激活方面发挥作用,该 NF- κ B 是一种导致 TNF 和其它炎性细胞因子产生的关键分子。据报告,ROCK 抑制剂能对抗脂多糖 (LPS) 刺激的 THP-1 巨噬细胞中 TNF- α 和 IL-6 因子的产生。因此,ROCK 抑制剂提供了有益的疗法来治疗自身免疫性疾病、炎性疾病及氧化性应激。

[0005] ROCK 也在牵涉血管生成的众多关键性细胞过程中起重要作用。这些过程包括张力纤维形成、内皮细胞 (EC) 极性、EC 粘附、EC 运动性、胞质分裂和细胞凋亡。以前的研究已经表明,Rho- 信号传递是血管内皮生长因子 (VEGF) 依赖性的体外毛细管形成和体内血管生成所必需的。这提示,Rho/ROCK 抑制可能是治疗血管生成相关的障碍(诸如角膜或年龄相关的黄斑变性的新生血管形成)的新途径。

[0006] 综上所述,ROCK 是平滑肌细胞功能的主要调控点,并且是各种炎性细胞的炎症过程以及许多患病器官的纤维化和重塑过程的关键信号传递组分。此外,ROCK 已经牵连到各

种疾病和障碍,包括:眼疾病;呼吸道疾病;心血管疾病和血管疾病;炎性疾病;神经学疾病和中枢神经系统疾病;增生性疾病;肾疾病;性功能障碍;血液疾病;骨疾病;糖尿病;良性前列腺增生、移植排斥、肝病、系统性红斑狼疮、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病、早产、感染、变态反应、肥胖、胰腺疾病和 AIDS。

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

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

[0009] 青光眼是一种神经变性疾病,它是不可逆失明的第二大重要原因。该疾病的特征在于升高的眼内压(IOP)和进行性视网膜神经节细胞凋亡,从而导致不可逆的视野丧失。该疾病的当前治疗针对 IOP 的降低,所述 IOP 是青光眼的主要的、但并非唯一的危险因素。由于当前治疗只能控制且无法根治该疾病,并进一步造成刺激性的、局部的和全身的副作用,因此需要改善的治疗法。此外,其它的正面影响,诸如 ROCK 抑制剂的抗炎和神经再生成分,是高度优选的。参考 ROCK 抑制剂(诸如 Y-27632)会造成细胞形态的改变及减少培养的人 TM 细胞的张力纤维、粘着斑和 MLC 磷酸化;它们舒张体外培养的人小梁网状组织、舒张体外的人类 Schlemm 管道内皮细胞,当局部应用到动物身上将能显著增加小梁流出,从而导致眼内压的大幅下降。

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

[0011] 年龄相关的黄斑变性(AMD)是老年群体的视力丧失的主要原因。由于脉络膜新生血管形成(CNV)、黄斑水肿和光感受器细胞死亡,湿型或新生血管型 AMD 会导致快速的破坏性的视力丧失。现在,抗-血管内皮生长因子(VEGF)疗法构成湿型 AMD 中的活动性 CNV 的第一线疗法。VEGF 会促进血管生成和血管渗透性,并在 CNV 形成中起重要作用。已经开发了目的在于阻断 VEGF 或它的受体的不同药物。除了新生血管形成以外,AMD 的发病机制也包括炎症和瘢痕形成。一项新近的临床前研究表明,抗-VEGF 治疗限于血管生成的减少,且可以甚至导致炎症和瘢痕形成。另一个主要担忧是,抗-VEGF 可以导致重大的全身性副作用(由于血管的消退)和神经变性、以及局部的副作用。所以,需要替代性治疗方式。以前的研究已经表明,Y-27632 对 ROCK1 和 ROCK2 的药理学抑制会强烈地破坏血管生成,并且 ROCK-抑制会减少炎症和瘢痕形成。因此,ROCK-抑制剂可能是用于治疗湿型 AMD 的抗-VEGF 疗法的有吸引力的和改进的替代疗法。

[0012] 慢性阻塞性肺病(COPD)是一组以不可逆性呼吸道受限为特征性疾病,其与异常炎性反应、支气管收缩、以及肺组织的重塑和损害有关。它是世界上死亡的主要原因之一,患病率正稳步地增加。由于目前的疗法是不充分的,迫切需要新的治疗方法。由于糖皮质激素具有有限的作用或根本没有作用,当前的治疗主要基于支气管扩张剂。ROCK 抑制剂可以

提供 COPD 的新治疗策略。参考 ROCK 抑制剂(诸如 Y-27632)能舒张分离的人支气管制备物,抑制麻醉动物的呼吸道阻力增加,加强体外和体内的 β -激动剂的舒张作用,并在吸入后带来迅速的支气管扩张。此外,ROCK 抑制剂能阻断 H_2O_2 诱导的气管平滑肌收缩(氧化性应激的临床标记)。与呼吸道炎症相关的是,ROCK 抑制剂能对抗消炎药介导的跨内皮细胞通透性的增强、保持血管内皮的屏障完整性、抑制体内卵清蛋白攻击后的嗜酸性粒细胞的流入、防止肺水肿的形成及中性粒细胞迁移、抑制过敏小鼠呼吸道内对乙酰甲胆碱和 5-羟色胺的 HR 及阻断 LPS 诱导的 TNF 释放。至于呼吸道纤维化和重塑方面,ROCK 抑制剂能阻断呼吸道平滑肌细胞诱导的迁移。ROCK 对于呼吸道重塑作用的体外证据可见于人类的肺癌细胞系、小牛的气管平滑肌细胞和人类呼吸道平滑肌。ROCK 对于纤维化作用的体内证据一般产生于小鼠中(其中 ROCK 的部分缺失引起衰减的心肌纤维化)。Y-27632 对于心肌梗塞以及法舒地尔对于慢性高血压大鼠模型的充血性心脏衰竭的心肌纤维化衰减为 ROCK 对于重塑的重要性带来另外的适应症。最后,ROCK 抑制剂增加平滑肌细胞的凋亡细胞损失。

[0013] 目前有几种已知的 ROCK 抑制剂类型。当前的重点是肿瘤和心血管疾病的应用。到现在为止,ROCK 抑制剂的杰出治疗潜力只限于有限的范围内。其原因在于 ROCK 是这样一种有效和广泛的生化调节剂,ROCK 的全身性抑制作用能带来强大的生物效应,但也被视为是大多数疾病治疗的副作用的事实。实际上,ROCK 抑制剂用强抗炎成分治疗疾病的医疗用途受到 ROCK 在调节平滑肌细胞收缩的强直阶段(tonic phase)时关键作用的阻碍。全身性可得到的 ROCK 抑制剂会诱发血压明显下降。因此,我们对不同性质的 ROCK 抑制剂有极高的需求。

[0014] 为了通过调节平滑肌功能和 / 或炎症过程和 / 或重塑展开疾病的针对性具体治疗,我们高度期望 ROCK 抑制剂能靶向目标器官,以避免显著量的药物进入其它器官。因此,局部应用或外用是所期望的。通常情况下,局部应用的药物已经用于治疗呼吸道、眼睛、性功能障碍和皮肤疾患。此外,局部注射 / 渗入到病变组织进一步扩大局部应用的 ROCK 抑制剂的潜在医疗用途。若特定的条件得到满足,这些局部应用能允许高浓度的药物达到目标组织。此外,将 ROCK 抑制剂并入到植入物和支架能进一步扩大局部治疗心血管疾病的医疗应用,这些疾病例如动脉粥样硬化、冠心病及心脏衰竭。

[0015] 尽管直接的局部应用在医疗实践中是被优先考虑的,但进入体循环的药物水平却仍令人关注。例如,通过吸入方式局部递送来治疗呼吸道疾病将构成全身性暴露的风险,这是因为通过肺部会令大量药物进入胃肠道和 / 或全身吸收。至于局部递送的眼疾治疗,也因角膜低渗透性、低流体容量、高效引流及眼睑血管的存在导致大量药物进入胃肠道和 / 或体循环。而至于皮肤给药、局部注射和植入性医疗器械则有渗漏进体循环的严重危险。因此,除了局部应用外,化合物最好具有能避免显著全身性暴露的另外性质。

[0016] 软药(soft drug)是一旦进入体循环就被灭活的生物活性化合物。这种灭活涉及所述软药向可预期的代谢物的受控转化,所述代谢物表现出显著降低的功能活性,或者优选地,可忽略的功能活性。灭活可在肝脏中实现,但优选的灭活应出现于血液中。这些化合物一旦被局部应用到目标组织 / 器官后,将在局部发挥它们的预期作用。当它们从靶组织渗漏到体循环中时,它们将非常迅速地灭活。因此,选择的软药能在靶组织 / 器官中足够稳定以发挥所需的生物效应,但能在血液中迅速降解成无生物活性的化合物。因此,软药会减少功能活性药物化合物的全身性暴露。此外,非常优选的是,选择的软药能保留在其生物靶

标处。这个特性将限制每日应用的次数,并高度期望减少药物和代谢产物的总负载,此外也将显著地提高患者依从性。软药不应与前药(prodrug)混淆,所述前药发生向功能活性的代谢物的受控转化,且其目的通常是提供功能活性化合物的增加暴露。

[0017] 考虑到 ROCK 抑制剂的产生不希望副作用的高度可能性,应当理解,软药方案代表制备具有提高的性能的 ROCK 抑制剂的有吸引力途径;尤其是与减少的全身性暴露和因此更低的不希望的副作用的可能性有关的 ROCK 抑制剂。

[0018] 尽管软药代表抑制 ROCK 和治疗 ROCK- 相关的疾病或病症的有吸引力的方案,但是这样的化合物的设计和优化并非平常的。成功的软药必须保留强在靶(on-target)效能和功能效力。另外,成功的软药应当在预期的作用部位(例如眼或肺)表现出良好的稳定性,使得药理学上有关浓度的药物可以到达该预期的作用部位并维持延长的时间段(通常数小时)。此外,成功的软药应当在进入体循环后快速地降解,从而避免全身性暴露和与全身性暴露有关的不希望的副作用。最后,由软药的降解产生的分子应当表现出显著降低的、优选地可忽略的功能活性。结果是,成功地组合所有这些方面的分子的设计和优化代表重大的技术问题。综上所述,继续需要设计和开发用于治疗广范围的疾病状态的软 ROCK 抑制剂。

[0019] 本文所述化合物是软 ROCK 抑制剂,并解决了成功地组合强在靶和功能效力、在靶器官(例如,但不限于、眼或肺)中的良好稳定性和在血液中向可预测的、无功能活性物质(species)的快速转化的技术问题。本文描述的化合物及其药学上可接受的组合物可用于治疗或减轻与 ROCK 激活相关的各种障碍或病症的严重性。更具体地,本发明的化合物优选用于预防和/或治疗至少一种涉及 ROCK 的疾病或障碍,例如与平滑肌细胞的功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、血管生成过度、高反应性、屏障功能障碍(barrier dysfunction)、神经变性和重塑有关的疾病。例如,本发明的化合物可用于预防和/或治疗如下的疾病和障碍:

[0020] - 眼疾病或障碍:包括但不限于视网膜病变、视神经病、青光眼和退行性视网膜疾病诸如黄斑变性、增生性玻璃体视网膜病变、增生性糖尿病视网膜病变、色素性视网膜炎和炎症性眼疾病、青光眼过滤手术失败、干眼、变应性结膜炎、后囊浑浊化、角膜伤口愈合异常和眼睛疼痛。

[0021] - 呼吸道疾病;包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维性、慢性阻塞性肺病(COPD);支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征。

[0022] - 喉、鼻和耳疾病:包括但不限于鼻窦问题(sinus problem)、听力问题、牙痛、扁桃体炎、溃疡和鼻炎。

[0023] - 皮肤疾病:包括但不限于角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层增厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡。

[0024] - 肠道疾病:包括但不限于炎性肠病(IBD)、肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎及克罗恩病。

[0025] - 心脏血管和血管疾病:包括但不仅限于肺动脉高压和肺血管收缩。

[0026] - 炎症性疾病:包括但不仅限于接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0027] - 神经系统疾病：包括但不限于神经性疼痛。本发明化合物因此适用于预防各种神经系统疾病的神经变性和刺激神经再生。

[0028] - 增生性疾病：例如但不限于乳腺、结肠、肠、皮肤、头和颈、神经、子宫、肾、肺、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症；巨大淋巴结增生症；肉瘤；恶性细胞瘤(malignoma)和黑色素瘤。

[0029] - 肾疾病：包括但不限于肾纤维化或肾功能不全。

[0030] - 性功能障碍：意在包括因缺陷型血管活性反应造成的男性和女性性功能障碍。本发明的软 ROCK 抑制剂也可用于治疗由多种原因引起的性功能障碍。例如，在一个实施方案中，软 ROCK 抑制剂可用于治疗与性腺功能低下症相关的性功能障碍，更具体地说，该性腺功能低下症与雄激素水平的降低有关。在另一个实施方案中，软 ROCK 抑制剂可用于治疗与多种原因有关的性功能障碍，这包括但不限于膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术。此外，软 ROCK 抑制剂可用于治疗由使用某些药物引起的性功能障碍，例如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物。

[0031] - 骨疾病：包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎。

[0032] - 此外，本发明的化合物可用于预防和 / 或治疗，例如良性前列腺增生、移植排斥、痉挛、慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应等的疾病和障碍。

发明内容

[0033] 我们已经令人惊讶地发现，本文所描述的化合物可作为 ROCK 的抑制剂，具体而言是作为软 ROCK 抑制剂。与例如在 W02008/077057、W02010/065782、W02009/158587、US2009/0325959、US2009/325960、Iwakubo 等人 (Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 350-364&Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 1022-1033) 和 W02001/56988 中描述的现有技术已知的 ROCK 抑制剂相比，本发明的化合物的不同之处在于，当进入体循环中时，它们会非常迅速地转化成可预测的无功能活性的化合物，且仍然保留在靶器官中的良好稳定性。化合物灭活可以发生在肝脏中，但是优先通过血液酶在血流中直接实现，所述血液酶是例如羧酸酯水解酶 (EC3. 1. 1) 诸如胆碱酯酶、对氧磷酶 1 (PON1) 或表现出假酯酶活性的血浆蛋白诸如人血清白蛋白。本发明的化合物因此解决了成功地组合在靶效能 (对 ROCK 的抑制活性) 和功能效力，在靶器官中的良好稳定性和在血液中向可预测的无功能活性物质的快速转化的技术问题。所以，本发明的化合物可以通过在预期的作用部位 (例如眼或肺) 处抑制 ROCK 而实现期望的药理学作用，同时避免会产生副作用可能性的 ROCK 全身性抑制。

[0034] 羧酸酯水解酶 (EC3. 1. 1) 代表一大组参与将羧酸酯降解为醇和羧酸的酶。所以，表现出该催化活性的酶对于软激酶抑制剂的设计而言具有潜在利益。EC3. 1. 1 包括下述子类：EC3. 1. 1. 1 羧基酯酶、EC3. 1. 1. 2 芳基酯酶、EC3. 1. 1. 3 三酰基甘油酯酶、EC3. 1. 1. 4 磷脂酶 A2、EC3. 1. 1. 5 溶血磷脂酶、EC3. 1. 1. 6 乙酰基酯酶、EC3. 1. 1. 7 乙酰胆碱酯酶、EC3. 1. 1. 8 胆碱酯酶、EC3. 1. 1. 10 托品酯酶、EC3. 1. 1. 11 果胶酯酶、EC3. 1. 1. 13 固醇酯酶、EC3. 1. 1. 14 叶绿素酶、EC3. 1. 1. 15L- 阿拉伯糖酸内酯酶、EC3. 1. 1. 17 葡萄糖酸内酯酶、EC3. 1. 1. 19 尿内酯酶、EC3. 1. 1. 20 鞣酸酶、EC3. 1. 1. 21 视黄酰棕榈酸酯酶、EC3. 1. 1. 22 羟基丁酸二聚体水解酶、EC3. 1. 1. 23 酰基甘油酯酶、EC3. 1. 1. 243- 氧代己

二酸烯醇内酯酶、EC3.1.1.251, 4-内酯酶、EC3.1.1.26 半乳糖脂酶、EC3.1.1.274-吡哆醇内酯酶、EC3.1.1.28 酰基肉碱水解酶、EC3.1.1.29 氨基酰基-tRNA 水解酶、EC3.1.1.30D-阿拉伯糖酸内酯酶、EC3.1.1.316-磷酸葡萄糖酸内酯酶、EC3.1.1.32 磷脂酶 A1、EC3.1.1.336-乙酰基葡萄糖脱乙酰基酶、EC3.1.1.34 脂蛋白脂肪酶、EC3.1.1.35 二氢香豆素水解酶、EC3.1.1.36 柠檬苦素-D-环-内酯酶、EC3.1.1.37 类固醇-内酯酶、EC3.1.1.38 三乙酸内酯酶、EC3.1.1.39 放线菌素内酯酶、EC3.1.1.40 苔色酸缩酚酸水解酶(orsellinate-depside hydrolase)、EC3.1.1.41 头孢菌素-C脱乙酰基酶、EC3.1.1.42 氯原酸水解酶、EC3.1.1.43 α -氨基酸酯酶、EC3.1.1.444-甲基草酰乙酸酯酶、EC3.1.1.45 羧甲基烯丁烯羧酸内酯酶(carboxymethylenebutenolidase)、EC3.1.1.46 脱氧柠檬酸 A-环-内酯酶、EC3.1.1.471-烷基-2-乙酰基甘油磷酸胆碱酯酶、EC3.1.1.48 镰孢氨酸-C鸟氨酸酯酶、EC3.1.1.49 芥子碱酯酶、EC3.1.1.50 蜡酯水解酶、EC3.1.1.51 佛波醇-二酯水解酶、EC3.1.1.52 磷脂酰肌醇脱酰酶、EC3.1.1.53 唾液酸 O-乙酰基酯酶、EC3.1.1.54 乙酰氧基丁炔基双噻吩脱乙酰基酶、EC3.1.1.55 乙酰基水杨酸脱乙酰基酶、EC3.1.1.56 乙酰甲基伞形酯脱乙酰基酶、EC3.1.1.572-吡喃酮-4,6-二羧酸酯内酯酶、EC3.1.1.58N-乙酰基半乳糖氨基聚糖脱乙酰基酶、EC3.1.1.59 保幼激素酯酶、EC3.1.1.60 双(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯酯酶、EC3.1.1.61 蛋白-谷氨酸甲基酯酶、EC3.1.1.6311-顺式-视黄基-棕榈酸水解酶、EC3.1.1.64 全反式-视黄基-棕榈酸水解酶、EC3.1.1.65L-鼠李糖-1,4-内酯酶、EC3.1.1.665-(3,4-二乙酰氧基丁-1-炔基)-2,2'-二噻吩脱乙酰基酶、EC3.1.1.67 脂肪-酰基-乙基-酯合酶、EC3.1.1.68 木糖(xylono)-1,4-内酯酶、EC3.1.1.70 西曲酸酯苄基酯酶、EC3.1.1.71 乙酰基烷基甘油乙酰基水解酶、EC3.1.1.72 乙酰基木聚糖酯酶、EC3.1.1.73 阿魏酸酯酶、EC3.1.1.74 角质酶、EC3.1.1.75 聚(3-羟基丁酸酯)解聚酶、EC3.1.1.76 聚(3-羟基辛酸酯)解聚酶、EC3.1.1.77 酰基氧基酰基水解酶、EC3.1.1.78 聚脑胺-醛酯酶、EC3.1.1.79 激素敏感的脂肪酶、EC3.1.1.80 乙酰基阿义马林酯酶、EC3.1.1.81 群体淬灭性的 N-酰基-高丝氨酸内酯酶、EC3.1.1.82 脱镁叶绿甲酯酸酶(pheophorbide)、EC3.1.1.83 单萜 ϵ -内酯水解酶、EC3.1.1.84 可卡因酯酶、EC3.1.1.85 甘露糖基甘油酸酯水解酶。

[0035] 羧酸酯水解酶的一个例子是 PON1。PON1 是一种 Ca^{2+} 依赖性的血清类 A 酯酶,它在肝脏中合成及在血液中分泌,并与高密度脂蛋白(HDLs)独占性结合。此外,它能够裂解包含有有机磷酸酯、芳基酯、内酯和环状碳酸酯的独特底物子集。因此,可以选择本发明化合物(在下文中通常由式 I 表示)的 R^1 取代基,以包括选自芳基酯、内酯和环状碳酸酯(更具体地说是芳基酯和内酯)的取代基。

[0036] 人血清白蛋白(HSA)是血浆的主要组分,占有血浆蛋白的大约 60%。已经发现,HSA 会催化诸如阿司匹林、肉桂酰基咪唑、乙酸对硝基苯酯、有机磷酸酯杀昆虫剂、脂肪酸酯或烟碱样酯等多种化合物的水解。除了它的主要反应部位以外,HSA 还表现出多种非特异性的催化位点。但是,这些部位的催化效率较低,且 HSA 经常不被描述为真酯酶,而是被描述为假酯酶,尽管它的催化效率较低,但是因为它在血浆中的高浓度,HSA 仍然可以在药物-样化合物的代谢中起重要作用。

[0037] 本领域技术人员将理解,软药(包括软 ROCK 抑制剂)的设计中的一个重大技术问题是,成功地组合强在靶效能和功能活性、在靶器官中的良好稳定性和在体循环中向无功能

活性物质的快速降解。为了在靶器官中产生期望的作用,软 ROCK 抑制剂应当在所述靶器官中达到药理学上有关的浓度和在长时间段(通常数小时)内维持该浓度。为了避免 ROCK 的全身性抑制(其可能导致不希望的作用),软 ROCK 抑制剂在进入体循环中以后,在它们可以在血流中或在非靶器官中积累药理学上有关的浓度之前,应当快速地降解。

[0038] 本领域技术人员还会理解,ROCK 和软 ROCK 抑制剂之间的识别(互补相互作用)会引起 ROCK 的抑制,尽管在肝脏或血流中的软 ROCK 抑制剂的灭活源自被一种或多种肝脏或血液酶(例如羧酸酯水解酶(EC3.1.1))识别为底物的所述软 ROCK 抑制剂。由于这 2 种识别过程涉及独立的大分子(ROCK 和水解酶)并因此涉及独立的配体结合部位,所以控制这样的识别过程的结构特征也彼此独立,且不一定是相容的。因此,应当理解,针对 ROCK 的化学化合物的抑制活性绝不是体循环中的(不)稳定性的预示。

