(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112752757 B
(45)授权公告日 2024.01.12

(21)申请号 201980047406.6
(22)申请日 2019.07.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112752757 A
(43)申请公布日 2021.05.04
(30)优先权数据
18183733.7 2018.07.16 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/068832 2019.07.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/016129 EN 2020.01.23
(73)专利权人 奇斯药制品公司
地址 意大利帕尔马
(72)发明人 A·阿塞塔 F·兰卡蒂
A·M·卡佩利 D·E·克拉克
P·蒂塞利 C·爱德华兹
A·J·F·A·彻圭劳麦 G·巴莱
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
(56)对比文件
CN 103547575 A,2014.01.29
CN 102083417 A,2011.06.01
US 2008139595 A1,2008.06.12
Yangbo Feng.《Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential》.《Journal of medicinal chemistry》.2015,第59卷(第59期),2269-2300.
Hartmut Schirok.《Design and Synthesis of Potent and Selective Azaindole- Based Rho Kinase (ROCK) Inhibitors》.《ChemMedChem》.2008,第3卷(第12期),1893-1904.
审查员 刘海清
权利要求书3页 说明书66页

(54)发明名称

作为RHO-激酶抑制剂的酪氨酸酰胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及抑制Rho激酶的式I的化合物(其为二环二氢嘧啶-甲酰胺衍生物),制备这样的化合物的方法,含有它们的药物组合物及其治疗用途。具体地,本发明的化合物可用于治疗许多与ROCK酶机制有关的障碍,诸如肺疾病,包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化(IPF)和肺动脉高压(PAH)。

CN 112752757 B

1.化合物,其选自:

• (S)-2-氨基-N-(1-环丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-异丁基哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-1-((3aR,6aS)-5-环丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-1-((1S,4S)-5-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-N-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-1-(4-(环丙基氨基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-N-(1-环丙基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (S)-4-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-1-环丙基哌啶-4-甲酰胺；

• (S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-1-(5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-1-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-1-(7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮；

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺；

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环戊烷-1-甲酰胺；

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环己烷-1-甲酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环丁基)丙酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(间甲苯基磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)环己烷甲酰胺；

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环己烷甲酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羟基乙基)环己基)丙酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环己基)丙酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯磺酰基)吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮；

• (S)-2-氨基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺；

• (S)-2-氨基-3-(4-((3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-

(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮;

• (S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮;

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)环己烷甲酰胺;

• (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-羟基乙基)环己烷甲酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙酰胺;

• (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺;

• (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺;

或其药学上可接受的盐。

2.药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的在权利要求1中定义的化合物或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求2所述的药物组合物,所述药物组合物适合通过吸入施用,其选自可吸入的粉末、含有推进剂的定量气雾剂或不含推进剂的可吸入的制剂。

4.根据权利要求1所述的化合物在制备用于预防和/或治疗肺疾病的药物中的用途,所述肺疾病选自:哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化和肺性高血压。

5.根据权利要求1所述的化合物在制备用于预防和/或治疗肺疾病的药物中的用途,所述肺疾病是肺动脉高压。

6.在权利要求1中定义的化合物与一种或多种活性成分的组合物,所述活性成分选自以下类别:有机硝酸盐和NO供体;吸入的NO;可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物;prostaciclin类似物PGI2和前列环素受体的激动剂;抑制环鸟苷酸和/或环腺苷酸的降解的化合物;人嗜中性粒细胞性弹性蛋白酶抑制剂;抑制信号转导级联的化合物;用于降低血压的活性物质;中性内肽酶抑制剂;渗透剂;ENaC阻滞剂;抗炎剂,包括皮质类固醇和趋化因子受体的拮抗剂;抗组胺药物;镇咳药;抗生素和DNA酶药用物质和选择性切割剂;抑制Smad2和Smad3的ALK5和/或ALK4磷酸化的药剂;色氨酸水解酶1抑制剂和多激酶抑制剂。

作为RHO-激酶抑制剂的酪氨酸酰胺衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制Rho激酶的化合物(在下文中称作ROCK抑制剂);具体地,本发明涉及为酪氨酸酰胺衍生物的化合物、制备这样的化合物的方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途。

[0002] 本发明的化合物是Rho-相关的卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)的ROCK-I和/或ROCK-II同种型的活性或功能的抑制剂。