[0039] 如在上文中所讨论的,成功的软 ROCK 抑制剂同时需要表现出在体循环中的低稳定性以及在靶器官中的良好稳定性。本领域技术人员将理解,这样的在不同器官和流体之间的稳定性差异可以源自在这些组织或流体中存在的不同酶(尤其是酯酶),源自相同酶的不同表达水平(“浓度”),或源自二者。还应当理解,在器官或流体中存在的每种额外酶(包括酯酶)代表新配体结合部位,所述新配体结合部位具有它自身的控制识别为底物的规则集合。这样的规则不一定彼此相容,通常会导致大多数酶表现出一定程度的底物特异性。为了实现在靶器官中的可接受的稳定性,成功的软 ROCK 抑制剂因此应当至少在一定程度上避免被在靶器官中大量存在的降解酶(包括羧酸酯水解酶)识别为底物。再次,应该理解,针对 ROCK 的化学化合物的抑制活性绝不是在靶器官中的(不)稳定性的预示。另外,应该理解,由于在肝脏、血流和靶器官中的潜在降解机制可以涉及不同的酶;在肝脏或血流中的(不)稳定性绝不是在靶器官中的(不)稳定性的预示。

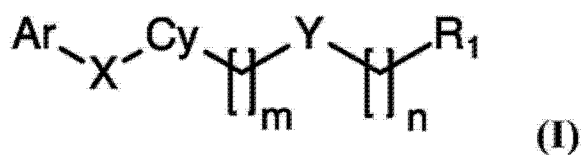
[0040] 考虑到上述内容,应该理解,表现出适当的活性和稳定性特征(profile)的软 ROCK 抑制剂的设计代表要解决的一个重大技术问题。具体而言,应该理解,针对 ROCK 的抑制活性和在肝脏、血流或靶器官中的稳定性由独立的结构规则集合控制,从而使得成功的软 ROCK 抑制剂的设计不清楚。

[0041] 本领域技术人员还应当理解,软药和前药在它们的概念和目的方面代表相反的方案,尽管这两个方案都涉及施用的化合物的受控的和可预测的代谢。实际上,软药是具有强功能活性的化学化合物,其经历向无功能活性物质和因此向无毒物质的受控代谢。软药的目的是,减少向功能活性化合物的全身性暴露,和指导该药物化合物向可预测的途径的代谢和消除,从而产生无功能活性的、无毒的代谢物。相反,前药是不一定具有功能活性的化学化合物,但是经历向功能活性化合物的受控代谢。前药的目的是,增加向功能活性化合物的暴露,例如因为前药表现出更高的细胞渗透性、更高的生物利用度,或允许否则会从血流快速清除的功能活性化合物的持续释放。

[0042] 除非上下文另有规定,本文中使用的星号指示单价或二价基团连接到其相关的结构以及该基团形成其一部分的结构的那个点。

[0043] 从第一方面看,本发明提供了式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、外消旋体、盐、水合物或溶剂化物,

[0044]



[0045] 其中

[0046] X 是氧、-NH- 或直连键；

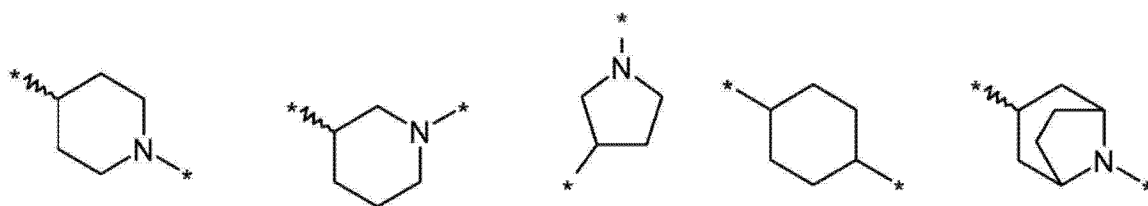
[0047] Y 是 -NH- 或直连键；

[0048] n 是 0-4 的整数；

[0049] m 是 0-4 的整数；

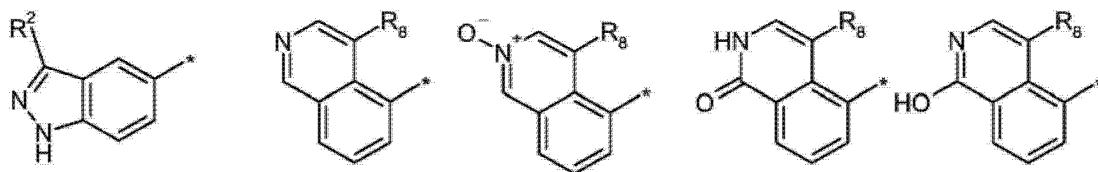
[0050] Cy 代表由饱和（多）环组成的二价基团，包括稠合的、双环的、螺环的或桥连的碳环和杂环；特别是选自：

[0051]



[0052] Ar 选自：

[0053]



[0054] 其中

[0055] R^2 是氢或甲基；

[0056] R^8 是氢、甲基、卤素或炔基；

[0057] R¹ 是任选地被卤代(halo)或 C₁₋₆ 烷基取代的芳基或杂芳基 ;其中所述芳基或杂芳基被取代基取代,所述取代基选自 :

[0058] $\bullet - (\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^{21}$;

[0059] ● - (CH₂)_p - C (=O) - NR³R⁴ ;

[0060] ● - (CH₂)_n - C (=O) - SR²² ;

[0061] ● Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、或-S-Het¹；和

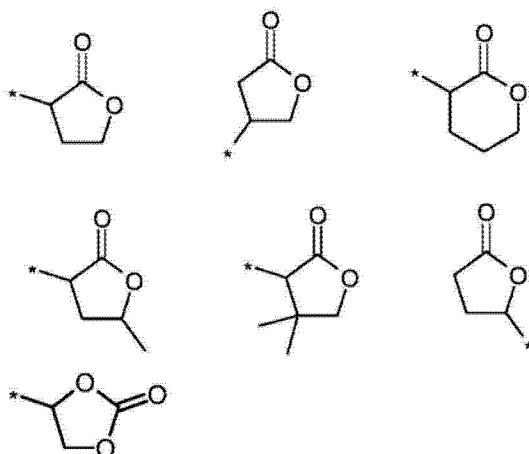
[0062] ● -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基；其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自：-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；

[0063] 其中

[0064] p 是 0-3 的整数

[0065] Het¹ 选自：

[0066]



[0067] R^{21} 选自：任选地被取代的 C_{1-20} 烷基、任选地被取代的 C_{1-20} 烯基、任选地被取代的 C_{1-20} 炔基、任选地被取代的 C_{3-15} 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基；

[0068] R^{22} 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基；

[0069] R^3 选自：Het¹、 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基和 -O- C_{2-6} 烷基；

[0070] 其中所述芳基、杂芳基、-O- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基或 -S- C_{2-6} 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；和

[0071] R^4 选自：氢或 C_{1-6} 烷基；或者

[0072] R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环，所述取代基选自： C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基；其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：芳基、杂芳基、 $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基和 -O- C_{2-6} 烷基；

[0073] 其中所述 -O- C_{2-6} 烷基、-NH- C_{2-6} 烷基或 -S- C_{2-6} 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $C(=O)-OR^{21}$ 、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹；

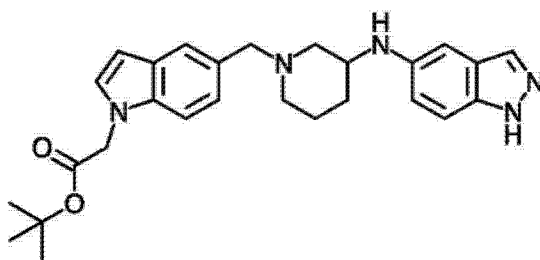
[0074] 前提条件是，

[0075] $-R^1$ 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基；

[0076] - 如果 R^1 是苯基，那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代；且

[0077] - 所述式 I 的化合物不是

[0078]



[0079] 从上面可以看出，由于至少一个选自 $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-SR^{22}$ 和 Het¹ 的基团的并入，所有式 I 的化合物含有至少一个酯、硫代酸酯(thioester)、环状酯或环状碳酸酯基团。

[0080] 从另一个方面看，本发明提供了本发明的化合物或包含这样的化合物的组合物用

于体外或体内抑制至少一种激酶活性的用途。

[0081] 从另一个方面看,本发明提供了本发明的化合物或包含这样的化合物的组合物用于体外或体内抑制至少一种 ROCK 激酶(例如 ROCKII 和 / 或 ROCKI 同种型)活性的用途。

[0082] 从另一个方面看,本发明提供了包含本发明化合物的药物和/或兽药组合物。

[0083] 从另一个方面看,本发明提供了用于人药或兽药中的本发明化合物。

[0084] 从另一个方面看,本发明提供了本发明化合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防和/或治疗至少一种选自下述的疾病和/或障碍:眼疾病;呼吸道疾病;喉、鼻和耳疾病;肠疾病;心血管疾病和血管疾病;炎性疾病;神经学疾病和中枢神经系统疾病;增生性疾病;肾疾病;性功能障碍;骨疾病;良性前列腺增生、移植排斥、痉挛、慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应。

附图说明

[0085] 现在具体地参考附图,应当强调,显示的细节是作为示例,并且仅用于示例性地讨论本发明的不同实施方案的目的。呈现它们是为了提供据信对本发明的原理和概念方面的最有用的和最容易的描述。在这点上,不尝试比本发明的基础理解所必需的程度更详细地显示本发明的结构细节。结合附图做出的描述会使本领域技术人员明白如何在实践中具体化本发明的几种形式。

[0086] 图 1 : 化合物 14 (实心正方形) 和它的代谢物 Met1 (实心圆形) 在 MLC 磷酸化测定中的浓度 - 响应曲线。显示了化合物 14 的 95% 置信区间。

[0087] 图 2: 化合物 14 对眼内压的随时间的降低。

具体实施方式

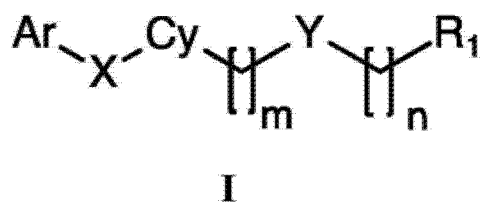
[0088] 现在将进一步描述本发明。在下面的段落中,更详细地定义了本发明的不同方面。除非明确地相反指出,否则所定义的每个方面也可与一个或多个任意其它方面组合。具体而言,任何被表示为优选或有利的特性也可与被表示为优选或有利的一种或多种任何其它特征组合。

[0089] 除非上下文另有规定,本文中使用的星号指示单价或二价基团连接到其相关的结构以及该基团形成其一部分的结构的那个点。

[0090] 可能存在于本发明化合物中的未定义的(外消旋的)不对称中心可互换地通过绘出波浪键或直键来指示,以显现键的未定义立体性质。

[0091] 正如上文已经提及的,在第一方面,本发明提供了式 I 的化合物

[0092]



[0093] 其中 Ar、X、Cy、Y、m、n 和 R¹ 是如上文所定义,包括其立体异构形式、溶剂化物和药学上可接受的加成盐。

[0094] 当描述本发明的化合物时,除非上下文另有规定,否则所用术语将按下列定义来

诠释：

[0095] 自身或作为另一基团的一部分的术语“烷基”表示式 C_xH_{2x+1} 的完全饱和烃，其中 x 是大于或等于 1 的数字。一般来说，本发明的烷基包含 1 至 20 个碳原子。烷基可以是直链或支链，并可能如本文所指出的取代。当碳原子之后加上下标，那该下标是指所命名基团可能包含的碳原子数量。因此，例如， C_{1-4} 烷基是指具有一至四个碳原子的烷基。烷基的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体（如：正丁基、异丁基及叔丁基）；戊基及其异构体、己基及其异构体、庚基及其异构体、辛基及其异构体、壬基及其异构体、癸基及其异构体。 C_1-C_6 烷基包括所有直链、支链，或具有 1 至 6 个碳原子的环烷基，也因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基及其异构体（如：正丁基、异丁基及叔丁基）；戊基及其异构体、己基及其异构体、环戊基、2-、3-、或 4- 甲基环戊基、环戊基亚甲基（cyclopentylmethylene）及环己基。

[0096] 术语“任选地被取代的烷基”表示在任何可用的连接点处被一个或多个取代基（例如 1-4 个取代基，例如 1、2、3 或 4 个取代基或 1-2 个取代基；特别是 1 个取代基）任选地取代的烷基。这样的取代基的非限制性例子包括：卤代、羟基、氧代、羰基、硝基、氨基、酰氨基、肟、亚氨基、叠氮基、胍基、氰基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、酰基、烷基氨基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、硫醇、烷基硫基、羧酸、酰基氨基、烷基酯、氨基甲酸酯、硫代酰氨基、脲、亚磺酰氨基等。优选地，这样的取代基选自如在下文中描述的卤代、羟基、硝基、氨基、氰基、芳基（尤其是苯基）、环烷基、杂环基（尤其是吡咯烷、四氢呋喃（oxolane）、四氢噻吩（thiolane）或 Het^1 ；更特别是吡咯烷或四氢呋喃）和烷氧基。更优选地，所述取代基选自如在下文中描述的羟基、芳基（尤其是苯基）、环烷基、杂环基（尤其是吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩或 Het^1 ；更特别是吡咯烷或四氢呋喃）和烷氧基。

[0097] 除非另有说明，否则本文中使用的术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的直链、环状或支链烃基。烯基的例子包括乙烯基、E- 和 Z- 丙烯基、异丙烯基、E- 和 Z- 丁烯基、E- 和 Z- 异丁烯基、E- 和 Z- 戊烯基、E- 和 Z- 己烯基、E, E-, E, Z-, Z, E-, Z, Z- 己二烯基等。任选地被取代的烯基表示任选地具有一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）取代基的烯基，所述取代基选自上面关于被取代的烷基所定义的那些。

[0098] 除非另有说明，否则本文中使用的术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。任选地被取代的炔基表示任选地具有一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）取代基的炔基，所述取代基选自上面关于被取代的烷基所定义的那些。

[0099] 自身或作为另一取代基的一部分的术语“环烷基”是环状烷基，也就是说，是具有 1、2 或 3 个环状结构的单价、饱和或不饱和烃基。环烷基包括所有的饱和或部分饱和（包含 1 或 2 个双键）的烃基，其含有 1 至 3 个环，包括单环、双环、多环烷基。环烷基在环中可能包含 3 个或更多的碳原子，而根据本发明则普遍包含 3 至 15 个原子。多环环烷基的进一步环可以通过一个或多个螺环原子稠合、桥接和 / 或加入。环烷基也可能被视为是下文讨论的同素环（homocyclic ring）子集。环烷基的例子包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基、二环（2.2.1）庚烷基和环癸基，其中环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基和二环（2.2.1）庚烷基是特别优选的。“任选地被取代的环烷基”表示任选地具有一个或多个取代基（例如 1-3 个取代基，例如 1、2、3 或 4 个取代基）的环烷基，所

述取代基选自上面关于被取代的烷基所定义的那些。当前缀“亚”与环状基团结合使用时，在下文中也被称作“亚环烷基”，这是意指本文所定义的环状基团具有两个单键作为与其它基团的连接点。本发明的亚环烷基优选含有与其环烷基残基相应物相同数量的碳原子。

[0100] 若所定义的烷基为二价的，即两个单键附着到其它两个基团，它们将被称为“亚烷基”基团。亚烷基的非限制性例子包括亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、三亚甲基、亚丙基、四亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、五亚甲基和六亚甲基。类似地，若以上所定义的烯基基团及以下所定义的炔基基团为二价的，即有单键附着到两个其它基团，它们将分别被称为“亚烯基”及“亚炔基”。

[0101] 通常，本发明的亚烷基优选含有与其烷基相应物相同数量的碳原子。若存在亚烷基或亚环烷基双基(biradical)，那将会通过共同的碳原子或不同的碳原子连接至其形成一部分的分子结构，当中优选共同的碳原子。为了说明这一点，使用本发明的星号命名法， C_3 亚烷基可能是例如 $*-CH_2CH_2CH_2-*$ 、 $*-CH(-CH_2CH_3)-*$ 或 $*-CH_2CH(-CH_3)-*$ 。同样地， C_3 亚环烷基可能是

[0102]



[0103] 若存在亚环烷基，优选为 C_3 - C_6 亚环烷基，更优选为 C_3 亚环烷基(即亚环丙基基团)，其中会通过共同的碳原子连接至其形成一部分的结构。本发明化合物内的亚环烷基及亚烷基双基有可能，但优选不能被取代的。

[0104] 本文中使用的术语“杂环基”或“杂环”自身或作为另一基团的一部分，表示非芳族、完全饱和或部分不饱和的环状基团(例如，3至13元单环、或7至17元双环、或10至20元三环环系，或总共包含3至10个环原子)，其中至少一个含碳原子环中必须有至少一个杂原子。对于杂环基团中包含杂原子的每个环，可具有1、2、3或4个杂原子，选自氮原子、氧原子和/或硫原子，其中氮及硫杂原子可任选地被氧化，而氮杂原子可任选地被季铵化。若化合价允许的话，杂环基团可以连接至环或环系统的任何杂原子或碳原子。多环杂环的环可以通过一个或多个螺环原子稠合、桥接和/或加入。任选地被取代的杂环表示任选地具有一个或多个取代基的杂环(如1至4个取代基、或如1、2、3或4)，选自对取代芳基定义的那些。

[0105] 示例性的杂环基团包括哌啶基、氮杂环丁基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、琥珀酰亚胺基、3H-吡啶基、异吡啶基、色烯基、异色满基、咕吨基、2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、4H-喹啉基、4aH-呋唑基、2-氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、酞嗪基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、3-间二氧杂环戊基、1,3-二噁烷基、2,5-二氧咪唑烷基(dioximidazolidinyl)、2,2,4-哌啶酮基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(oxopyrrolodiny)、2-氧杂氮杂环庚三烯基(2-oxoazepinyl)、吡啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-间二氧杂环戊基、1,4-氧杂硫杂环己基、1,4-二噻烷基、1,3,5-三氧杂环庚烷基(trioxanyl)、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H-1,5,2-二噻嗪基、2H-氧代环辛三烯基(oxocinyl)、1H-吡咯嗪基、

四氢-1,1-二氧代噻吩基、N-甲酰基哌嗪基和吗啉基。

[0106] 本文中使用的术语“芳基”表示含有单环(即苯基)或多个芳族环稠合在一起(如:萘或蒽)或共价结合的多元不饱和芳族的烃基,通常含6至10个原子;其中至少有一个环是芳族的。芳族环可以任选地包含一至三个与其稠合的另外的环(环烷基、杂环基或杂芳基)。芳基还旨在包含此处列举的碳环系统的部分氢化衍生物。芳基的非限制性例子包括苯基、联苯基、亚联苯基、5-或6-四氢化萘基(tetralinyl)、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-萘基、1-或2-萘基、1-、2-、或3-茛基、1-、2-、或9-蒽基、1-2-、3-、4-、或5-茛基(acenaphtylenyl)、3-、4-、或5-二氢茛基(acenaphtenyl)、1-、2-、3-、4-、或10-菲基、1-或2-戊搭烯基(pentalenyl)、1-、2-、3-、或4-茛基、4-或5-二氢茛基、5-、6-、7-、或8-四氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基、二苯[a,d]环庚烯基、及1-、2-、3-、4-、或5-茛基。

[0107] 芳基环可以任选地被一个或多个取代基取代。“任选地被取代的芳基”表示在任何可用的连接点任选具有一个或多个取代基(例如1-5取代基,例如1、2、3或4)的芳基。这样的取代基的非限制性例子选自:卤素、羟基、氧代、硝基、氨基、肼、氨基羰基、叠氮基、氰基、烷基、环烷基、烯基、炔基、环烷基烷基、烷基氨基、烷氧基、 $-SO_2-NH_2$ 、芳基、杂芳基、芳烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、杂芳基烷基、烷基磺酰胺、杂环基、烷基羰基氨基烷基、芳氧基、烷基羰基、酰基、芳基羰基、氨基羰基、烷基亚砷、 $-SO_2R^a$ 、烷基硫基、羧基等,其中 R^a 是烷基或环烷基。优选地,这样的取代基选自:卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、烷基(尤其是 C_{1-6} 烷基;更特别是甲基)、烷基氨基、烷氧基和卤代烷基。

[0108] 若芳基的碳原子被杂原子所替代,由此产生的环在本文中被称作杂芳基环。

[0109] 本文中使用的术语“杂芳基”自身或作为另一基团的一部分,表示但不仅限于5至12个碳原子的芳族环或环系统,其中含有1至3个环稠合在一起或共价结合,通常含5至8个原子;其中至少有一个是芳族的,其中一个或多个这些环内的一个或多个碳原子可被氧、氮或硫原子代替,其中氮及硫杂原子可任选地被氧化,而氮杂原子可任选地被季铵化。这些环可以被稠合到芳基、环烷基、杂芳基或杂环基环。这些杂芳基的非限制性例子包括:吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噁三唑基、噻三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁嗪基、二氧杂环己二烯基、噻嗪基、三嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、噻吩并[3,2-b]呋喃基、噻吩并[3,2-b]噻吩基、噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑基、噻吩并[2,3-d]咪唑基、四唑并[1,5-a]吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、1(4H)-苯并吡喃基、1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、3,4-二氢-1(2H)-苯并吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、2,1-苯并异噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、2,1-苯并异噻唑基、苯并三唑基、1,2,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噁二唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并[1,2-a]吡啶基、6-氧代-哒嗪-1(6H)-基、2-氧代吡啶-1(2H)-基、6-氧代-哒嗪-1(6H)-基、2-氧代吡啶-1(2H)-基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、7-氮杂吡啶基、6-氮杂吡啶基、5-氮杂吡啶基、4-氮杂吡啶基。

[0110] 本文中使用的术语“吡咯基”(也称为-唑基(azolyl))包括吡咯-1-基、吡

咯-2-基和吡咯-3-基。本文中使用的术语“呋喃基”(也称为“呋喃基”)包括呋喃-2-基和呋喃-3-基(也称为呋喃-2-基和呋喃-3-基)。本文中使用的术语“噻吩基”(也称为“噻吩基”)包括噻吩-2-基和噻吩-3-基(也称为噻吩-2-基和噻吩-3-基)。本文中使用的术语“吡唑基”(也称为1H-吡唑基和1,2-二唑基)包括吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基和吡唑-5-基。本文中使用的术语“咪唑基”包括咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基和咪唑-5-基。本文中使用的术语“噁唑基”(也称为1,3-噁唑基)包括噁唑-2-基;噁唑-4-基和噁唑-5-基。本文中使用的术语“异噁唑基”(也称为1,2-噁唑基)包括异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基。本文中使用的术语“噻唑基”(也称为1,3-噻唑基)包括噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基(也称为2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基)。本文中使用的术语“异噻唑基”(也称为1,2-噻唑基)包括异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基。本文中使用的术语“三唑基”包括1H-三唑基和4H-1,2,4-三唑基,“1H-三唑基”包括1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基和1H-1,2,4-三唑-5-基。“4H-1,2,4-三唑基”包括4H-1,2,4-三唑-4-基和4H-1,2,4-三唑-3-基。本文中使用的术语“噁二唑基”包括1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基和1,3,4-噁二唑-2-基。本文中使用的术语“噻二唑基”包括1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,5-噻二唑-3-基(也称为呋喃-3-基)和1,3,4-噻二唑-2-基。本文中使用的术语“四唑基”包括1H-四唑-1-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-2-基和2H-四唑-5-基。本文中使用的术语“噁三唑基”包括1,2,3,4-噁三唑-5-基和1,2,3,5-噁三唑-4-基。本文中使用的术语“噻三唑基”包括1,2,3,4-噻三唑-5-基和1,2,3,5-噻三唑-4-基。本文中使用的术语“吡啶基”(也称为“吡啶基”)包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基(也称为2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基)。术语“嘧啶基”本文中使用的包括嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和嘧啶-6-基。本文中使用的术语“吡嗪基”包括吡嗪-2-基和吡嗪-3-基。本文中使用的术语“哒嗪基”包括哒嗪-3-基和哒嗪-4-基。本文中使用的术语“噁嗪基”(也称为“1,4-噁嗪基”)包括1,4-噁嗪-4-基和1,4-噁嗪-5-基。本文中使用的术语“二氧杂环己二烯基”(也称为“1,4-二氧杂环己二烯基”)包括1,4-二氧杂环己二烯-2-基和1,4-二氧杂环己二烯-3-基。本文中使用的术语“噻嗪基”(也称为“1,4-噻嗪基”)包括1,4-噻嗪-2-基、1,4-噻嗪-3-基、1,4-噻嗪-4-基、1,4-噻嗪-5-基和1,4-噻嗪-6-基。本文中使用的术语“三嗪基”包括1,3,5-三嗪-2-基、1,2,4-三嗪-3-基、1,2,4-三嗪-5-基、1,2,4-三嗪-6-基、1,2,3-三嗪-4-基和1,2,3-三嗪-5-基。本文中使用的术语“咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基”包括咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基和咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基。本文中使用的术语“噻吩并[3,2-b]呋喃基”包括噻吩并[3,2-b]呋喃-2-基、噻吩并[3,2-b]呋喃-3-基、噻吩并[3,2-b]呋喃-4-基和噻吩并[3,2-b]呋喃-5-基。本文中使用的术语“噻吩并[3,2-b]噻吩基”包括噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基、噻吩并[3,2-b]噻吩-5-基和噻吩并[3,2-b]噻吩-6-基。本文中使用的术语“噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑基”包括噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑-2-基、噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑-5-基和噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑-6-基。本文中

使用的术语“噻吩并 [2, 3-d] 咪唑基”包括噻吩并 [2, 3-d] 咪唑 -2- 基、噻吩并 [2, 3-d] 咪唑 -4- 基和噻吩并 [2, 3-d] 咪唑 -5- 基。本文中使用的术语“四唑并 [1, 5-a] 吡啶基”包括四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -5- 基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -6- 基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -7- 基和四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -8- 基。本文中使用的术语“呋喃基”包括呋喃 -1- 基、呋喃 -2- 基、呋喃 -3- 基、呋喃 -4- 基、呋喃 -5- 基、呋喃 -6- 基和呋喃 -7- 基。本文中使用的术语“呋喃基”包括呋喃 -1- 基、呋喃 -2- 基、呋喃 -3- 基、呋喃 -5- 基、呋喃 -6- 基、呋喃 -7- 基和呋喃 -8- 基。本文中使用的术语“异呋喃基”包括异呋喃 -1- 基、异呋喃 -2- 基、异呋喃 -3- 基、异呋喃 -4- 基、异呋喃 -5- 基、异呋喃 -6- 基和异呋喃 -7- 基。本文中使用的术语“苯并呋喃基”(也称为苯并 [b] 呋喃基) 包括苯并呋喃 -2- 基、苯并呋喃 -3- 基、苯并呋喃 -4- 基、苯并呋喃 -5- 基、苯并呋喃 -6- 基和苯并呋喃 -7- 基。本文中使用的术语“异苯并呋喃基”(也称为苯并 [c] 呋喃基) 包括异苯并呋喃 -1- 基、异苯并呋喃 -3- 基、异苯并呋喃 -4- 基、异苯并呋喃 -5- 基、异苯并呋喃 -6- 基和异苯并呋喃 -7- 基。本文中使用的术语“苯并噻吩基”(也称为苯并 [b] 噻吩基) 包括 2- 苯并 [b] 噻吩基, 3- 苯并 [b] 噻吩基, 4- 苯并 [b] 噻吩基, 5- 苯并 [b] 噻吩基, 6- 苯并 [b] 噻吩基和 7- 苯并 [b] 噻吩基(也称为苯并噻吩 -2- 基、苯并噻吩 -3- 基、苯并噻吩 -4- 基、苯并噻吩 -5- 基、苯并噻吩 -6- 基和苯并噻吩 -7- 基)。本文中使用的术语“异苯并噻吩基”(也称为苯并 [c] 噻吩基) 包括异苯并噻吩 -1- 基、异苯并噻吩 -3- 基、异苯并噻吩 -4- 基、异苯并噻吩 -5- 基、异苯并噻吩 -6- 基和异苯并噻吩 -7- 基。本文中使用的术语“吡啶基”(也称为 1H- 吡啶基或 2- 氮杂吡啶基) 包括 1H- 吡啶 -1- 基、1H- 吡啶 -3- 基、1H- 吡啶 -4- 基、1H- 吡啶 -5- 基、1H- 吡啶 -6- 基、1H- 吡啶 -7- 基、2H- 吡啶 -2- 基、2H- 吡啶 -3- 基、2H- 吡啶 -4- 基、2H- 吡啶 -5- 基、2H- 吡啶 -6- 基和 2H- 吡啶 -7- 基。本文中使用的术语“苯并咪唑基”包括苯并咪唑 -1- 基、苯并咪唑 -2- 基、苯并咪唑 -4- 基、苯并咪唑 -5- 基、苯并咪唑 -6- 基和苯并咪唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 3- 苯并噁唑基”包括 1, 3- 苯并噁唑 -2- 基、1, 3- 苯并噁唑 -4- 基、1, 3- 苯并噁唑 -5- 基、1, 3- 苯并噁唑 -6- 基和 1, 3- 苯并噁唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 2- 苯并异噁唑基”包括 1, 2- 苯并异噁唑 -3- 基、1, 2- 苯并异噁唑 -4- 基、1, 2- 苯并异噁唑 -5- 基、1, 2- 苯并异噁唑 -6- 基和 1, 2- 苯并异噁唑 -7- 基。本文中使用的术语“2, 1- 苯并异噁唑基”包括 2, 1- 苯并异噁唑 -3- 基、2, 1- 苯并异噁唑 -4- 基、2, 1- 苯并异噁唑 -5- 基、2, 1- 苯并异噁唑 -6- 基和 2, 1- 苯并异噁唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 3- 苯并噻唑基”包括 1, 3- 苯并噻唑 -2- 基、1, 3- 苯并噻唑 -4- 基、1, 3- 苯并噻唑 -5- 基、1, 3- 苯并噻唑 -6- 基和 1, 3- 苯并噻唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 2- 苯并异噻唑基”包括 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -4- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -5- 基、1, 2- 苯并异噻唑 -6- 基和 1, 2- 苯并异噻唑 -7- 基。本文中使用的术语“2, 1- 苯并异噻唑基”包括 2, 1- 苯并异噻唑 -3- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -4- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -5- 基、2, 1- 苯并异噻唑 -6- 基和 2, 1- 苯并异噻唑 -7- 基。本文中使用的术语“苯并三唑基”包括苯并三唑 -1- 基、苯并三唑 -4- 基、苯并三唑 -5- 基、苯并三唑 -6- 基和苯并三唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 2, 3- 苯并噁二唑基”包括 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -4- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -5- 基、1, 2, 3- 苯并噁二唑 -6- 基和 1, 2, 3- 苯并噁二唑 -7- 基。本文中使用的术语“2, 1, 3- 苯并噁二唑基”包括 2, 1, 3- 苯并噁二唑 -4- 基、2, 1, 3- 苯并噁二唑 -5- 基、2, 1, 3- 苯并噁二唑 -6- 基和 2, 1, 3- 苯并噁二唑 -7- 基。本文中使用的术语“1, 2, 3- 苯并噻二唑基”包括 1, 2, 3- 苯并噻二唑 -4- 基、

1, 2, 3- 苯并噻二唑 -5- 基、1, 2, 3- 苯并噻二唑 -6- 基和 1, 2, 3- 苯并噻二唑 -7- 基。本文中使用的术语“2, 1, 3- 苯并噻二唑基”包括 2, 1, 3- 苯并噻二唑 -4- 基、2, 1, 3- 苯并噻二唑 -5- 基、2, 1, 3- 苯并噻二唑 -6- 基和 2, 1, 3- 苯并噻二唑 -7- 基。本文中使用的术语“噻吩并吡啶基”包括噻吩并 [2, 3-b] 吡啶基、噻吩并 [2, 3-c] 吡啶基、噻吩并 [3, 2-c] 吡啶基和噻吩并 [3, 2-b] 吡啶基。本文中使用的术语“嘌呤基”包括嘌呤 -2- 基、嘌呤 -6- 基、嘌呤 -7- 基和嘌呤 -8- 基。本文中使用的术语“咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基”包括咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -4- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -5- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -6- 基和咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -7- 基。本文中使用的术语“1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯基”包括 1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -4- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -6- 基和 1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -7- 基。本文中使用的术语“喹啉基”包括喹啉 -2- 基、喹啉 -3- 基、喹啉 -4- 基、喹啉 -5- 基、喹啉 -6- 基、喹啉 -7- 基和喹啉 -8- 基。本文中使用的术语“异喹啉基”包括异喹啉 -1- 基、异喹啉 -3- 基、异喹啉 -4- 基、异喹啉 -5- 基、异喹啉 -6- 基、异喹啉 -7- 基和异喹啉 -8- 基。本文中使用的术语“噌啉基”包括噌啉 -3- 基、噌啉 -4- 基、噌啉 -5- 基、噌啉 -6- 基、噌啉 -7- 基和噌啉 -8- 基。本文中使用的术语“喹唑啉基”包括喹唑啉 -2- 基、喹唑啉 -4- 基、喹唑啉 -5- 基、喹唑啉 -6- 基、喹唑啉 -7- 基和喹唑啉 -8- 基。本文中使用的术语“喹喔啉基”包括喹喔啉 -2- 基、喹喔啉 -5- 基和喹喔啉 -6- 基。本文中使用的术语“7- 氮杂吡咯基”表示 1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶基, 且包括 7- 氮杂吡咯 -1- 基、7- 氮杂吡咯 -2- 基、7- 氮杂吡咯 -3- 基、7- 氮杂吡咯 -4- 基、7- 氮杂吡咯 -5- 基、7- 氮杂吡咯 -6- 基。本文中使用的术语“6- 氮杂吡咯基”表示 1H- 吡咯并 [2, 3-c] 吡啶基, 且包括 6- 氮杂吡咯 -1- 基、6- 氮杂吡咯 -2- 基、6- 氮杂吡咯 -3- 基、6- 氮杂吡咯 -4- 基、6- 氮杂吡咯 -5- 基、6- 氮杂吡咯 -7- 基。本文中使用的术语“5- 氮杂吡咯基”表示 1H- 吡咯并 [3, 2-c] 吡啶基, 且包括 5- 氮杂吡咯 -1- 基、5- 氮杂吡咯 -2- 基、5- 氮杂吡咯 -3- 基、5- 氮杂吡咯 -4- 基、5- 氮杂吡咯 -6- 基、5- 氮杂吡咯 -7- 基。本文中使用的术语“4- 氮杂吡咯基”表示 1H- 吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 且包括 4- 氮杂吡咯 -1- 基、4- 氮杂吡咯 -2- 基、4- 氮杂吡咯 -3- 基、4- 氮杂吡咯 -5- 基、4- 氮杂吡咯 -6- 基、4- 氮杂吡咯 -7- 基。

[0111] 例如, 杂芳基的非限制性例子可以是 2- 或 3- 呋喃基、2- 或 3- 噻吩基、1-、2- 或 3- 吡咯基、1-、2-、4- 或 5- 咪唑基、1-、3-、4- 或 5- 吡唑基、3-、4- 或 5- 异噁唑基、2-、4- 或 5- 噁唑基、3-、4- 或 5- 异噻唑基、2-、4- 或 5- 噻唑基、1, 2, 3- 三唑 -1-、-4- 或 -5- 基、1, 2, 4- 三唑 -1-、-3-、-4- 或 -5- 基、1H- 四唑 -1- 或 -5- 基、2H- 四唑 -2- 或 -5- 基、1, 2, 3- 噁二唑 -4- 或 -5- 基、1, 2, 4- 噁二唑 -3- 或 -5- 基、1, 2, 5- 噁二唑基、1, 3, 4- 噁二唑基、1, 2, 3- 噻二唑 -4- 或 -5- 基、1, 2, 4- 噻二唑 -3- 或 -5- 基、1, 2, 5- 噻二唑 -3- 或 -4- 基、1, 3, 4- 噻二唑基、1- 或 5- 四唑基、2-、3- 或 4- 吡啶基、3- 或 4- 哒嗪基、2-、4-、5- 或 6- 嘧啶基、2-、3-、4-、5-6-2H- 噻喃基、2-、3- 或 4-4H- 噻喃基、4- 氮杂吡咯 -1-、2-、3-、5-、或 7- 基、5- 氮杂吡咯 -1-、或 2-、3-、4-、6-、或 7- 基、6- 氮杂吡咯 -1、2-、3-、4-、5-、或 7- 基、7- 氮杂吡咯 -1-、2-、3-、4、5-、或 6- 基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并呋喃基、1-、3-、4- 或 5- 异苯并呋喃基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻吩基、1-、3-、4- 或 5- 异苯并噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基、2- 或 3- 吡嗪基、1, 4- 噁嗪 -2- 或 -3- 基、1, 4- 二氧杂环己烯 -2- 或 -3- 基、1, 4- 噻嗪 -2- 或 -3- 基、1, 2, 3- 三嗪基、1, 2, 4- 三嗪

基、1, 3, 5- 三嗪 -2-, -4- 或 -6- 基、噻吩并 [2, 3-b] 呋喃 -2-, -3-, -4- 或 -5- 基、苯并咪唑 -1- 基、-2- 基、-4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、1-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并吡唑基、3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并异噻唑基、2-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并噻唑基、3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并异噻唑基、1, 3- 苯并噻唑 -2- 基、-4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 -4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、苯并三唑 -1- 基、-4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、1-, 2- 噻蒎基、3-, 4- 或 5- 异苯并呋喃基、1-, 2-, 3-, 4- 或 9- 咕吨基、1-, 2-, 3- 或 4- 氧硫杂蒎基 (phenoxathiinyl)、2-, 3- 吡嗪基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8- 吡嗪基、2-, 3-, 4- 或 5- 异吡啶基、1H- 吡啶 -1- 基、3- 基、-4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、2H- 吡啶 -2- 基、3- 基、-4- 基、-5- 基、-6- 基或 -7- 基、咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑 -2- 基、咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑 -3- 基、咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑 -5- 基或咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑 -6- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -4- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -5- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -6- 基或咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -7- 基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -5- 基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -6- 基、四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -7- 基、或四唑并 [1, 5-a] 吡啶 -8- 基、2-, 6-, 7- 或 8- 嘌呤基、4-, 5- 或 6- 酞嗪基、2-, 3- 或 4- 蔡啶基、2-, 5- 或 6- 喹啉基、2-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8- 喹啉基、1-, 2-, 3- 或 4- 喹啉基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 或 8- 喹啉基 (喹啉基)、2-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8- 喹啉基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8- 异喹啉基 (异喹啉基)、3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8- 噌啉基、2-, 4-, 6- 或 7- 蝶啶基、1-, 2-, 3-, 4- 或 9- 呋唑基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 或 9- 呋唑基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 或 10- 菲啶基、1-, 2-, 3- 或 4- 吡啶基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 或 9- 蔡嵌间二氮苯基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 或 10- (1, 7) 菲咯啉基、1- 或 2- 吩嗪基、1-, 2-, 3-, 4-, 或 10- 吩噻嗪基、3- 或 4- 呋喃基、1-, 2-, 3-, 4-, 或 10- 吩噻嗪基, 或它们的进一步被取代的衍生物。

[0112] “任选地被取代的杂芳基”表示任选地具有一个或多个取代基的杂芳基 (例如 1-4 个取代基, 例如 1, 2, 3 或 4), 所述取代基选自上面关于被取代的芳基定义的那些。

[0113] 本文中使用的术语“氧代”表示基团 =O。

[0114] 本文中使用的术语“烷氧基”表示具有式 -OR^b 的基团, 其中 R^b 是烷基。优选地, 烷氧基是 C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷氧基。适用烷氧基的非限制性例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。若烷氧基的氧原子被硫取代, 由此产生的基团被称为硫基烷氧基。“卤代烷氧基”是一个烷氧基, 其中烷基中的一个或多个氢原子被卤素所替代。适用卤代烷氧基的非限制性例子包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2, 2- 三氟乙氧基、1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基、2- 氟乙氧基、2- 氯乙氧基、2, 2- 二氟乙氧基、2, 2, 2- 三氯乙氧基; 三氯甲氧基、2- 溴乙氧基、五氟乙基、3, 3, 3- 三氯丙氧基、4, 4, 4- 三氯丁氧基。

[0115] 本文中使用的术语“芳氧基”表示基团 -O- 芳基, 其中芳基如上面所定义。

[0116] 本文中使用的术语“芳基羰基”或“芳酰基”表示基团 -C(O)- 芳基, 其中芳基如上面所定义。

[0117] 术语“环烷基烷基”自身或作为另一取代基的一部分, 表示具有与前述烷基链之一连接的前述环烷基之一的基团。这类环烷基烷基残基的例子包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1- 环戊基乙基、1- 环己基乙基、2- 环戊基乙基、2- 环己基乙基、环丁基丙基、环戊基丙基、3- 环戊基丁基、环己基丁基等。

[0118] 术语“杂环基-烷基”自身或作为另一取代基的一部分,表示具有与前述烷基之一连接的前述杂环基之一的基团,即基团 $-R^d-R^e$,其中 R^d 是亚烷基或被烷基取代的亚烷基,而 R^e 是杂环基。

[0119] 术语“羧基”或“羧基团”或“羟基羰基”自身或作为另一取代基的一部分,表示基团 $-CO_2H$ 。因而,羧基烷基是具有至少一个取代基 $-CO_2H$ 的如上定义的烷基。

[0120] 术语“烷氧基羰基”自身或作为另一取代基的一部分,表示连接到烷基残基的羧基,即形成 $-C(=O)OR^e$,其中 R^e 如上面关于烷基所定义。

[0121] 术语“烷基羰基氧基”自身或作为另一取代基的一部分,表示 $-O-C(=O)R^e$,其中 R^e 如上面关于烷基所定义。

[0122] 术语“烷基羰基氨基”自身或作为另一取代基的一部分,表示式 $-NH(C=O)R$ 或 $-NR'(C=O)R$ 的基团,其中 R 和 R' 各自独立地是烷基或被取代的烷基。

[0123] 术语“硫代羰基”自身或作为另一取代基的一部分,表示基团 $-C(=S)-$ 。

[0124] 术语“烷氧基”自身或作为另一取代基的一部分,表示由连接到一个任选地被取代的直链或支链烷基、环烷基、芳烷基或环烷基烷基的氧原子组成的基团。适用烷氧基的非限制性例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、己氧基等。

[0125] 作为基团或基团的一部分的术语“卤代”或“卤素”是氟、氯、溴或碘的上位概念。

[0126] 单独或联合应用的术语“卤代烷基”表示具有如上定义的含意的烷基残基,其中一个或多个氢被如上定义的卤素所替代。这类卤代烷基残基的非限制性例子包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。

[0127] 单独或联合应用的术语“卤代芳基”表示具有如上定义的含意的芳基残基,其中一个或多个氢被如上定义的卤素所替代。

[0128] 单独或联合应用的术语“卤代烷氧基”表示式 $-O-$ 烷基的基团,其中烷基被 1、2 或 3 个卤素原子取代。例如,“卤代烷氧基”包括 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O-CF_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 和 $-O-CH_2-CH_2F$ 。

[0129] 每当在本发明中使用术语“取代”时,它意在表明,在使用“被……取代”的表述中指出原子上的一個或多个氢被选自指定组的基团所替代,前提条件是,指定的原子的正常化合价不被超越,且该取代会产生化学稳定的化合物,即这样的化合物:其足够稳健以耐受从反应混合物分离至有用的纯度级别、以及配制成治疗剂。

[0130] 本文中使用的术语诸如“烷基、芳基或环烷基,每个任选地被……取代”或“烷基、芳基或环烷基,任选地被……取代”表示任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基和任选地被取代的环烷基。

[0131] 如本文中所述,本发明的一些化合物可能含有作为手性中心的一个或更多不对称的碳原子,这可能会导致不同的光学异构形式(例如对映异构体或非对映异构体)。本发明包括所有可能构型的这些光学异构形式、以及它们的混合物。

[0132] 更一般而言,从上述所见,技术人员将清楚知道本发明的化合物可能会以不同的异构体和/或互变异构体的形式存在,包括但不限于几何异构体、构象异构体、E/Z-异构体、立体化学的异构体(即对映异构体和非对映异构体)及对应于本发明化合物中环的不同位置的相同取代基的异构体。所有这些可能的异构体、互变异构体及它们的混合物将被

纳入发明的范围内。

[0133] 每当在本发明中使用术语“本发明的化合物”或类似术语时，意在包括通式 I 的化合物和它们的任意子集。这个术语也指表 1 至 11 所示的化合物、它们的衍生物、N-氧化物、盐、溶剂化物、水合物、立体异构形式、外消旋混合物、互变异构形式、光学异构体、类似物、前药、酯和代谢物、以及它们的季铵化的氮类似物。所述化合物的 N-氧化物形式旨在包含这样的化合物：其中一个或多个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物。

[0134] 如在说明书和所附权利要求书中使用的，单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物，除非上下文另外清楚地指明。作为例子，“一种化合物”是指一种化合物或超过一种化合物。

[0135] 上面描述的术语和在说明书中使用的其它术语被本领域技术人员较好地理解。

[0136] 本文中使用的术语“ROCK”表示 ROCK-I 或 ROCK-II 同种型中的任一种或二者。术语“ROCK-I”、“ROCK1”或本领域中接受的它们的同义词中的任一个包括 ROCK-I 的已知的天然存在的或经生物学工程改造的突变体和构建体。术语“ROCK-2”、“ROCK2”或本领域中接受的它们的同义词中的任一个包括 ROCK-II 的已知的天然存在的或经生物学工程改造的突变体和构建体。

[0137] 每当在本文件中使用时，术语“软抑制剂”、“软激酶抑制剂”、“软 ROCK 抑制剂”或类似的术语表示，对 ROCK 具有抑制性质的化合物，其在体循环以后，在靶器官中是稳定的，但是会被快速地转化成可预测的无功能活性物质。该灭活过程可以发生在肝脏中，但是优先在血液中实现。

[0138] 本文中使用的术语“靶器官”表示，预期在其中的 ROCK 的抑制会产生有益效果的器官（例如眼）、器官部分（例如角膜、视网膜）或细胞组织。

[0139] 本文中使用的术语“功能活性物质”或“功能活性化合物”表示这样的化合物：其表现出显著的体内活性，和 / 或在细胞测定中表现出显著的活性，所述活性是本领域公认为细胞 ROCK 活性的生理学上有关的示出值(readouts)。这样的细胞测定的一个例子是 **Schröter** 等人在 Biochemical and Biophysical Research Communications 374(2008) 356 - 360 中描述的肌球蛋白轻链磷酸化测定，其已经被用于评价本发明的化合物的细胞活性（参见实施例，部分 C. 1. 2）。本文中使用的术语“无功能活性物质”或“无功能活性的化合物”表示这样的化合物：其在 ROCK 活性的相同体内或细胞示出值中表现出显著降低的、优选地可忽略的活性。

[0140] 本文中使用的术语“酯酶”包括，表现出羧酸酯水解酶 (EC3. 1. 1) 活性的所有酶。该定义包括，对不是羧酸酯的底物表现出额外水解活性的酶。例如：对氧磷酶 1 (PON1) 表现出芳基二烷基磷酸酯活性 (EC3. 1. 8. 1, 也被称作对氧磷酶活性，因此得名) 和二异丙基-氟磷酸酯活性 (EC3. 1. 8. 2)，但是也表现出芳基酯酶活性 (EC3. 1. 1. 2) 和内酯酶活性。因此，PON1 被视作酯酶。本文中使用的术语“假酯酶”表示这样的蛋白：其表现出一定程度的羧酸酯水解酶活性，但是对羧酸酯的催化效率较低。一些被称作假酯酶的蛋白（诸如血清白蛋白）实际上缺少真实的催化位点。

[0141] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 I 的化合物

[0142] 其中

[0143] X 是氧、-NH- 或直连键；特别是氧或 -NH-；更特别是 -NH-；

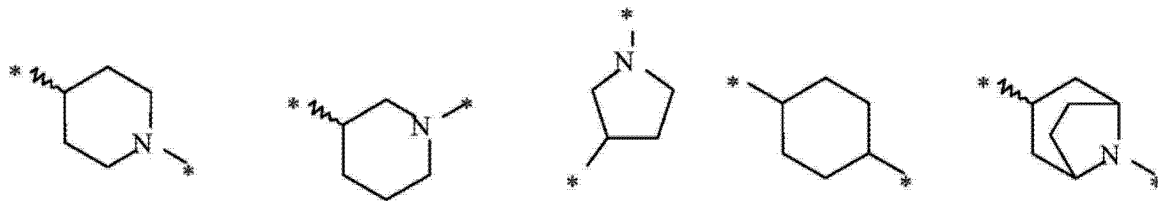
[0144] Y 是 -NH- 或直连键 ;

[0145] n 是 0-4 的整数 ;

[0146] m 是 0-4 的整数 ;

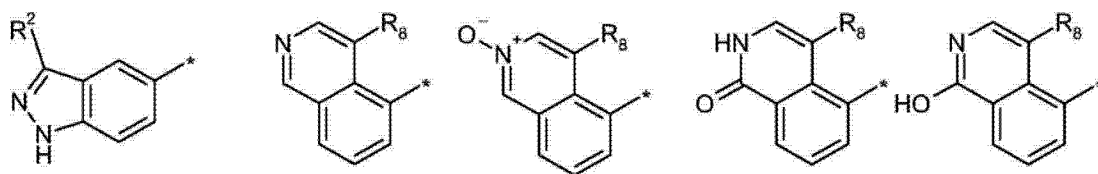
[0147] Cy 选自 :

[0148]



[0149] Ar 选自 :

[0150]



[0151] R^2 是氢或甲基 ;特别是氢 ;

[0152] R^8 是氢、甲基、卤素或炔基 ;特别是氢或甲基 ;更特别是氢 ;

[0153] R^1 是任选地被卤代或 C_{1-6} 烷基取代的芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基被取代基取代,所述取代基选自 :

[0154] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

[0155] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

[0156] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;

[0157] ● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$;和

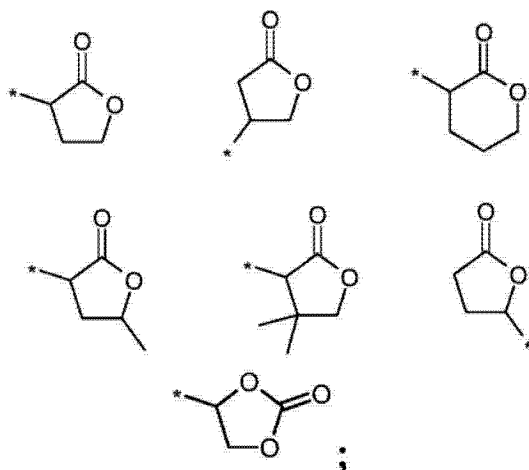
[0158] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基 ;其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自 : $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

[0159] 其中

[0160] p 是 0-3 的整数

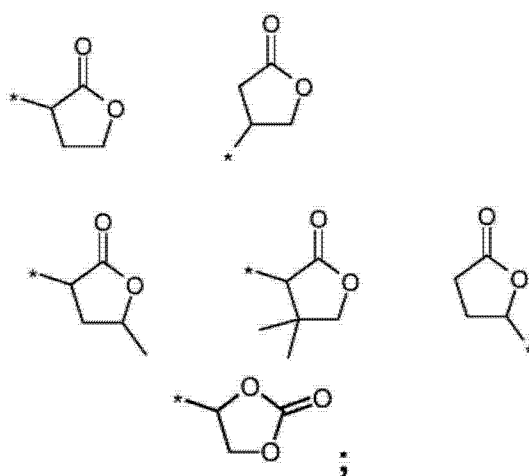
[0161] Het^1 选自 :

[0162]



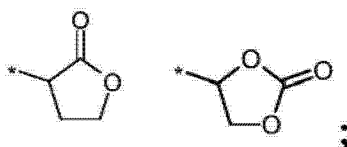
[0163] 具体地, Het¹ 选自 :

[0164]



[0165] 更具体地, Het¹ 选自 :

[0166]



[0167] R²¹ 选自 : 任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烯基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 炔基、任选地被取代的 C₃₋₁₅ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基 ; 具体地, R²¹ 选自任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基和任选地被取代的芳基 ; 更具体地选自芳基和任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基 ;

[0168] R²² 是任选地被取代的 C₁₋₆ 烷基 ; 具体地, R²² 是 C₁₋₆ 烷基 ;

[0169] R³ 选自 : Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基 ; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自 : 芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基和 -O-C₂₋₆ 烷基 ;

[0170] 其中所述芳基、杂芳基、-O-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基或 -S-C₂₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自 : C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹ ;

[0171] 具体地, R³ 选自 : Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基 ; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳

基被 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自: $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

[0172] 更具体地, R^3 选自: Het^1 、 C_{1-20} 烷基或芳基;其中所述 C_{1-20} 烷基或芳基被 1、2 或 3 个(优选 1 个)取代基取代,所述取代基各自独立地选自: $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

[0173] 且

[0174] R^4 选自:氢或 C_{1-6} 烷基;特别是氢;或者

[0175] R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环,所述取代基选自: C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基;其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自:芳基、杂芳基、 $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-S-Het^1$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基、 $-NH-C_{2-6}$ 烷基和 $-O-C_{2-6}$ 烷基;

[0176] 其中所述 $-O-C_{2-6}$ 烷基、 $-NH-C_{2-6}$ 烷基或 $-S-C_{2-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自: $C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

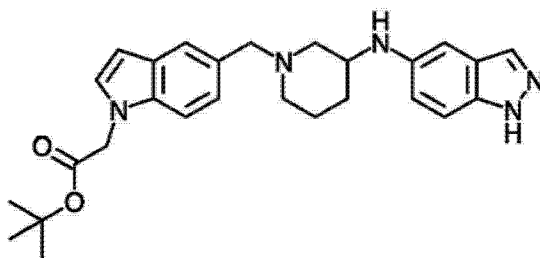
[0177] 前提条件是,

[0178] $-R^1$ 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基;

[0179] - 如果 R^1 是苯基,那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代;且

[0180] - 所述式 I 的化合物不是

[0181]



[0182] 在一个优选实施方案中,本发明提供了式 I 的化合物

[0183] 其中 X、Y、n、m、Cy 和 Ar 如上文所定义,且其中 R^1 是芳基或杂芳基;特别是芳基或除了咪唑基以外的任意杂芳基;更特别是苯基、吡咯基或噻吩基,其被选自下述的取代基取代:

[0184] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

[0185] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

[0186] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;

[0187] ● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$;和

[0188] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基;其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自: $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

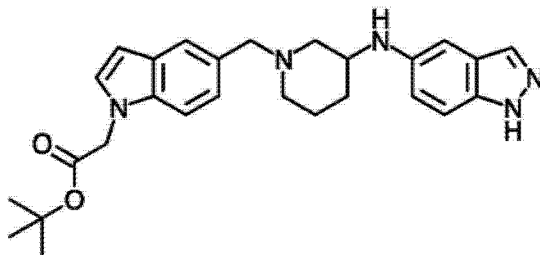
[0189] 其中

[0190] p、 Het^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 和 R^4 如上文所定义,

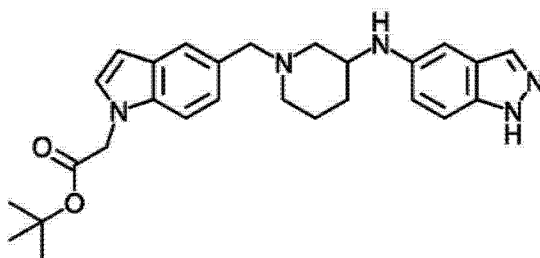
[0191] 前提条件是,

[0192] $-R^1$ 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基;

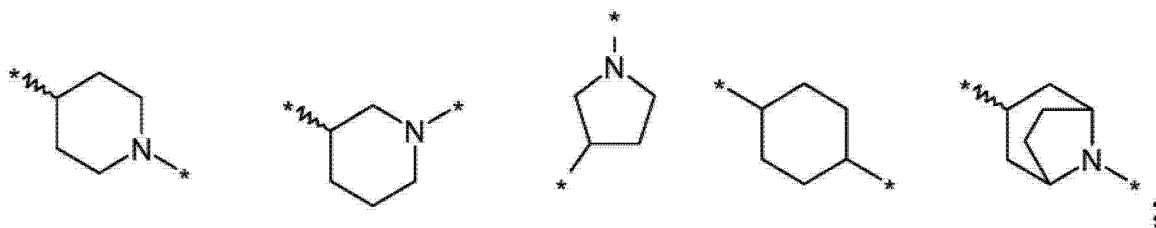
- [0193] - 如果 R^1 是苯基, 那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代; 且
- [0194] - 所述式 I 的化合物不是
- [0195]



- [0196] 在一个甚至进一步的实施方案中, 本发明提供了式 I 的化合物
- [0197] 其中 X、Y、n、m、Cy 和 Ar 如上文所定义, 且其中 R^1 是芳基或杂芳基; 更特别是苯基、吡咯基或噻吩基, 其被选自下述的取代基取代:
- [0198] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$
- [0199] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$
- [0200] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$
- [0201] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基; $-NH-C_{1-6}$ 烷基; $-S-C_{1-6}$ 烷基; $-C_{1-6}$ 烷基; 其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基; $-NH-C_{1-6}$ 烷基; $-S-C_{1-6}$ 烷基; 或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: $-C(=O)-OR^{21}$; $-C(=O)-NR^3R^4$; Het^1 ; $-O-Het^1$; $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;
- [0202] 其中 p、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 、 R^4 和 Het^1 如上文所定义;
- [0203] 前提条件是,
- [0204] $-R^1$ 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基;
- [0205] - 如果 R^1 是苯基, 那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代; 且
- [0206] - 所述式 I 的化合物不是
- [0207]

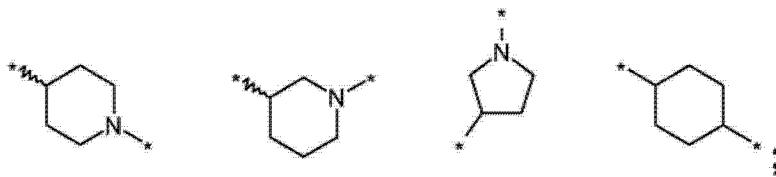


- [0208] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I 的化合物
- [0209] 其中 X、Y、n 和 m 如上文所定义, 且其中
- [0210] Cy 代表二价基团, 其选自:
- [0211]



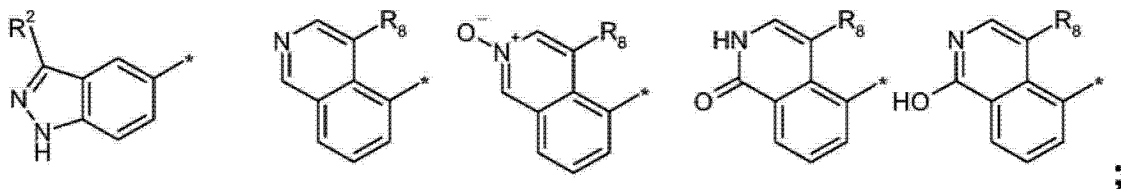
- [0212] 具体地选自:

[0213]



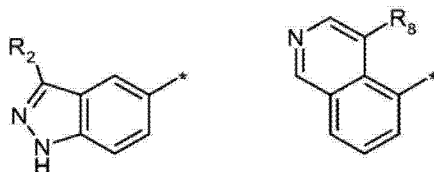
[0214] Ar 选自：

[0215]



[0216] 具体地选自：

[0217]

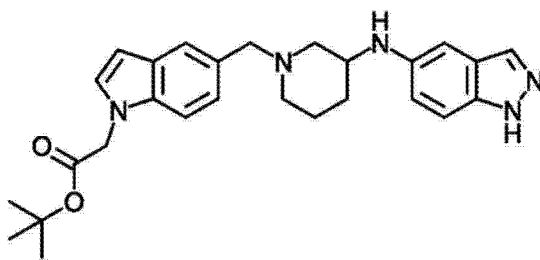
[0218] 其中 R^1 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 、 R^4 和 Het^1 如上文所定义；

[0219] 前提条件是，

[0220] $-R^1$ 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基；[0221] - 如果 R^1 是苯基，那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代；且

[0222] - 所述式 I 的化合物不是

[0223]



[0224] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 I 的化合物，其中下述限制中的一个或多个适用：

[0225] ● X 是氧、 $-NH-$ 或直连键；特别是氧或 $-NH-$ ；更特别是 $-NH-$ ；[0226] ● Y 是 $-NH-$ 或直连键；特别是 $-NH-$ ；

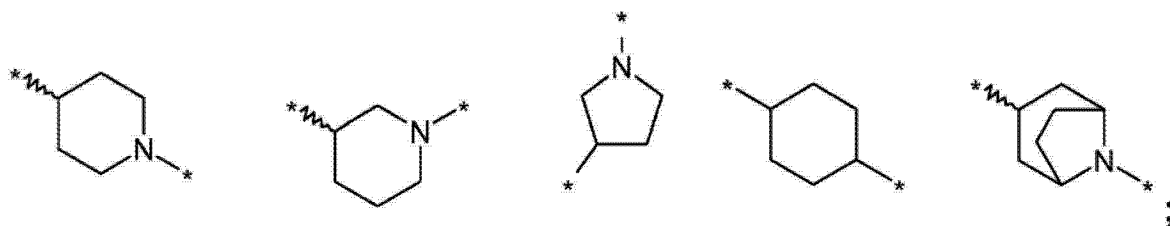
[0227] ● n 是 0-4 的整数；特别是 0 或 1；

[0228] ● m 是 0-4 的整数；特别是 0 或 1；更特别是 0；

[0229] ● Cy 代表由饱和（多）环组成的二价基团，包括稠合的、双环的、螺环的或桥连的碳环和杂环；

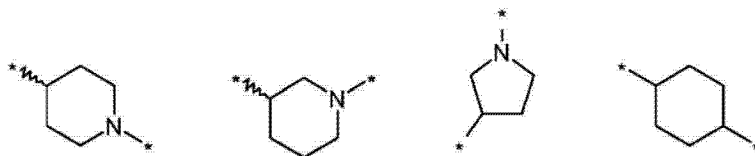
[0230] ● Cy 选自：

[0231]



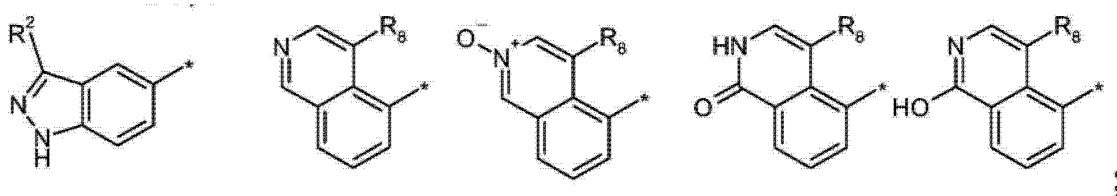
[0232] 具体地选自：

[0233]



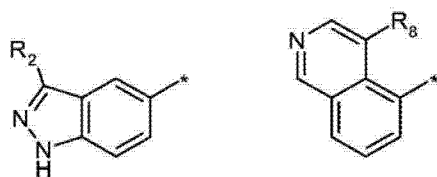
[0234] ● Ar 选自：

[0235]



[0236] 具体地选自：

[0237]



[0238] ● R^2 是氢或甲基；特别是氢；

[0239] ● R^8 是氢、甲基、卤素或炔基；特别是氢或甲基；更特别是氢；

[0240] ● R^1 是任选地被卤代或 C_{1-6} 烷基取代的芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基被取代基取代，所述取代基选自：

[0241] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ ；

[0242] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$ ；

[0243] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$ ；

[0244] ● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$ ；和

[0245] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基；其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代，所述取代基选自： $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$ ；

[0246] 具体地，取代基选自：

[0247] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ ；

[0248] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$ ；

[0249] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$ ；和

[0250] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基；其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷

基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$; 特别是被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0251] ● R^1 是芳基或杂芳基; 特别是芳基、吡咯基或噻吩基; 更特别是苯基、吡咯基或噻吩基, 其被选自下述的取代基取代:

[0252] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$;

[0253] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$;

[0254] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$;

[0255] ● Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 或 $-\text{S}-\text{Het}^1$; 和

[0256] ● $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 其中所述 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$;

[0257] 具体地, 取代基选自:

[0258] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$;

[0259] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$;

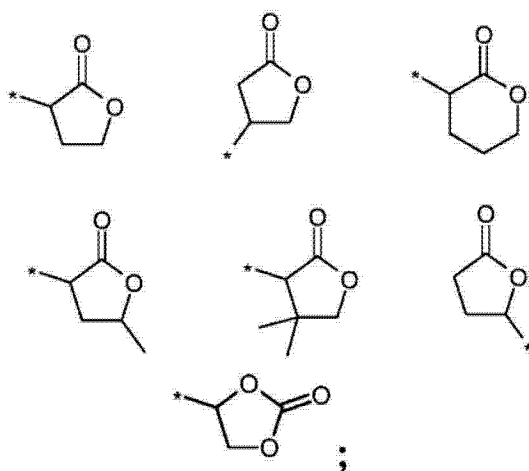
[0260] ● $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$; 和

[0261] ● $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 其中所述 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 和 $-\text{S}-\text{Het}^1$; 特别是被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0262] ● p 是 0-3 的整数; 特别是 0 或 1;

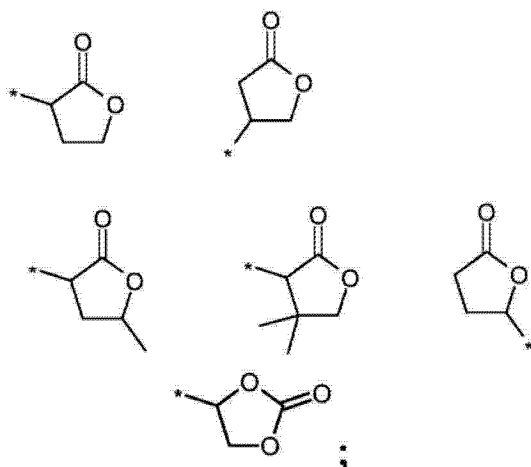
[0263] ● Het^1 选自:

[0264]



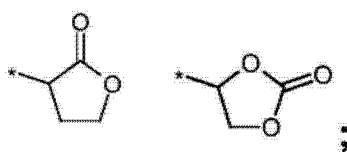
[0265] 具体地, Het^1 选自:

[0266]



[0267] 更具体地, Het¹ 选自:

[0268]



[0269] ● R²¹ 选自: 任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烯基、任选地被取代的 C₁₋₂₀ 炔基、任选地被取代的 C₃₋₁₅ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的杂芳基; 具体地选自任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基和任选地被取代的芳基; 更具体地选自芳基和任选地被取代的 C₁₋₂₀ 烷基;

[0270] ● R²¹ 选自 C₁₋₂₀ 烷基或芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基或芳基任选地被一个或多个选自下述组的基团取代: 卤代、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和烷氧基; 更具体地任选地被一个选自下述组的基团取代: 环烷基、芳基、羟基、烷氧基和杂环基;

[0271] ● R²¹ 选自芳基和 C₁₋₂₀ 烷基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基任选地被下述基团取代: 卤代、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或烷氧基; 更具体地被环烷基、苯基、羟基、烷氧基和杂环基取代;

[0272] ● R²² 是任选地被取代的 C₁₋₆ 烷基; 特别是 C₁₋₆ 烷基;

[0273] ● R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: 芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基和 -O-C₂₋₆ 烷基;

[0274] 其中所述芳基、杂芳基、-O-C₂₋₆ 烷基、-NH-C₂₋₆ 烷基或 -S-C₂₋₆ 烷基各自独立地被取代基取代, 所述取代基选自: C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹ 和 -S-Het¹;

[0275] 具体地, R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹ 和 -S-Het¹;

[0276] 更具体地, R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基或芳基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基或芳基被 1、2 或 3 个(优选 1 个)取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹ 和 -S-Het¹;

[0277] 甚至更具体地, R³ 选自: Het¹、C₁₋₂₀ 烷基或苯基; 其中所述 C₁₋₂₀ 烷基或苯基被 1、2 或 3 个(优选 1 个)取代基取代, 所述取代基各自独立地选自: -(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹

和 $-S-Het^1$;

[0278] ● R^4 选自:氢或 C_{1-6} 烷基;特别是氢;

[0279] ● R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起形成被一个取代基取代的杂环,所述取代基选自: C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基;其中所述 C_{1-20} 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自:芳基、杂芳基、 $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-S-Het^1$ 、 $-S-C_{2-6}$ 烷基、 $-NH-C_{2-6}$ 烷基和 $-O-C_{2-6}$ 烷基;

[0280] 其中所述 $-O-C_{2-6}$ 烷基、 $-NH-C_{2-6}$ 烷基或 $-S-C_{2-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自: $C(=O)-OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

[0281] ● R^3 和 R^4 不可以与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0282] ● R^1 不可选自被 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{21}$ 取代的芳基或杂芳基;

[0283] ● R^1 不可选自咪唑基;

[0284] ● 如果 R^1 是苯基,那么所述苯基不可在对位被 $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$ 取代;

[0285] ● 如果 R^1 是苯基,那么所述苯基在间位被取代;具体地,所述苯基在间位被选自下述组的取代基取代:

[0286] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

[0287] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

[0288] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;

[0289] ● Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 或 $-S-Het^1$;和

[0290] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基;其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自: $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$;

[0291] 具体地,取代基选自:

[0292] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{21}$;

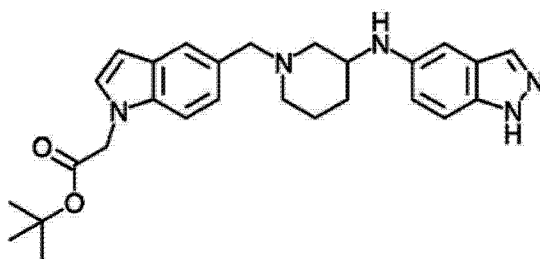
[0293] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$;

[0294] ● $-(CH_2)_p-C(=O)-SR^{22}$;和

[0295] ● $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基;其中所述 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基各自独立地被取代基取代,所述取代基选自: $-C(=O)-OR^{21}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 和 $-S-Het^1$,特别是被 $-C(=O)-NR^3R^4$ 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基;

[0296] ● 所述式 I 的化合物不是

[0297]



[0298] 本发明的化合物可以根据以下实施例所提供的反应方案制备,但本领域技术人员会明白这些都仅作为本发明的示范,而本发明的化合物可以根据任何有机化学技术人员的

常用标准合成工艺制备。

[0299] 在优选的实施方案中,本发明的化合物可用作激酶抑制剂,更特别是为至少一种 ROCK 激酶(选自 ROCKI 和 ROCKII)提供抑制作用,尤其是软 ROCK 抑制剂。

[0300] 本发明另外提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物作为人药或兽药用途,特别是用于预防和/或治疗至少一种涉及 ROCK 的疾病或障碍,例如与平滑肌细胞功能、炎症、纤维化、过度的细胞增殖、过度的血管生成、高反应性、屏障功能障碍、神经变性、和重塑有关的疾病。

[0301] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗至少一种疾病或障碍的用途,所述疾病或障碍选自:眼疾病;呼吸道疾病;喉、鼻和耳疾病;肠疾病;心血管疾病和血管疾病;炎性疾病;神经学疾病和中枢神经系统疾病;增生性疾病;肾疾病;性功能障碍;骨疾病;良性前列腺增生、移植排斥、痉挛、高血压、慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应。

[0302] 在一个优选实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗眼疾病的用途和/或用于预防、治疗和/或减轻与其有关的并发症和/或症状的用途,所述眼疾病包括但不限于视网膜病变、视神经病、青光眼和退行性视网膜疾病诸如年龄相关的黄斑变性、色素性视网膜炎和炎症性眼疾病。

[0303] 在另一个优选实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗呼吸道疾病的用途和/或用于预防、治疗和/或减轻与其有关的并发症和/或症状的用途,所述呼吸道疾病包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD);支气管炎和鼻炎和呼吸窘迫综合征。

[0304] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗心血管疾病和血管疾病的用途和/或用于预防、治疗和/或减轻与其有关的并发症和/或症状的用途,所述心血管疾病和血管疾病包括但不限于肺性高血压和肺血管收缩。

[0305] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗喉、鼻和耳疾病的用途,所述喉、鼻和耳疾病包括但不限于窦问题、听力问题、牙痛、扁桃体炎、溃疡和鼻炎。

[0306] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗皮肤疾病的用途,所述皮肤疾病包括但不限于角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层增厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡形成。

[0307] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗肠疾病的用途,所述肠疾病包括但不限于炎性肠病(IBD)、结肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎和克罗恩氏病。

[0308] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和/或治疗炎性疾病的用途和/或用于预防、治疗和/或减轻与其有关的并发症和/或症状和/或炎性反应的用途,所述炎性疾病包括但不限于接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0309] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防、治疗和 / 或控制神经学疾病和中枢神经系统疾病的用途,所述神经学疾病和中枢神经系统疾病包括但不限于神经性疼痛。本发明的化合物因此适合用于在不同的神经系统疾病中预防预防神经变性和刺激神经再生,和 / 或用于预防、治疗和 / 或减轻与其有关的并发症和 / 或症状。

[0310] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗增生性疾病的用途和 / 或用于预防、治疗和 / 或减轻与其有关的并发症和 / 或症状和 / 或炎性反应的用途,所述增生性疾病包括但不限于乳腺、结肠、肠、皮肤、头和颈、神经、子宫、肾、肺、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症;巨大淋巴结增生症;肉瘤;恶性细胞瘤;和黑素瘤。

[0311] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗肾疾病的用途和 / 或用于预防、治疗和 / 或减轻与其有关的并发症和 / 或症状和 / 或炎性反应的用途,所述肾疾病包括但不限于肾纤维化或肾功能障碍。

[0312] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗性功能障碍的用途和 / 或用于治疗与使用某些药物(诸如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物)的治疗有关的性功能障碍的用途,所述性功能障碍包括但不限于性腺功能减退症、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术。

[0313] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗骨疾病的用途和 / 或用于预防、治疗和 / 或减轻与其有关的并发症和 / 或症状和 / 或炎性反应的用途,所述骨疾病包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎。

[0314] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗疾病和障碍的用途和 / 或用于预防、治疗和 / 或减轻与其有关的并发症和 / 或症状,所述疾病和障碍是例如良性前列腺增生、移植排斥、痉挛、慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应。

[0315] 在一个优选实施方案中,本发明提供了如上文所定义的化合物的用途或包含所述化合物的组合物用于预防和 / 或治疗青光眼、黄斑变性(包括年龄相关的黄斑变性)、哮喘、性功能障碍或 COPD 的用途。

[0316] 治疗方法

[0317] 本发明另外提供了一种用于预防和 / 或治疗至少一种疾病或障碍的方法,所述疾病或障碍选自:眼疾病;呼吸道疾病;喉、鼻和耳疾病;肠疾病;心血管疾病和血管疾病;炎性疾病;神经学疾病和中枢神经系统疾病;增生性疾病;肾疾病;性功能障碍;骨疾病;良性前列腺增生;移植排斥;痉挛;高血压;慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0318] 在一个优选实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗眼疾病的方法,所述眼疾病包括但不限于视网膜病变、视神经病、青光眼和退行性视网膜疾病诸如年龄相关的黄斑变性、色素性视网膜炎和炎症性眼疾病;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0319] 在另一个优选实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗呼吸道疾病的方法,所述呼吸道疾病包括但不限于肺纤维化、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、纤维化、肺炎、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD) 支气管炎、鼻炎和呼吸窘迫综合征;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0320] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗心血管疾病和血管疾病的方法,所述心血管疾病和血管疾病包括但不限于肺性高血压和肺血管收缩;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0321] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗炎性疾病的方法,所述炎性疾病包括但不限于接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0322] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗喉、鼻和耳疾病的方法,所述喉、鼻和耳疾病包括但不限于窦问题、听力问题、牙痛、扁桃体炎、溃疡和鼻炎;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0323] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗皮肤疾病的方法,所述皮肤疾病包括但不限于角化过度、角化不全、颗粒层增厚、棘层增厚、角化不良、棘细胞层水肿和溃疡形成;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗肠疾病的方法,所述肠疾病包括但不限于炎性肠病 (IBD)、结肠炎、胃肠炎、肠梗阻、回肠炎、阑尾炎和克罗恩氏病;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0325] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗神经学疾病和中枢神经系统疾病的方法,所述神经学疾病和中枢神经系统疾病包括但不限于神经性疼痛。本发明的化合物因此适合用于在不同的神经系统疾病预防神经变性和刺激神经再生;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0326] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗增生性疾病的方法,所述增生性疾病包括但不限于乳腺、结肠、肠、皮肤、头颈、神经、子宫、肾、肺、肝、卵巢、胰腺、前列腺或甲状腺的癌症;巨大淋巴结增生症;肉瘤;恶性细胞瘤;和黑素瘤;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0327] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗肾疾病的方法,所述肾疾病包括但不限于肾纤维化或肾功能障碍;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0328] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗性功能障碍的方法和 / 或用于治疗与使用某些药物(诸如用于治疗高血压、抑郁或焦虑的药物)的治疗有关的性功能障碍的方法,所述性功能障碍包括但不限于性腺功能减退症、膀胱疾病、高血压、糖尿病或盆腔手术;所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0329] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗骨疾病的方法,所

述骨疾病包括但不限于骨质疏松症和骨关节炎 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0330] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗疾病和障碍的方法,所述疾病和障碍是例如良性前列腺增生、移植排斥、痉挛、慢性阻塞性膀胱疾病和变态反应 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0331] 在一个优选实施方案中,本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗青光眼、退行性视网膜疾病、年龄相关的黄斑变性、视网膜病变、哮喘、性功能障碍或 COPD 的方法 ;所述方法包括 :给有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文中定义的化合物或组合物。

[0332] 在本发明中,特别优选的是,在下文所述的 ROCK 抑制测定中能以小于 $10\ \mu\text{M}$ 、优选地小于 $1\ \mu\text{M}$ 、更优选地小于 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值抑制 ROCK 的式 I 化合物或其任何子集。

[0333] 所述的抑制可能会发生于体外和 / 或体内,当发生于体内时,优选以如上定义的选择性方式进行。

[0334] 本文中使用的术语“ROCK 介导的病症”或“疾病”是指已知能发挥作用的任何疾病或其它有害的状况。术语“ROCK 介导的病症”或“疾病”也表示通过 ROCK 抑制剂能达到缓解作用的疾病或病症。相应地,本发明的另一个实施方案涉及到 ROCK 发挥作用下治疗或减轻一个或更多疾病的严重性。

[0335] 在药物用途方面,本发明的化合物可用作游离酸或碱、和 / 或以药学上可接受的酸加成 / 或碱加成盐的形式(如 :通过无毒性的有机或无机酸或碱取得)、水合物、溶剂化物和 / 或复合物,和 / 或以酯类的前药(pro-drug) 或前体药物(pre-drug) 形式。除另有注明外,否则本文中使用的术语“溶剂化物”表示任何用本发明化合物与合适无机溶剂(如 :水合物) 或有机溶剂(例如但不限于醇类、酮类、酯类等) 形成的组合形式。技术人员将清楚知道这类盐、水合物、溶剂化物等及其制备 ;盐、水合物、溶剂化物等的参考可见于 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 和 US-A-6, 372, 733。

[0336] 根据本发明的化合物的药学上可接受的盐,即以水、油可溶性的或可分散的产物形式呈现,包括常规无毒性盐或从例如无机或有机酸或碱形成的季铵盐。这样的酸加成盐的例子包括 :乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2- 萘 - 磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠和钾盐、碱土金属盐诸如钙和镁盐、与有机碱形成的盐诸如二环己胺盐、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、和与诸如精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成的盐。此外,碱性含氮基团可用诸如下述试剂季铵化 :低级烷基卤化物,诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物 ;二烷基硫酸盐如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐 ;长链卤化物诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物 ;芳烷基卤化物如苄基和苯乙基 - 溴化物等。其它药学上可接受的盐包括硫酸盐乙醇化物和硫酸盐。

[0337] 通常,对于制药用途而言,本发明的化合物可以被制为药物制剂或药物组合物,其

包含至少一种本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和 / 或佐剂、以及任选地一种或多种其它的药学活性化合物。

[0338] 通过非限制性例子的方式,这类制剂可以呈适合口服施用、胃肠外施用(诸如通过肌肉内或皮下注射)、玻璃体内注射、局部施用(包括眼用)、吸入给药、通过皮肤贴剂、通过植入物、通过栓剂等的形式。这类合适的施用形式(基于给药方式,可能是固体、半固体或液体形式)以及其制备方法和用于制备的载体,稀释剂及辅料,都已为技术人员熟知;可参见例如 US-A-6, 372, 778、US-A-6, 369, 086、US-A-6, 369, 087 和 US-A-6, 372, 733, 以及诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 最新版本这样的标准手册。

[0339] 这类制剂的某些优选但非限制性的例子包括片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、软和硬明胶胶囊剂、栓剂、滴眼剂、无菌注射溶液和无菌包装的粉末(通常使用前需重新构建)以用作快速浓注给药和 / 或连续给药,并可以用本身适用于这些制剂的载体、赋形剂及稀释剂进行配制,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、金合欢树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素、(无菌)水、甲基纤维素、甲基-丙基羟基苯甲酸酯、滑石粉、硬脂酸镁、食用油、植物油和矿物油或其合适的混合物。制剂可以任选地含有其它药学活性物质(可能会或不会与本发明的化合物产生协同作用)及在药物制剂中常用的其它物质,诸如润滑剂、润湿剂、乳化剂和助悬剂、分散剂、崩解剂、增量剂(bulking agent)、填充剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、流动调节剂、脱模剂等。

[0340] 此外,诸如醇类的共溶剂可提高化合物的溶解度和 / 或稳定性。在制备水性组合物时,加入本发明化合物的盐将会更合适,这是因为它们的水溶性更高。

[0341] 对于疼痛治疗,本发明的化合物可被局部使用。对于局部施用,喷雾、软膏或透皮贴剂或其它适用于外用、透皮和 / 或皮内给药形式的化合物可能是有益的。

[0342] 对于眼科应用,溶液、凝胶剂、片剂等通常会使用生理盐水溶液、凝胶或赋形剂作为主要媒介物。眼科制剂最好能使用适当的缓冲系统以舒适的 pH 值来制备。

[0343] 更具体而言,组合物可以制成包含治疗有效量的由本发明的化合物的固体分散体和一种或多种药学上可接受的水溶性的聚合物组成的颗粒的药物制剂。

[0344] 术语“固体分散体”表示包含至少有两个成分的固态(而不是液态或气态)系统,其中一个成分能或多或少均匀地分散到其它一种或多种成分中。当所述成分分散性使得系统在化学和物理性质上统一或各处均质或由热力学上定义的单相组成,这类固体分散体将被称为“固体溶液”。固体溶液是一种优选的物理系统,这是因为其中成分对所施用的生物体通常是生物可利用的。

[0345] 以纳米粒子的形式配制化合物可能会进一步带来方便,所述纳米离子具有吸附在其表面的、足以将有效平均粒径维持在小于 1000nm 的表面改性剂。合适的表面改性剂优选选自已知的有机及无机药物赋形剂。这类赋形剂包括各种聚合物、低分子量寡聚物、天然产物及表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子及阴离子表面活性剂。

[0346] 另一个配制本发明化合物的令人感兴趣的方式包括一种药物组合物,其中将化合物掺入亲水性聚合物中,然后将这种混合物作为涂膜涂在许多小珠上,从而产生可方便制备且适用于制备口服用的药物剂型的具良好生物利用度的组合物。适合用于在珠子中作为核心的材料可以呈多种形式,只要所述材料是药学上可接受的并具有适当的尺寸及硬度。

这种材料的例子是聚合物、无机物质、有机物质、糖类及其衍生物。

[0347] 该制剂可用本身已知的方式制备,这通常涉及混合至少一种本发明的化合物及一种或多种药学上可接受的载体,如果需要的话,当必要时在无菌条件下,与其它药物活性化合物组合。再次参考标准手册,诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 的最新版。

[0348] 本发明的药物制剂优选制成单位剂型或适当地被包装,例如盒、泡罩、小瓶、瓶、香包、安瓿或任何其它合适的单剂量或多剂量的支持物或容器(贴有适当标签);任选地加上一个或更多包含产品信息和 / 或使用说明的小册子。一般来说,该单位剂量将包含至少一种 1-1000mg 且通常 5-500mg 的本发明化合物,如每单位剂量约 10、25、50、100、200、300 或 400mg。

[0349] 所述化合物可以通过多种途径施用,包括口服、直肠、眼、透皮或鼻内途径,主要取决于所用的具体制剂及需治疗或预防的病症(例如用于治疗眼疾病的滴眼剂或用于治疗肺疾病的干粉吸入器)。至少一种本发明化合物通常以“有效量”施用,也就是说在合适的施用后足以在被施用的个体中实现期望的治疗或预防效果的式 I 化合物或其任何子集的任意量。通常取决于要预防或治疗的病症及施用途径,该有效量通常会每日每千克患者体重 0.001-1000mg,更经常是 0.1-500mg,例如 1-250mg,如每日每千克患者体重约 5、10、20、50、100、150、200 或 250mg,能够以每日单剂量,将每日剂量分成一次或多次,或基本上持续给药,例如通过可植入的医疗装置或缓释制剂。治疗医生可能会根据诸如年龄、性别、病人的一般状况及疾病 / 症状的性质及严重性来决定施用量、给药途径及进一步的治疗方案。再次参考 US-A-6,372,778、US-A-6,369,086、US-A-6,369,087 和 US-A-6,372,733,和上述的其它现有技术,以及诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences 最新版本这样的标准手册。

[0350] 按照本发明的方法,所述的药物组合物可以在治疗过程中分别在不同的时间施用或同时以分开的或单一的组合形式施用。因此,本发明应被理解为涵盖所有这些同时或交替的治疗方案,而术语“施用”将会相应地被作出诠释。

[0351] 对于口服形式,本发明的组合物可以混入合适的添加剂,例如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂,并使用惯常的方式转换成合适的施用形式,例如片剂、包衣片、硬胶囊剂、水溶液、醇溶液、或油性溶液。合适惰性载体的例子是阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉,特别是玉米淀粉。在这种情况下,药物的制备可以是干燥及润湿的颗粒二者。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油,如葵花子油或鳕鱼肝油。水溶液或醇溶液的合适溶剂是水、乙醇、糖溶液或它们的混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也适用于其它施用形式的进一步助剂。作为立即释放的片剂,这些组合物可以含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和 / 或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增充剂(extender)、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0352] 当通过鼻腔气雾剂或吸入方式施用时,这些组合物可以根据药物制剂领域众所周知的技术制备,并可以制备成盐水溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、吸收促进剂以提高生物利用度,并采用本领域已知的碳氟化合物和 / 或其它增溶剂或分散剂。以气雾剂或喷雾剂形式施用的合适药物制剂包括本发明化合物或其在药学上可接受溶剂中的生理耐受盐的溶液、悬浮液或乳液,例如乙醇或水,或这类溶剂的混合物。如有需要的话,该制剂另外还可以包含其它制药助剂,例如表面活性剂、乳化剂、稳定剂及推进剂。

[0353] 对于注射,如果有需要的话,可以用常规物质(诸如增溶剂、乳化剂或其它助剂)将本发明的化合物配制成溶液、混悬液或乳剂。本发明的化合物也可被低压冻干,而所获取的冻干粉剂用于例如生产注射制剂。例如,适当的溶剂是水、生理盐水溶液或醇,如乙醇、丙醇、甘油,此外也有如葡萄糖溶液或甘露醇溶液的糖溶液,或者以上提到的各种溶剂的混合物。注射液或悬浮液可根据领域已知的技术制成,使用合适的无毒、肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏液或等渗的氯化钠溶液,或者适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂,例如无菌、无刺激性、不挥发性油,包括人工合成的单甘酯或甘油二酯及脂肪酸,包括油酸。

[0354] 当通过栓剂方式为直肠给药时,这些制剂可能通过混合本发明化合物及合适的非刺激性赋形剂制成,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,它们在一般温度下呈固体状态,但在直肠腔中会液化和/或溶解,以释放出药物。

[0355] 在优选的实施方案中,本发明的化合物及组合物都被局部使用,例如用于局部或吸附及非吸附应用。

[0356] 该组合物在兽医领域具有其一定价值,其目的不仅包括预防和/或治疗动物疾病,而且也经济上重要的动物如牛、猪、羊、鸡、鱼等促进生长和/或它们的重量和/或肉或其它从动物身上获得的产品的数量和/或质量。因此,在另一个方面,本发明涉及到供兽医用途的组合物,该组合物包含至少一种本发明化合物及至少一种合适的载体(即适合动物使用的载体)。本发明还涉及到使用本发明化合物来制备这类组合物。

[0357] 现在将通过下面的合成实施例和生物学实施例来解释本发明,但是所述实施例不得以任何方式限制本发明的范围。

[0358] 实施例

[0359] A. 化合物的物理化学性能

[0360] A. 1. 化合物纯度

[0361] 除非另有说明,否则化合物的纯度将通过液相色谱法/质谱法(LC/MS)证实,如下:

[0362] ● HPLC 系统:具有光电二极管阵列检测器 Waters996 的 Waters2690;柱:C18;梯度:在3min内从溶剂A(H₂O/甲酸 26.5nM)0%至溶剂B(CH₃CN/甲酸 17nM)80%。流量:2.75ml/min。

[0363] ● 质谱仪: Micromass 平台 LC。电离:电喷射(极性:阴性和阳性)

[0364] A. 2. 构型的划分:

[0365] 采用 Cahn-Ingold-Prelog 系统划分手性中心的绝对构型,其中不对称碳上的四个基团将根据一组序列规则排名。参考 Cahn;Ingold;Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 385-415。

[0366] A. 3. 立体化学:

[0367] 本领域技术人员已知的是,特定的对映异构体(或非对映异构体)可以通过不同的方法获得,例如但不限于手性拆分(例如,与光学活性酸或碱形成的盐类可用于形成非对映异构盐,它们可以促进式 I 化合物或其任何子集的光学活性异构体的分离)、不对称的合成或制备型手性色谱法(使用不同的柱,如得自 Chiral Technologies Europe(Illkirch, 法国)的 Chiralcel OD-H(三-3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯,46×250或100×250mm,5μm)、

Chiralcel OJ(三-甲基苯甲酸酯, 46×250 或 100×250mm, 5 μm)、Chiralpak AD(三-3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯, 46×250mm, 10 μm) 和 Chiralpak AS(三-(S)-1-苯基乙基氨基甲酸酯, 46×250mm, 10 μm)。如果方便的话, 立体异构体可以从具有已知构型的市售材料得到(这类化合物包括例如氨基酸)。

[0368] A. 4. 分子的名称

[0369] 使用软件 MDL ISIS™/Draw2.3 指定分子的名称。

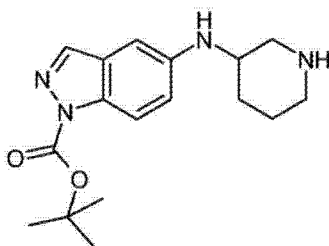
[0370] B. 化合物合成

[0371] B. 1. 中间体

[0372] 通过本领域技术人员众所周知的方法以及在如下所示的合成操作和实验操作中描述的方法, 可以制备本发明的化合物。

[0373] 中间体 1:5-(哌啶-3-基氨基)-吲唑-1-甲酸叔丁酯

[0374]



[0375] 向 5-硝基-吲唑 (200g, 1.2mol, 1.0 当量) 在 THF(2L) 中的溶液中, 加入 DMAP(22g, 0.18mol, 0.15 当量) 和 TEA(248g, 2.4mol, 2.0 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌 20min, 然后将 Boc₂O(320g, 1.5mol, 1.2 当量) 一次性加入反应混合物中。将反应混合物在 30℃ 搅拌 16 小时, 蒸发, 并将残余物溶解在 DCM(2L) 中。用 HCL 水溶液 (0.5M) (1L×3) 和 H₂O(1L×3) 洗涤 DCM 溶液, 经 MgSO₄ 干燥, 并浓缩至干燥, 得到 Boc 保护的 5-硝基-吲唑 (310g, 96%)。

[0376] 向 5-硝基-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (300g, 1.1mol, 1.0 当量) 在 THF(3L) 中的溶液中, 在有 H₂(50psi) 存在下, 用 Pd/C(30g) 作为催化剂在 40℃ 对混合物进行氢化。将反应混合物在 40℃ 搅拌 16 小时。TLC(PE:EA=4:1) 表明反应结束。吸收 H₂ 以后, 滤出催化剂, 并蒸发滤液, 得到粗制的 5-氨基-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (252g, 95%), 其不经纯化直接用于下一步。

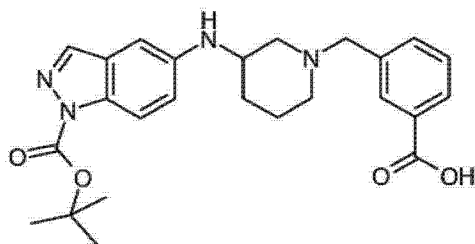
[0377] 将 1-苄基-哌啶-3-酮盐酸盐 (116g, 0.52mol, 1.2 当量) 和 TEA(43.5g, 0.43mol, 1.0 当量) 在 DCE(800ml) 中的混合物在 30℃ 搅拌 1 小时。然后, 在 30min 以后, 将 5-氨基-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (100g, 0.43mol, 1.0 当量) 和 CH₃COOH(25.8g, 0.43mol, 1.0 当量) 一次性加入反应混合物 NaBH(OAc)₃(273g, 1.29mol, 3.0 当量) 中。将混合物在 30℃ 搅拌 16 小时。LC-MS 表明反应结束。将 1L DCM 加入反应混合物中, 并用饱和 NaHCO₃(800ml×3) 和 H₂O(500ml×3) 洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并通过旋转蒸发器浓缩。使用 DCM:CH₃OH=60:1, 通过在硅胶上的柱色谱法纯化粗产物, 得到 5-(1-苄基-哌啶-3-基氨基)-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (131g, 75%)。

[0378] 将前述化合物 (120g, 0.3mol, 1.0 当量) 溶解在 CH₃OH(1.5L) 中, 并在有 H₂(50psi) 存在下, 用 Pd/C(12g) 作为催化剂在 40℃ 将混合物氢化。将反应混合物在 40℃ 搅拌 16 小时。TLC(DCM:CH₃OH=10:1) 表明反应结束。吸收 H₂ 以后, 滤出催化剂, 并蒸发滤液, 得到标

题产物 (90g, 95%), 其不经纯化直接用于下一步。

[0379] 中间体 2: 5-[1-(3-羧基-苄基)-哌啶-3-基氨基]-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (Boc 保护的和去 Boc 的化合物的混合物)

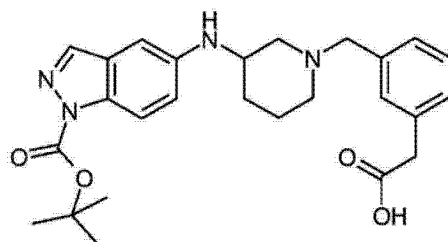
[0380]



[0381] 向中间体 1 (20g, 0.063mol, 1.0 当量) 和 (3-甲酰基)-苯甲酸 (11.4g, 0.076mol, 1.2 当量) 和 TEA (12.8g, 0.126mol, 2.0 当量) 在 DCE (200ml) 中的混合物中, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (26.8g, 0.132mol, 2.0 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌 16 小时。TLC (DCM/ CH_3OH =10:1) 表明反应结束。加入 80ml DCM, 并将有机层用饱和的 NaHCO_3 (150mlx3) 和 H_2O (150mlx3) 洗涤, 然后在 Na_2SO_4 上干燥, 并通过旋转蒸发器浓缩。通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到保护的和去保护的中间体 5 的混合物 (15.2g, 54%)。

[0382] 中间体 3: 5-[1-(3-羧甲基-苄基)-哌啶-3-基氨基]-吲唑-1-甲酸叔丁酯 (Boc 保护的和去 Boc 的化合物的混合物)

[0383]

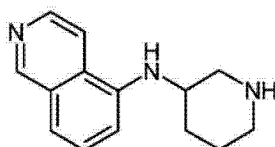


[0384] 在室温, 将间-甲苯基-乙酸 (15g, 0.1mol, 1.0 当量) 在无水 CCl_4 (150ml) 中的溶液加入 NBS (18.3g, 0.105mol, 1.05 当量) 和 AIBN (0.8g, 0.0049mol, 0.05 当量) 在无水 CCl_4 (150ml) 中的溶液中。将反应混合物回流 16 小时, 冷却至室温, 滤出得到黄色固体, 将其用 CCl_4 洗涤, 并干燥得到期望的产物 (3-溴甲基-苄基)-乙酸 (18g, 79.3%)。

[0385] 向中间体 1 (20g, 0.063mol, 1.0 当量) 和 DIEA (16.3g, 0.126mol, 2.0 当量) 在 THF (200ml) 中的混合物中, 加入 (3-溴甲基-苄基)-乙酸 (17.4g, 0.076mol, 1.2 当量)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。TLC (DCM/ CH_3OH =10:1) 表明反应结束。蒸发溶剂, 并通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到保护的和去保护的中间体 3 的混合物 (14g, 54%)。

[0386] 中间体 4: 异喹啉-5-基-哌啶-3-基-胺盐酸盐

[0387]



[0388] 在 -15℃, 向异喹啉 (120g, 0.929mol) 在 H_2SO_4 (1L) 中的溶液中, 加入 KNO_3 (112.6g, 1.115mol) (逐份)。将混合物在室温搅拌 2 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯

=2:1) 表明反应结束。在 0℃, 将混合物加入水 (3L) 中。通过加入 NH_4OH , 将混合物调节至 pH8, 并过滤。用甲基叔丁基醚 (1L×2) 洗涤滤饼, 并在真空中浓缩, 得到 5-硝基-异喹啉 (160g, 94%), 为黄色固体。

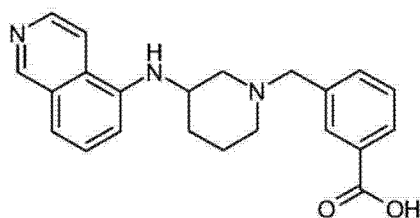
[0389] 在室温, 向 5-硝基-异喹啉 (150g, 0.861mol) 在 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}=4:1$ (5L) 中的溶液中, 加入 NH_4Cl (92.2g, 1.723mol) 和 Fe (193g, 3.445mol)。然后, 将混合物加热至 80℃, 并搅拌 10 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 表明反应结束。将混合物冷却至室温, 并穿过硅藻土 (Celite) 垫过滤。用 EtOH (2L×2) 洗涤滤饼。在真空中浓缩滤液, 以除去大部分 EtOH 。用 EtOAc (500ml×10) 萃取残余物。合并的层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩, 得到 5-氨基-异喹啉 (67g, 54%), 为黄色固体。

[0390] 在室温, 向 5-氨基-异喹啉 (47g, 0.320mol) 在 CH_3COOH (1800mL) 中的溶液中, 加入 3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (69.6g, 0.376mol) 和 Na_2SO_4 (267g, 1.88mol)。将混合物在室温搅拌 0.5 小时。然后, 向混合物中逐步地加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84.6g, 0.376mol)。将混合物在室温搅拌 18 小时。通过加入 K_2CO_3 , 将混合物调节至 pH8, 并用 EtOAc (2L×3) 萃取 (合并的层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过在硅胶上的柱色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 进行纯化, 得到 3-(异喹啉-5-基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (55g, 53%), 为黄色油。

[0391] 在室温, 向 3-(异喹啉-5-基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80g, 0.244mol) 在 EtOAc (1000mL) 中的溶液中, 加入 HCl-EtOAc (1000mL)。将混合物在室温搅拌 2.5 小时。TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 表明反应结束。过滤反应混合物。在真空下干燥滤饼, 得到标题化合物 (66g, 100%), 为黄色固体。

[0392] 中间体 5: 3-[3-(异喹啉-5-基氨基)-哌啶-1-基甲基]-苯甲酸

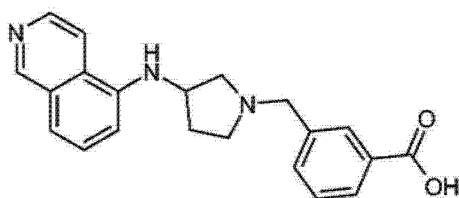
[0393]



[0394] 向中间体 4 (10g×2, 0.0379mol×2) 在 DCE (400mL×2) 中的溶液中, 加入 Et_3N (9.2g×2, 0.0910mol×2) 和 MgSO_4 (20×2, 0.139mol×2), 并在 30℃ 搅拌 0.5h。加入 3-甲酰基苯甲酸 (6.26g×2, 0.0417mol×2) 和 AcOH (5.46g×2, 0.0910mol×2)。将反应混合物在 30℃ 搅拌 0.5 小时。加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24.1g×2, 0.1137mol×2), 并将反应混合物在 30℃ 搅拌过夜。TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 表明反应结束。过滤反应混合物。用 CH_2Cl_2 洗涤滤饼, 用盐水洗涤滤液, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 并通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到中间体 5 (10.2g, 37.2%), 为黄色固体。

[0395] 中间体 6: 3-[3-(异喹啉-5-基氨基)-吡咯烷-1-基甲基]-苯甲酸

[0396]



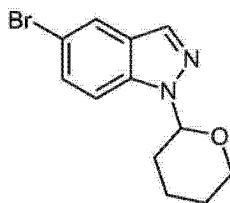
[0397] 在 0 °C, 向异喹啉-5-胺 (15g, 104mmol) 和 3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (23.12g, 125mmol, 1.2 当量) 在 AcOH(300mL) 中的均匀溶液中, 逐滴加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (44.1g, 208mmol, 2 当量) 在 AcOH(200mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 并浓缩至干燥。然后, 通过加入饱和的 Na_2CO_3 水溶液, 将残余物调节至 pH10, 并用 DCM($\times 3$) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩, 得到预期的化合物, 其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0398] 用 HCl 将前述化合物 (104mmol) 在二乙基醚 (1L) 中的溶液鼓泡 1h。将混悬液搅拌 5h, 并蒸发溶剂。然后, 将残余物溶解在水中, 并通过加入 5M NaOH, 将 pH 调节至 pH>12。用 DCM($3\times$) 萃取水层, 合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤和在真空下浓缩, 得到预期的化合物 (20.5g, 92%), 为褐色粉末。

[0399] 向前述化合物 (10g, 46.9mmol) 在无水 THF(100mL) 中的混悬液中, 加入 3-甲酰基苯甲酸 (7.74g, 51.6mmol, 1.1 当量), 并将混合物在 50 °C 搅拌 15min。然后, 将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29.8g, 141mmol, 3 当量) 在 THF(60mL) 中的白色浆溶液加入混合物中, 在室温搅拌过夜, 并浓缩至干燥。最后, 通过 C18 柱色谱法纯化残余物, 得到中间体 6 (8g, 49%), 为褐色粉末。

[0400] 中间体 7: 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑

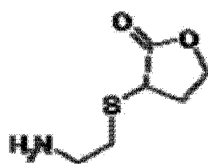
[0401]



[0402] 向 5-溴-1H-吲唑 (2.5g, 12.69mmol, 1.0 当量) 在 DCM(10ml) 中的混悬液中, 加入二氢吡喃 (3.2g, 38mmol, 3.0 当量) 和催化量的 PTSA (12% 在 AcOH 中, 1.8ml, 0.1 当量)。将混合物搅拌过夜, 并通过加入碳酸氢钠进行中和。然后, 将有机层顺序地用 10% 柠檬酸和盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 并在真空下浓缩。通过在硅胶上的色谱法纯化得到的残余物, 用 DCM 洗脱, 得到作为无色液体的预期化合物 (3.57g, 82%)。

[0403] 中间体 8: 3-(2-氨基-乙基硫烷基(sulfanyl))-二氢-呋喃-2-酮

[0404]



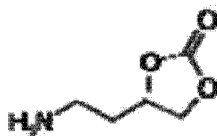
[0405] 向 3-溴-二氢-呋喃-2-酮 (2.49g, 15.1mmol) 和 2-(Boc-氨基)乙硫醇 (2.9g, 16.5mmol) 在 CH_3CN (40ml) 中的溶液中, 加入 K_2CO_3 (4.14g, 30mmol)。将混合物在 80 °C

搅拌 16h, 并蒸发溶剂至干燥。然后通过柱色谱法 (PE/EtOAc=4/1) 纯化残余物, 得到预期的 Boc 保护的中间体 8 (3.8g), 为无色油。

[0406] 将前述化合物 (3.7g, 14.16mmol) 溶解在 10ml EtOAc 中。然后, 将 40mL4N HCl/EtOAc 加入该溶液中, 然后将其在 25℃ 搅拌 2h。过滤白色固体, 并用 PE 洗涤, 得到预期的中间体 8 (2g),

[0407] 中间体 9: 4-(2-氨基-乙基)-[1,3] 间二氧杂环戊烷-2-酮

[0408]



[0409] 在 100mL 高压釜反应器中, 将 60mL NH₃ 在 CH₃OH 中的饱和溶液快速地加入 4-溴-丁-1-烯 (3mL) 中。然后, 将混合物在高压釜中在 90℃ 搅拌 16 小时。反应后, 在真空下浓缩溶剂, 得到丁-3-烯胺的氢溴酸盐 (12g, 95%), 为黄色粉末。

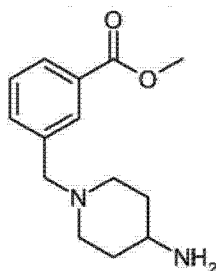
[0410] 在 N₂ 下, 向前述化合物 (12g, 0.08mol) 在 CH₂Cl₂ (1L) 中的混悬液中, 加入 K₂CO₃ (33g, 0.24mol) 在水 (80mL) 中的溶液。将两相混合物冷却至 0℃, 并逐滴加入 Cbz-Cl (22g, 0.128mol)。在该温度搅拌 15min 以后, 将反应混合物在室温搅拌 14 小时。反应结束后, 向混合物中加入 CH₂Cl₂ 和水, 将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 进行纯化, 得到对应的 Cbz 保护的化合物 (12.2g, 75%), 为无色油。

[0411] 在室温在 N₂ 下, 向搅拌的上述化合物 (12.2g, 59.5mmol) 在丙酮/H₂O (60mL/50mL) 中的溶液中, 加入 NMO (7.3g, 62.5mmol) 和 OsO₄ (303mg, 1.2mmol)。加入 OsO₄ 以后, 反应溶液的颜色变成黑色。然后, 将混合物在室温搅拌 10h。TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 表明, 起始原料完全耗尽。将混合物在真空下蒸发。向残余物加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化, 得到对应的二醇 (12g, 85%), 为苍白色固体。

[0412] 在 -20 ~ -30℃ 在 N₂ 下, 向二醇 (9g, 37.66mmol) 在 CH₂Cl₂ (200mL) 中的溶液中, 加入三乙胺 (15.2g, 151mmol)。几分钟后, 在该温度将三光气 (5.5g, 18.83mmol) 逐滴加入混合物中, 并在 -20 ~ -30℃ 搅拌半小时。然后, 将混合物在室温搅拌 15h。TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 表明, 起始原料几乎耗尽。向混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 进行纯化, 得到对应的环化的二氧戊环 (6.5g, 55%), 为苍白色固体。

[0413] 中间体 10: 3-((4-氨基哌啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯

[0414]

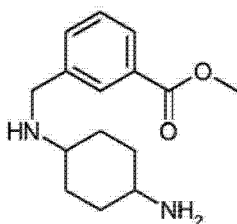


[0415] 向 哌 啶 -4- 基 氨 基 甲 酸 叔 丁 酯 (1.5g, 7.48mmol, 1.0 当 量) 和 K_2CO_3 (1.55g, 11.2mmol, 1.5 当量) 在 CH_3CN (10ml) 中的溶液中, 加入 3-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (1.88g, 8.22mmol, 1.1 当量)。将混合物在室温搅拌过夜, 并在 AcOEt 中稀释。然后, 将有机层顺序地用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩。通过在硅胶上的快速色谱法纯化残余物, 用 DCM/AcOEt (80/20 至 50/50) 洗脱, 得到预期的 Boc-保护的中间体 10 (1.7g, 65%)。

[0416] 用 HCl 气体将前述化合物在 DCM 中的溶液鼓泡 5min, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物, 并用醚洗涤, 得到作为白色粉末的预期的中间体 10 的盐酸盐 (1.5g, 80%)。

[0417] 中间体 11: 3-{[(4-氨基环己基) 氨基] 甲基} 苯甲酸甲酯

[0418]



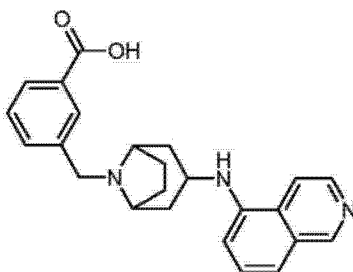
[0419] 将反式-4-(叔-丁氧基羰基氨基) 环己胺 (0.50g, 2.33mmol, 1.0 当量) 和 3-甲酰基苯甲酸甲酯 (0.41g, 2.45mmol, 1.05 当量) 在 THF (13ml) 中的混悬液在 50°C 搅拌 30min。冷却至室温以后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.79g, 3.73mmol, 1.6 当量), 并将反应物在环境温度搅拌至反应结束。

[0420] 通过加入 $NaHCO_3$ 溶液, 淬灭反应, 用 EtOAc (3×) 萃取, 并顺序地用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。有机级分经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过快速色谱法 (硅胶) 纯化粗残余物, 用 DCM/MeOH (99/1 至 91/9) 洗脱, 得到作为白色粉末的 Boc-保护的中间体 (0.54g, 64%)。

[0421] 用 HCl 气体将前述化合物在 DCM 中的溶液鼓泡 5min, 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。通过过滤收集沉淀物, 并用醚洗涤, 得到作为白色粉末的预期的中间体 11 的盐酸盐 (0.47g, 93%)。

[0422] 中间体 12: 3-({3-[(异喹啉-5-基) 氨基]-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-8-基} 甲基) 苯甲酸丙酯

[0423]



[0424] 在 0°C, 向异喹啉-5-胺 (2.67g, 18.5mmol) 和 3-氨基-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁酯 (5g, 12.5mmol, 1.2 当量) 在 AcOH (60mL) 中的均匀溶液中, 逐滴加入 $NaBH(OAc)_3$ (7.84g, 37mmol, 2 当量) 在 AcOH (40mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 5 天,

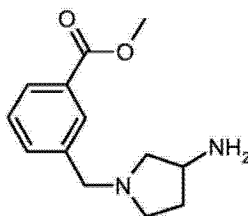
并浓缩至干燥。然后,通过加入饱和的 Na_2CO_3 水溶液,将残余物调节至 pH10,并用 DCM($\times 3$) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,然后在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶)纯化得到的残余物,用 DCM/MeOH(98/2) 洗脱,得到预期的化合物(1.4g, 21%)。

[0425] 用 HCl 将前述化合物(1.4g, 3.96mmol) 在二乙基醚(40mL) 中的溶液鼓泡 5min。将混悬液搅拌 5h,并蒸发溶剂。然后,将残余物溶解在水中,并通过加入 5M NaOH 将 pH 调节至 pH>12。用 DCM($3\times$) 萃取水层,并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤和在真空中浓缩,得到预期的化合物(900mg, 90%),为白色粉末。

[0426] 向前述化合物(900mg, 3.55mmol) 在无水 THF(10mL) 中的混悬液中,加入 3- 甲酰基苯甲酸(587mg, 3.91mmol, 1.1 当量),并将混合物在 50 °C 搅拌 15min。然后,将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.2g, 10.66mmol, 3 当量) 在 THF(6mL) 中的白色浆溶液加入混合物中,在室温搅拌过夜,并浓缩至干燥。最后,通过 C18 柱色谱法纯化残余物,得到中间体 12(670mg, 49%),为褐色粉末。

[0427] 中间体 13:3-[(3- 氨基吡咯烷-1-基) 甲基] 苯甲酸甲酯

[0428]



[0429] 使用与中间体 10 类似的条件,从吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.86g) 开始,制备 Boc- 保护的中间体(2.11g, 63%)。在 DCM 中用 HCl 气体将前述化合物进行 Boc- 去保护,得到作为白色粉末的预期的中间体 13 的盐酸盐(1.82g, 94%)。

[0430] B. 1. 本发明的化合物

[0431] 酯或硫代酸酯形成的一般操作:

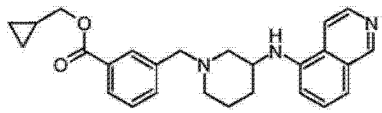
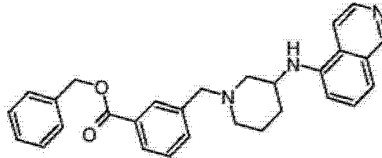
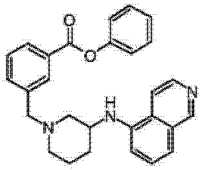
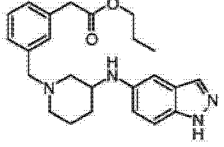
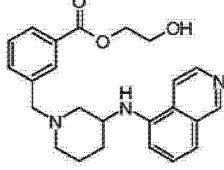
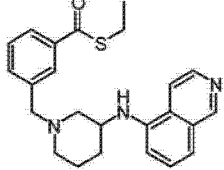
[0432] 方案 A

[0433] 向中间体(200mg, 1.0 当量) 和 TEA(3.0 当量) 在 CH_3CN (4ml) 中的混合物中,加入 HOBT(0.4 当量)、EDCI(1.5 当量) 和选择的醇或硫醇(1.5 当量)。将反应混合物在 30 °C 搅拌 16 小时,并浓缩溶剂至干燥。通过制备型 HPLC 纯化粗产物,得到预期的化合物。

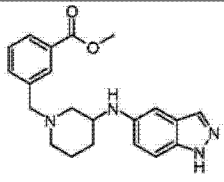
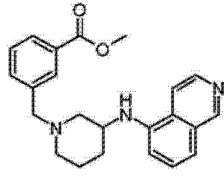
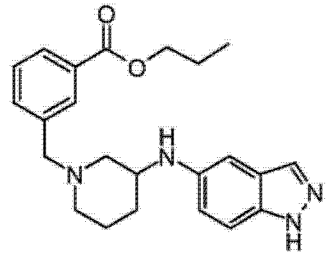
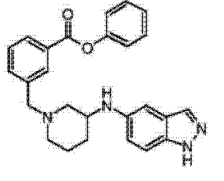
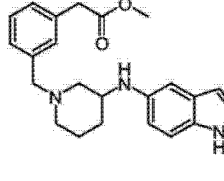
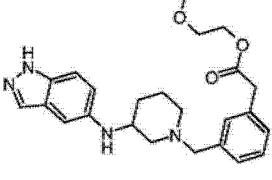
[0434] 方案 B

[0435] 向中间体(200mg, 1.0 当量) 和 TEA(3.0 当量) 在 CH_3CN (4ml) 中的混合物中,加入 HOBT(0.4 当量)、EDCI(1.5 当量) 和选择的醇或硫醇(1.5 当量)。将反应混合物在 30 °C 搅拌 16 小时,并浓缩溶剂至干燥。将得到的粗产物溶解在 DCM/TFA=7:1(4ml) 中,将反应混合物在 30 °C 搅拌 16 小时,并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物,得到预期的化合物。

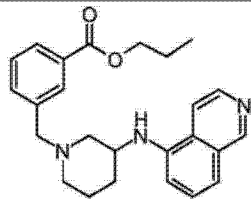
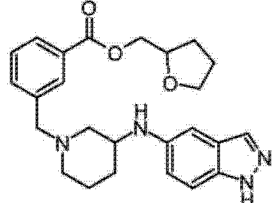
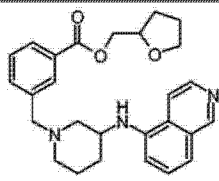
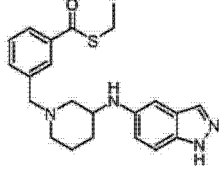
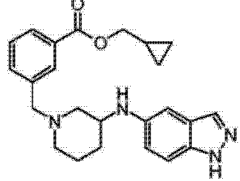
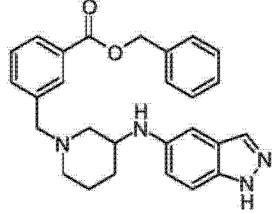
[0436] 使用该一般操作,制备下述本发明的化合物

化合物	中间体	R-OH 或 R-SH	方案
 1	5	环丙基甲醇	A
 2	5	苯甲醇	A
 3	5	苯酚	A
 4	3	正丙醇	B
 5	5	乙二醇	A
 6	5	乙硫醇	A

[0437]

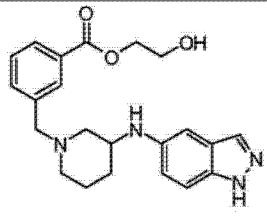
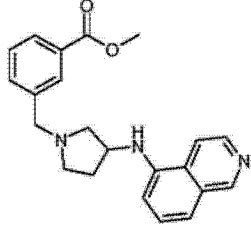
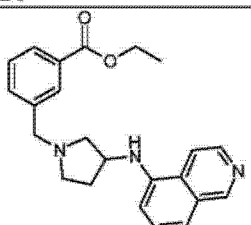
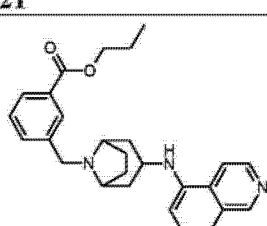
化合物	中间体	R-OH 或 R-SH	方案
 7	2	甲醇	B
 8	5	甲醇	A
 9	2	正丙醇	B
 10	2	苯酚	B
 11	3	甲醇	B
 12	5	2-甲氧基乙-1-醇	B

[0438]

化合物	中间体	R-OH 或 R-SH	方案
 13	5	正丙醇	A
 14	3	四氢呋喃(oxolan)-2-基甲醇	B
 15	5	四氢呋喃-2-基甲醇	A
 16	2	乙硫醇	B
 17	3	环丙基甲醇	B
 18	3	苯甲醇	B

[0439]

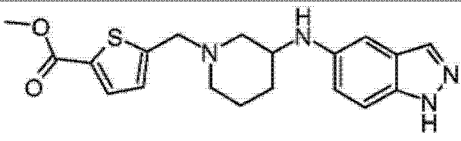
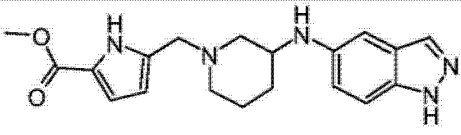
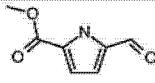
[0440]

化合物	中间体	R-OH 或 R-SH	方案
 19	3	乙二醇	B
 20	6	甲醇	A
 21	6	乙醇	A
 22	12	丙醇	A

[0441] 还原胺化的一般操作

[0442] 向中间体 (200mg)、选择的醛 (1.2 当量) 和 TEA (100 μ l) 在 DCM (4ml) 中的混合物中, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 当量)。将反应混合物在 30°C 搅拌 16 小时, 并浓缩至干燥。然后, 将粗产物溶解在 DCM/TFA=7:1 (4ml) 中。将反应混合物在 30°C 搅拌 16 小时, 浓缩, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到预期的化合物。

[0443] 使用该一般操作, 制备下述本发明的化合物:

	化合物	中间体	醛
[0444]	 23	1	
	 24		

[0445] 酰胺形成的一般操作

[0446] 方案 A

[0447] 向中间体 (200mg, 1.0 当量) 和 R-NH₂ (2.0 当量) 在 CH₃CN (4ml) 中的混合物中, 加入 HOBT (0.4 当量) 和 EDCI (1.5 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌 16 小时, 并浓缩至干燥。通过制备型 HPLC 纯化得到的粗产物, 得到预期的化合物。

[0448] 方案 B

[0449] 向中间体 (200mg, 1.0 当量) 和 R-NH₂ (2.0 当量) 在 CH₃CN (4ml) 中的混合物中, 加入 HOBT (0.4 当量) 和 EDCI (1.5 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌 16 小时, 并浓缩至干燥。将得到的粗产物溶解在 DCM/TFA=7:1 (4ml) 中。将反应混合物在 30℃ 搅拌 16 小时, 浓缩, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到预期的化合物。

[0450] 方案 C

[0451] 向中间体 (100mg, 1.0 当量)、R-NH₂ (1.5 当量) 和三乙胺 (3.0 当量) 在 DMF (2ml) 中的溶液中, 加入 HATU (1.0 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌过夜, 并在真空下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化得到的粗产物, 得到预期的化合物。

[0452] 方案 D

[0453] 向中间体 (100mg, 1.0 当量)、R-NH₂ (2.0 当量) 和三乙胺 (10.0 当量) 在 DMF (2ml) 中的溶液中, 加入 HATU (1.5 当量)。然后, 将 DMAP (1.0 当量) 加入该混合物中。将反应混合物在 50℃ 搅拌过夜, 并在真空下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化得到的粗产物, 得到预期的化合物。

[0454] 方案 E

[0455] 向中间体 (100mg, 1.0 当量)、R-NH₂ (1.5 当量) 和三乙胺 (3.0 当量) 在 DMF (2ml) 中的溶液中, 加入 HATU (1.0 当量)。将反应混合物在 30℃ 搅拌过夜, 并在真空下浓缩。将粗产物溶解在 4ml TFA 于 DCM 中的溶液 (1:4) 中, 并将反应混合物在 30℃ 搅拌 4 小时。然后, 在真空下浓缩溶剂, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到预期的化合物。

[0456] 方案 F

[0457] 向中间体 (100mg, 1.0 当量)、R-NH₂ (2.0 当量) 和 DIEA (6.0 当量) 在 DMF (1.5ml) 中的溶液中, 加入 HATU (1.5 当量)。然后, 将 HOBT (0.5 当量) 加入该混合物中。将反应混合物在 30℃ 搅拌过夜。然后, 在真空下浓缩溶剂, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到预期的化合物。

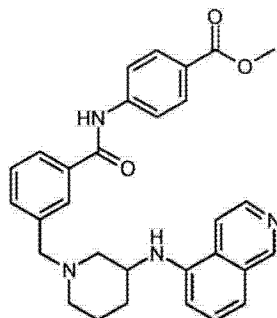
[0458] 方案 G

[0459] 向中间体 (100mg, 1.0 当量)、R-NH₂ (2.0 当量) 和 DIEA (6.0 当量) 在 DMF (1.5ml)

中的溶液中,加入 HATU(1.5 当量)。然后,将 HOBT(0.5 当量)加入该混合物中。将反应混合物在 30℃搅拌过夜,并在真空下浓缩。将粗产物溶解在 4ml TFA 于 DCM 中的溶液(1:4)中,并将反应混合物在 30℃搅拌 4 小时。然后,在真空下浓缩溶剂,并通过制备型 HPLC 纯化粗产物,得到预期的化合物。

[0460] 实施例: 化合物 25

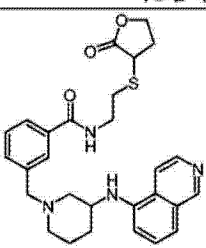
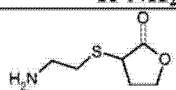
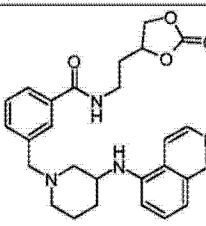
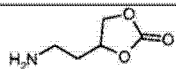
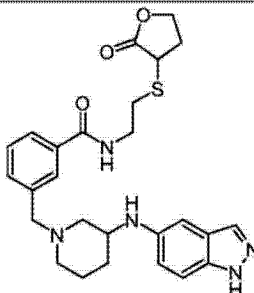
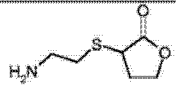
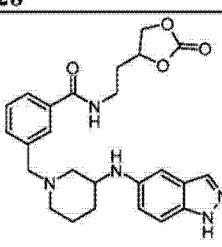
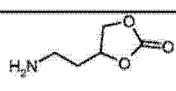
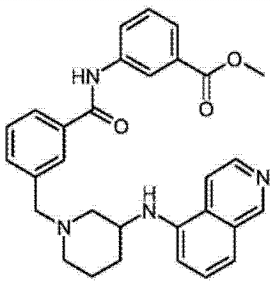
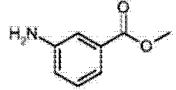
[0461]

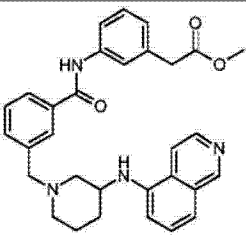
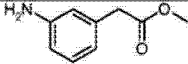
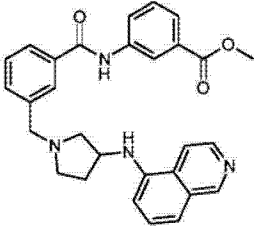
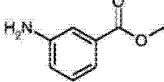
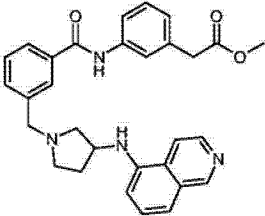
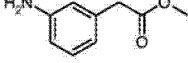
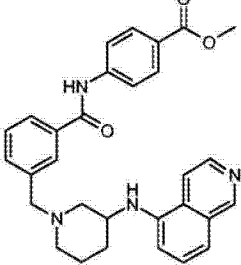
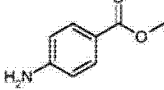
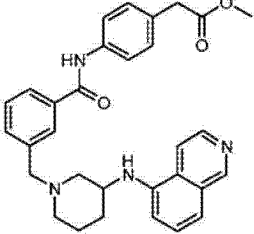
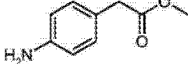


[0462] 向中间体 5(100mg, 277 μ mol, 1.0 当量)、4-氨基苯甲酸甲酯(554 μ mol, 2.0 当量)和 DIEA(1662 μ mol, 6.0 当量)在 DMF(1.5ml) 的溶液中,加入 HATU(157.9mg, 415.5 μ mol, 1.5 当量)。然后,将 HOBT(138.5 μ mol, 0.5 当量)加入该混合物中。将反应混合物在 30℃搅拌过夜。然后在真空下蒸发溶剂,并通过制备型 HPLC 纯化粗产物,得到预期的化合物的 TFA 盐(30mg, 17%),为白色粉末。保留时间:2.058min。m/z(MH⁺)=495.2

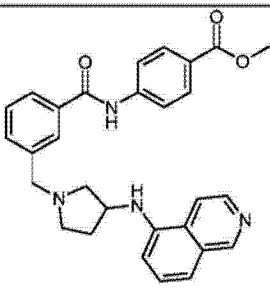
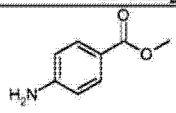
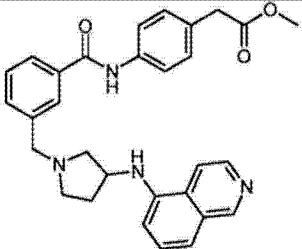
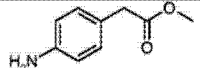
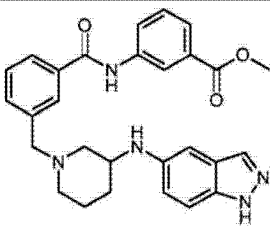
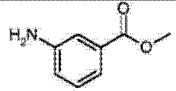
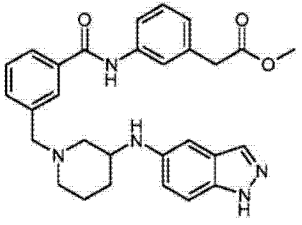
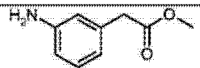
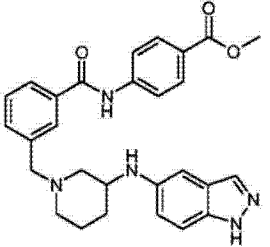
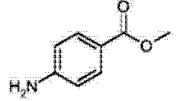
[0463] 使用上述的一般操作,制备下述本发明的化合物:

[0464]

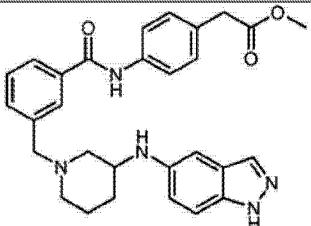
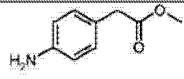
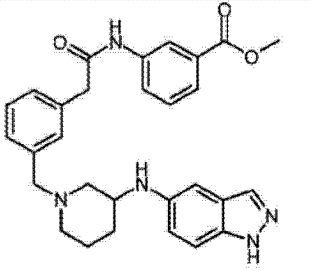
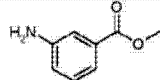
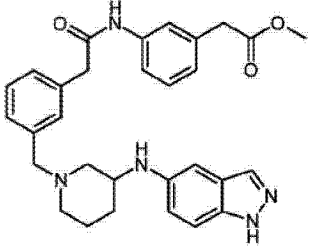
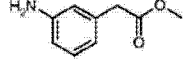
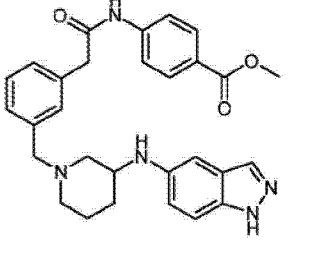
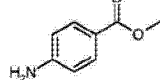
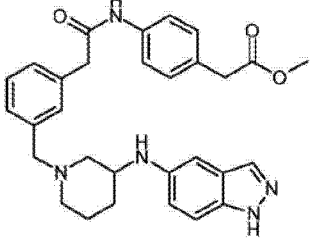
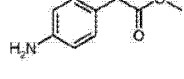
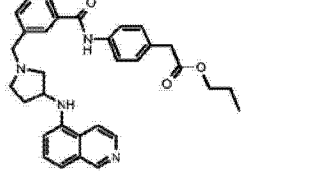
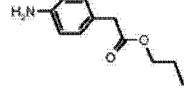
化合物	中间体	R-NH ₂	方案
 26	5		A
 27	5		A
 28	2		B
 29	2		B
 30	5		D

化合物	中间体	R-NH ₂	方案
31 	5		D
32 	6		C
33 	6		C
25 	5		F
34 	5		D

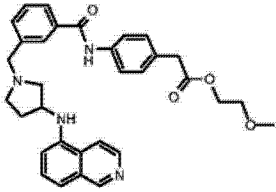
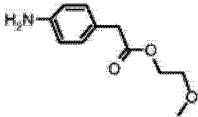
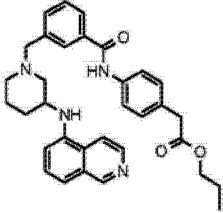
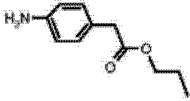
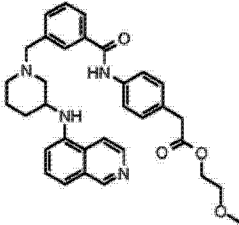
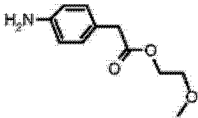
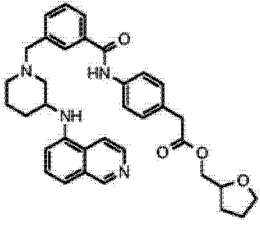
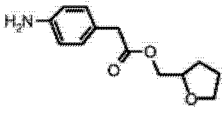
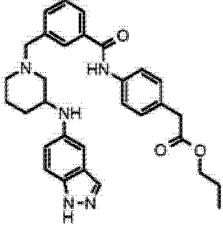
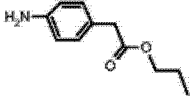
[0465]

化合物	中间体	R-NH ₂	方案
 35	6		C
 36	6		C
 37	2		E
 38	2		E
 39	2		G

[0466]

化合物	中间体	R-NH ₂	方案
 40	2		E
 41	3		E
 42	3		E
 43	3		G
 44	3		E
 45	6		C

[0467]

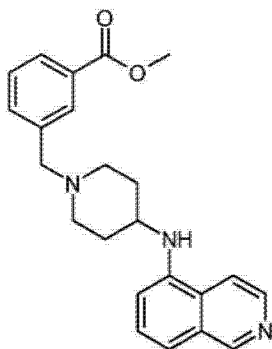
化合物	中间体	R-NH ₂	方案
 46	6		C
 47	5		D
 48	5		D
 49	5		D
 50	2		E

[0468]

化合物	中间体	R-NH ₂	方案
51	2		E
52	2		E

[0470] 化合物 53 (3-((4-[(异喹啉-5-基)氨基]哌啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)

[0471]



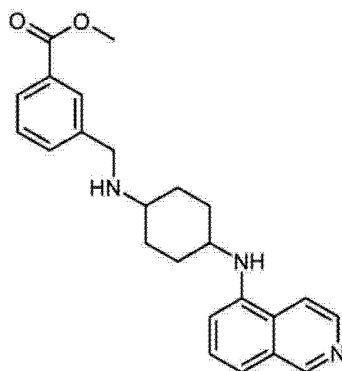
[0472] 向 5-溴异喹啉 (419mg, 2.01mmol, 1.0 当量) 在甲苯 (5ml) 中的溶液中, 加入中间体 10 (500mg, 2.01mmol, 1.0 当量)、乙酸钯 (67.5mg, 0.3mmol, 0.15 当量)、消旋-(±)-BINAP (187.5mg, 0.3mmol, 0.15 当量) 和碳酸铯 (2.35g, 7.22mmol, 3.6 当量)。然后, 将反应混合物用氮气脱气 3 次, 并在 80℃ 搅拌过夜。将混合物用 AcOEt 稀释, 并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。通过在 C18 上的快速色谱法纯化粗产物, 用 CH₃CN/H₂O 洗脱, 得到标题化合物 (144mg, 19%), 为白色粉末。

[0473] 通过液相色谱法 / 质谱法 (LC/MS), 检查标题化合物的纯度和身份。HPLC 系统: Shimadzu SIL-20A/20AC。柱: Luna C1850*2.1mm; 5 μm。梯度: 0' -0.5': 流动相 A (水, 10mM 乙酸铵) 100%; 0.5' -3.0': 从 100% 流动相 A 至 98% 流动相 B (乙腈); 3' -4': 2% 流动相 A 和 98% 流动相 B。流量: 0.6ml/min。质谱仪: Applied Biosystems MDS SCIEX, 3200Q Trap。

[0474] 对于标题化合物: 保留时间: 3.65min; m/z (MH⁺): 376.5。

[0475] 化合物 54 (3-[(4-[(异喹啉-5-基)氨基]环己基)氨基]甲基)苯甲酸甲酯)

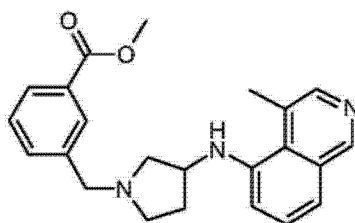
[0476]



[0477] 使用与化合物 53 相同的操作,通过 5- 溴 - 异喹啉 (250mg) 与中间体 11 的盐酸盐 (403mg) 的反应,合成化合物 54 (19mg, 4% 收率)。使用与化合物 53 相同的设备和设置,通过液相色谱法 / 质谱法检查标题化合物的纯度和身份。保留时间 :3.25min。m/z (MH⁺)=390.4

[0478] 化合物 55:3-({3-[(4- 甲基异喹啉 -5- 基) 氨基] 吡咯烷 -1- 基} 甲基) 苯甲酸甲酯

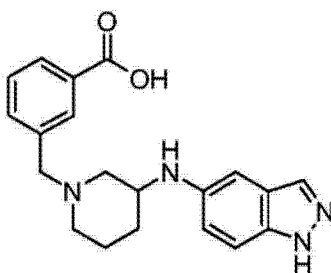
[0479]



[0480] 使用与化合物 53 相同的操作,通过 5- 溴 -4- 甲基异喹啉 (300mg) 与中间体 13 (420mg) 的反应,合成化合物 55 (51mg, 10% 收率)。使用与化合物 53 相同的设备和设置,通过液相色谱法 / 质谱法检查标题化合物的纯度和身份。保留时间 :3.81min。m/z (MH⁺)=376.4

[0481] Met1 (3-({3-[(1H- 吲唑 -5- 基) 氨基] 哌啶 -1- 基} 甲基) 苯甲酸) :

[0482]



[0483] Met1 不代表本发明的化合物,而是由羧酸酯水解酶或假酯酶对化合物 7、9、10、14、16、17、18、19 的酯水解所产生的代谢物。在实验室中,通过用 LiOH 皂化化合物 7,可以容易地制备 Met1 ;这样的方法是本领域技术人员众所周知的。通过 LiOH 的皂化,可以容易地制备得自本发明的其它化合物的代谢物。

[0484] Met1 在这里的目的是,证实由羧酸酯水解酶或假酯酶对本发明化合物的酯水解所产生的代谢物缺乏功能活性。在实验室中通过本发明的母体化合物的皂化制备出以后,可以在功能测定中评价 Met1 或类似的代谢物,以证实它们缺乏功能活性。

[0485] C. 体外和体内测定

[0486] C. 1. ROCK 抑制活性筛选

[0487] C. 1. 1. 激酶抑制 (ROCKI 和 ROCKII)

[0488] 使用下述试剂,在生化测定中测量了对 ROCK 的在靶活性:基础反应缓冲液;20mM Hepes (pH7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0.02%Brij35, 0.02mg/ml BSA, 0.1mM Na_3VO_4 , 2mM DTT, 1%DMSO。将需要的辅因子单个地加入每种激酶反应物中。反应操作首先涉及在新鲜制备的反应缓冲液中制备肽底物。然后将需要的辅因子加入底物溶液中。然后将 ROCK (1nM 终浓度) 递送至底物溶液。轻轻混合后,将试验化合物的 DMSO 溶液加给酶。然后将底物混合物 ^{33}P -ATP (最终比活性 0.01 $\mu Ci/\mu l$) 递送进反应混合物中,以启动反应。将激酶反应物在室温温育 120min。然后将反应物印迹 (spotted) 在 P81 离子交换纸 (Whatman#3698-915) 上。在 0.1% 磷酸中充分地洗涤过滤器。然后进行放射测量计数,并随后确定 IC_{50} 值。

[0489] 如下表示得到的 IC_{50} 值 (根据上述的方案):“+++”是指低于 0.1 μM 的 IC_{50} ,”++”是指 0.1 μM -1 μM 的 IC_{50} ;“+”是指 1-10 μM 的 IC_{50} ,且“ND”是指“尚未确定”。

[0490]

化合物 编号	IC ₅₀ ROCK2
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	++
22	ND
23	+++
24	+++

化合物 编号	IC ₅₀ ROCK2
29	+++
30	+++
31	ND
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	ND
39	ND
40	ND
41	+++
42	+++
43	ND
44	+++
45	ND
46	ND
47	ND
48	ND
49	ND
50	ND
51	ND
52	ND

[0491]

化合物 编号	IC ₅₀ ROCK2
25	ND
26	+++
27	+++
28	+++

化合物 编号	IC ₅₀ ROCK2
53	ND
54	ND
55	ND

[0492] C. 1. 2. 肌球蛋白轻链磷酸化测定

[0493] 使用大鼠平滑肌细胞系 A7r5。ROCK 的内源表达会导致调节性肌球蛋白轻链在 T18/S19 处的构成性磷酸化。将 A7r5 细胞放入多孔细胞培养平板内的补充了 10%FCS 的 DMEM 中。血清饥饿过夜以后,在无血清培养基中将细胞与化合物一起温育。

[0494] 使用 phspho-MLC-T18/S19 特异性抗体和第二检测抗体,通过 ELISA 在 96 孔板中评估 MLC-T18/S19 磷酸化的定量。将原始数据转化成相对于高对照(将其设定为 100%)的底物磷酸化百分比。使用 GraphPad Prism5.01 软件,使用具有变化斜率的非线性回归曲线拟合,确定 EC₅₀ 值。

[0495] 如下表示得到的 EC₅₀ 值(根据上述的方案):“+++”是指低于 0.3 μM 的 EC₅₀,”++”是指 0.3 μM-1 μM 的 EC₅₀;“+”是指 1-10 μM 的 EC₅₀,且“-”是指 >10 μM 的 EC₅₀。

[0496]

化合物 编号	EC ₅₀
7	+
9	++
14	+++
15	+
17	++
19	++
26	++
28	++
32	+++
Met1	-

[0497]

[0498] 除了该数据以外,图 1 提供了化合物 14 和 Met1 的浓度-响应曲线,所述 Met1 是由羧酸酯水解酶的酯水解产生的化合物 14 的预测代谢物。如在点 C2 处所证实的,这样的

水解会在血浆中容易地发生,但是不会在房水中发生。图 1 进一步解释了化合物 14 (它代表功能活性化合物)和它的代谢物 Met1 (它是无功能活性的化合物)之间的重要活性差异;并由此进一步证实了化合物 14 的软特性。

[0499] C. 2. 药理学表征

[0500] C. 2. 1. 在人和 / 或小鼠血浆中的稳定性测定

[0501] 以 $1\mu\text{M}$ 的浓度在大鼠 (小鼠或兔) 或人血浆中温育化合物。在固定的时间点取样,并在蛋白质沉淀后用 LC-MS/MS 确定残留的化合物。以分钟为单位表示半衰期。

[0502]

化合物编号	t1/2 小鼠血浆	t1/2 人血浆
1	ND	49
2	ND	53
3	ND	19
10	ND	<5
14	ND	<5
15	ND	5
17	ND	25
18	ND	26
26	2.5	5
27	ND	4
化合物编号	t1/2 小鼠血浆	t1/2 人血浆
28	2.2	<5
29	ND	<5
31	ND	<5
32	ND	25
33	ND	<4
36	ND	24
40	ND	40

41	ND	10
42	ND	<5
44	ND	<5

[0503]

[0504] C. 2. 2. 在肺 S9 中对药物代谢酶的稳定性

[0505] 将 $1\ \mu\text{M}$ 的 ROCK 抑制剂溶液与含有肺 S9 (来自吸烟者) 以及辅因子 NADPH、UDPGA、PAPS 和 GSH 的反应混合物一起温育。在温育后的 0、15、30 和 60 分钟。收集样品。在没有辅因子存在下与 ROCK 抑制剂和 S9 级分一起温育的阴性对照样品也并行运行。通过使用 LC-MS/MS 分析, 确定在每个时间点所剩余的 ROCK 化合物的百分比、ROCK 化合物的代谢半衰期 (以分钟为单位表示) 和对照化合物的代谢半衰期。

[0506]

化合物编号	t _{1/2} 人肺 S9
26	>240
28	>240
32	>240

[0507] C. 2. 3. 在兔房水中的稳定性测定

[0508] 以 $1\ \mu\text{M}$ 的浓度在兔房水中 (AH) 温育化合物。在固定的时间点取样, 然后在蛋白质沉淀后用 LC-MS/MS 确定残留的化合物。以分钟为单位表示半衰期。

[0509]

化合物编号	t½ AH
14	>120
17	>120
25	>120
27	111
29	>120
30	>120
31	>120
32	>120
33	59
34	>120
35	>120
36	>120
37	>120
38	>120
39	>120
40	>120
41	>120
43	>120

[0510] C. 2. 4. 在血压正常的兔中的眼内压 (IOP) 降低

[0511] 在这里针对化合物 14, 提供了本发明的化合物的 IOP 降低效应的详细实施例。在这里将化合物 14 在水 /PEG4001:1 中配制为 0.3% 溶液 (pH=6.91)。

[0512] 在化合物施用前, 在 9h00, 使用 Tonolab 眼压计, 测量血压正常的新西兰白兔 (n=3) 的 IOP。

[0513] 在 9h30, 将一滴 (50 μl) 配制的溶液施用给兔的右眼 (OD); 同时将一滴 (50 μl) 媒介物溶液施用给左眼 (OS)。然后以 1h 间隔记录 IOP, 直到 17h。如在下表中可以看出, 在施用化合物 14 以后, 观察到显著的 IOP 下降, 并且在 17h 以前是明显的。在 14h 时间点之前, 或者在施用后 4.30h, 该下降被视作统计上显著的 ($P \leq 0.05$), 从而证实了化合物 14 在眼中的持续活性。

[0514]

时间	平均 IOP OS (mm Hg)	平均 IOP OD (mm Hg)	SEM OS	SEM OD	P-值
9h	9,00	9,89	0,33	0,40	0,17
10h	9,11	7,67	0,44	0,11	0,08
11h	8,44	6,44	0,11	0,11	0,00
12h	8,56	6,22	0,40	0,11	0,03
13h	8,44	7,00	0,40	0,19	0,05
14h	8,33	6,44	0,51	0,29	0,04
15h	8,56	7,67	0,44	0,40	0,33
16h	9,11	7,89	0,22	0,59	0,16
17h	9,00	8,11	0,00	0,29	0,09

[0515] 该数据的图解表示提供在图 2 中。

[0516] C3: 软 ROCK 抑制剂的实现

[0517] 本发明的化合物可以用作软 ROCK 抑制剂用于治疗 ROCK- 相关的疾病。在下文中在第 C3.1 点和第 C3.2 点中公开的实施例涉及眼疾病或肺疾病的治疗,但是不以任何方式限制本发明的范围。提供了与在现有技术中公开的结构上相关的 ROCK 抑制剂的对比。

[0518] C3.1: 用于眼疾病的软 ROCK 抑制剂

[0519] 本发明的化合物适合作为软 ROCK 抑制剂用于治疗 ROCK- 相关的眼疾病。它们表现出对 ROCK 的良好抑制效能、在细胞测定中的功能活性、在体循环中的低稳定性和在眼中的良好稳定性(通过在房水中的稳定性来估测)。此外,它们会被转化成可预测的物质,从而显示出可忽略的功能活性。

[0520] 化合物 14 或 17 提供了用于治疗眼疾病的软 ROCK 抑制剂的详细实施例。本实施例不以任何方式限制本发明的其它化合物用于治疗眼疾病的适用性。

[0521] 实际上,从公开的数据会明白,化合物 14 或 17 组合了用于治疗 ROCK- 相关的眼疾病所需的性能。如在第 C1.1 点中所公开的,化合物 14 和 17 对 ROCK 具有强抑制活性。如在第 C1.4 点中所公开的,它们在 MLC 磷酸化测定中表现出功能活性。如在第 C.2.1 点中所公开的,它们在血浆中具有短半衰期。如在第 C.2.3 点中所公开的,它们在房水中具有比在血浆中明显更长的半衰期。另外,在酯酶的酯水解以后,化合物 14 和 17 产生化合物 Met1。如在第 C.1.4 点中所公开的,由化合物 14 或 17 在血液 / 血浆中的快速降解产生的这种可预测的代谢物不具有功能活性。

[0522] C3.2: 用于肺疾病的软 ROCK 抑制剂

[0523] 本发明的化合物适合作为软 ROCK 抑制剂用于治疗 ROCK- 相关的肺疾病。它们表现出对 ROCK 的良好抑制效能、在细胞测定中的功能活性、在体循环中的低稳定性和在肺中的良好稳定性。此外,它们会被转化成可预测的物质,从而显示出可忽略的功能活性。

[0524] 化合物 26 或 28 提供了用于治疗肺疾病的软 ROCK 抑制剂的详细实施例。本实施例不以任何方式限制本发明的其它化合物用于治疗肺疾病的适用性。

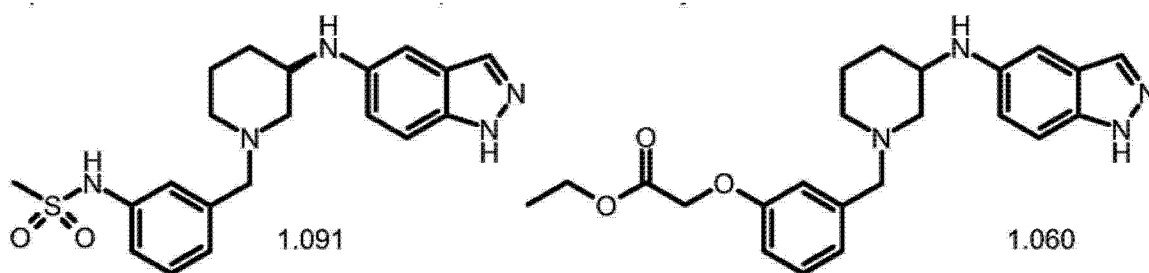
[0525] 实际上,从公开的数据会明白,化合物 26 或 28 组合了用于治疗 ROCK- 相关的肺疾病所需的性能。如在第 C1.1 点中所公开的,这些化合物对 ROCK 具有强抑制活性。如在第 C1.4 点中所公开的,它们在 MLC 磷酸化测定中表现出功能活性。如在第 C.2.1 点中所公开的,它们在血浆中具有短半衰期。如在第 C.2.2 点中所公开的,它们在肺组织 (>240min) 中具有比在血浆中明显更长的半衰期。

[0526] C3.3: 与结构上相关的化合物的对比

[0527] 与结构上类似的现有技术已知的 ROCK 抑制剂(例如描述于下述文献中:W02008/077057, W02010/065782, W02009/158587, US2009/0325960, US2009/0325959, Iwakubo 等人 (Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 350-364&Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 1022-1033) 和 W02001/56988) 相比,本发明的化合物的不同之处在于,当进入体循环中时,它们会非常迅速地转化成可预测的、无功能活性的化合物,且仍然保留在靶器官中的良好稳定性。尽管上述文件公开了与本发明的化合物结构上类似的 ROCK 抑制剂,这些文件都没有讨论软 ROCK 抑制剂的设计、发现或潜在优点。具体而言,没有提供关于公开的 ROCK 抑制剂在血浆、全血或潜在靶器官中的稳定性的信息。

[0528] 考虑到得自上述文件的一些化合物和本发明的化合物之间的结构相似性,在这里提供了与存在于文件 W02008/077057、W02009/158587、W02010/065782、US2009/0325960 和 US2009/0325959 中的化合物 1.091 和 1.060 的对比。具体而言,化合物 1.091 和 1.060 在文件 W02008/077057(参见权利要求 6) 中被引用为优选化合物,该文件将大量重点置于眼疾病的治疗。化合物 1.091 在文件 W02009/158587(参见权利要求 5) 和 W02010/065782(参见权利要求 15) 中被进一步引用为优选化合物,该文件将大量重点置于肺疾病(包括 COPD) 的治疗。此外,化合物 1.200 是化合物 1.060 的手性纯异构体,其被描述为外消旋体,且在文件 W02010/065782 中被进一步描述为优选化合物。考虑到它们的有效活性和优选化合物用于治疗在本文件中讨论的病理学的状态,应当理解,这些化合物构成用于对比的适当参照。

[0529]



[0530]

化合物	14	26	32	1.091	1.060
IC ₅₀ ROCK2 (nM)	3.4	1.9	25	2.4	7.0
IC ₅₀ MLC-PP (nM)	240	400	160	110	ND

[0531]

$t_{1/2}$ 血浆 (min)	<5	<5	22	>120*	<5
$t_{1/2}$ AH(min)	>120	ND	98	>120	<5
$t_{1/2}$ 肺 S9(min)	9	>240	>240	>240	<5

[0532] 从该数据,应当理解,本发明的化合物和现有技术化合物 1.091 和 1.060 都表现出可比较的在靶 (ROCK2) 和功能 (MLC-PP) 活性。因此,应当承认,本发明的化合物向软 ROCK 抑制剂的优化没有以任何方式损害它们的功能活性。

[0533] 化合物 1.091 代表典型的非软型 ROCK 抑制剂,其不会被羧酸酯水解酶识别为底物。所以,该化合物没有解决下述技术问题:提供具有强在靶和功能活性、在靶器官中的良好稳定性和在体循环中的低稳定性的软 ROCK 抑制剂。更具体而言,化合物 1.091 在任何试验的介质(包括血浆)中没有以显著的速率降解。因此,所述化合物当进入血流中时不会容易地降解,从而导致潜在的全身性暴露。

[0534] 化合物 1.060 在上述文件中代表被指定为优选化合物的酯衍生物的一个例子。尽管在强调 ROCK 抑制剂用于治疗眼疾病的潜力的文件中公开了该化合物,我们特此证实,该化合物在所有试验的介质(包括房水)中表现出非常低的稳定性 ($t_{1/2}$ <5min)。所以,1.060 不可能在房水中在持久的时间段内实现和维持药理学上有关的浓度。因此,该化合物没有解决下述技术问题:提供具有强的在靶和功能活性、在靶器官中的良好稳定性和在体循环中的低稳定性的软 ROCK 抑制剂。具体而言,化合物 1.060 在肺或房水中的非常低的稳定性使得它不适合用于治疗肺疾病或眼疾病。

[0535] 因此,应当理解,现有技术化合物诸如 1.060 或 1.091 没有解决下述技术问题:提供具有强的在靶和功能活性、在靶器官中的高稳定性和在体循环中的低稳定性的 ROCK 抑制剂。所以,这些化合物的药理学特性不同于本发明的化合物(其代表软 ROCK 抑制剂)。

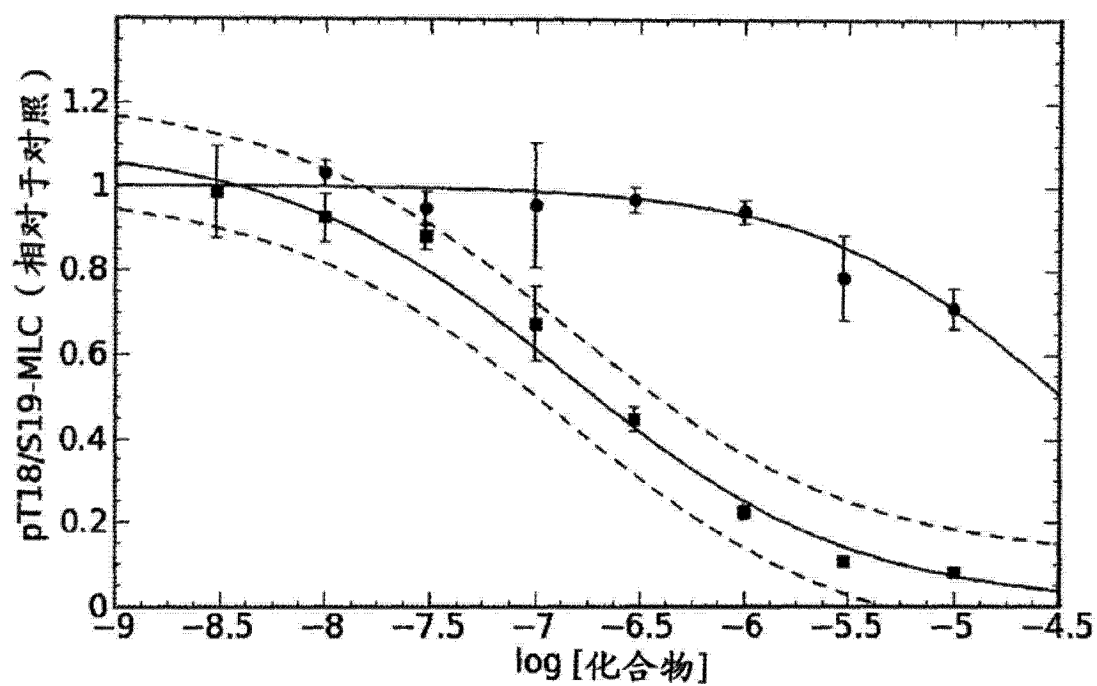


图 1

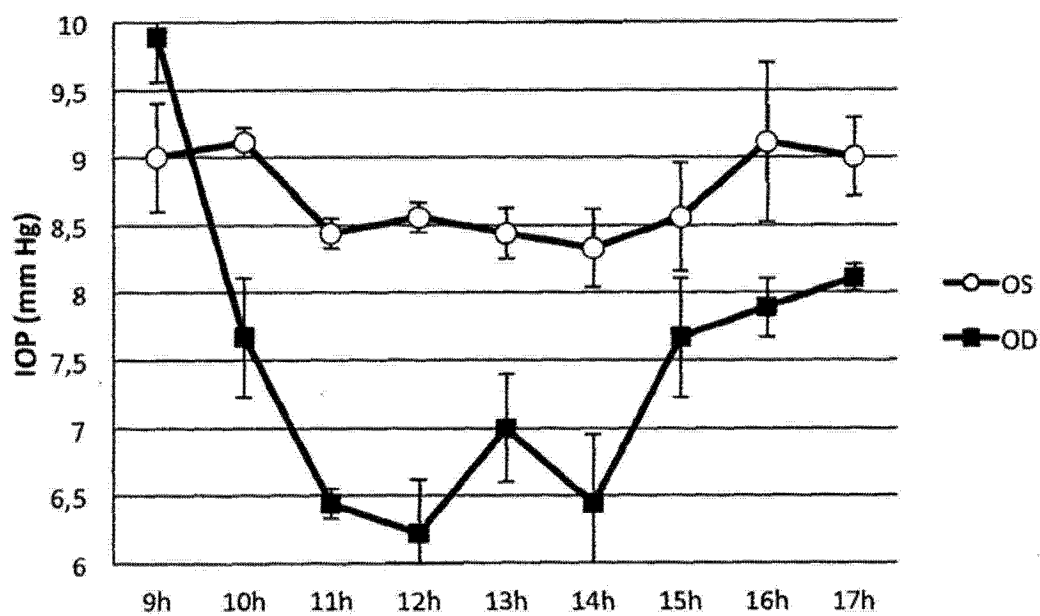


图 2