[0003] 发明背景

[0004] Rho-相关的卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)属于丝氨酸-苏氨酸激酶的AGC(PKA/PKG/PKC)家族。已经描述了ROCK的两种人同种型,ROCK-I(也被称作p160 ROCK或ROKβ)和ROCK-II(ROKα)是大约160kDa蛋白,其含有一个N-端Ser/Thr激酶结构域,继之以一个卷曲螺旋结构、一个普列克底物蛋白同源性结构域和在C-端处的一个富含半胱氨酸的区域(Riento,K.;Ridley,A.J.Rocks:multifunctional kinases in cell behaviour.Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2003,4,446-456)。

[0005] ROCK-II和ROCK-I都在许多人和啮齿动物组织中表达,包括心脏、胰腺、肺、肝、骨骼肌、肾和脑(上面Riento和Ridley,2003)。在具有肺性高血压(pulmonary hypertension)的患者中,在肺组织和循环的嗜中性粒细胞中的ROCK活性与对照相比显著更高(Duong-Quy S,Bei Y,Liu Z,Dinh-Xuan AT.Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension.Pharmacol Ther.2013;137(3):352-64)。在嗜中性粒细胞ROCK活性与肺性高血压的严重程度和持续时间之间建立了显著关联(Duong-Quy等人,2013)。

[0006] 现在大量证据表明,ROCK参与许多促进与几种急性和慢性肺疾病(包括哮喘、COPD、支气管扩张和ARDS/ALI)有关的病理学的途径。鉴于ROCK的生物学效应,选择性抑制剂具有治疗呼吸系统疾病的许多病理学机制的潜力,诸如平滑肌高反应性、支气管收缩、气道炎症和气道重塑、神经调制和由呼吸道病毒感染引起的恶化(Fernandes LB,Henry PJ,Goldie RG.Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.Ther Adv Respir Dis.2007Oct;1(1):25-33)。实际上,Rho激酶抑制剂Y-27632会造成支气管扩张和减轻肺嗜酸性粒细胞增多运输和气道高反应性(Gosens,R.;Schaafsma,D.;Nelemans,S.A.;Halayko,A.J.Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma.Mini-Rev.Med.Chem.2006,6,339-348)。已经在具有特发性肺纤维化(IPF)的人类中和在该疾病的动物模型中证实了肺的ROCK活化。ROCK抑制剂可以预防这些模型中的纤维化,且更重要的是,诱导已经建立的纤维化的消退,从而指示ROCK抑制剂作为阻止肺纤维化进展的潜在强效药理学试剂(Jiang,C.;Huang,H.;Liu,J.;Wang,Y.;Lu,Z.;Xu,Z.Fasudil,a rho-kinase inhibitor,attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.Int.J.Mol.Sci.2012,13,8293-8307)。

[0007] 多种化合物已经在文献中被描述为Rho激酶抑制剂。参见例如相同申请人的WO2004/039796、WO2006/009889、WO2010/032875、WO2009/079008、WO2014/118133和

WO2018/115383。

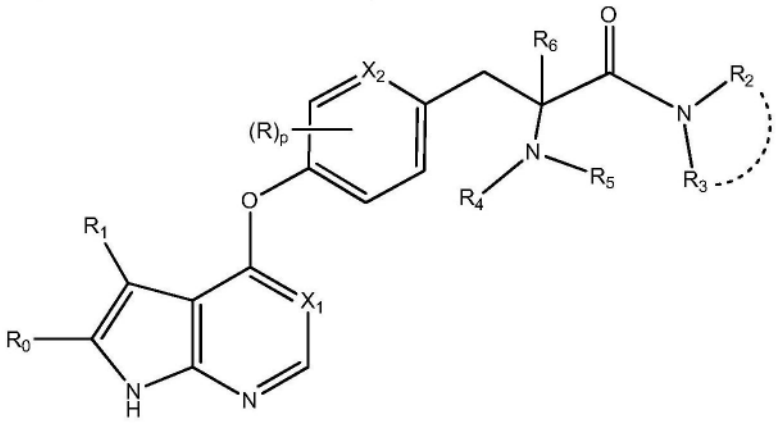
[0008] 在许多治疗领域(诸如心血管和呼吸系统疾病、勃起功能障碍、纤维化疾病、胰岛素抗性、肾衰竭、中枢神经系统障碍、自身免疫疾病和肿瘤学)中仍然存在开发新的和药理学上改善的ROCK抑制剂的潜力。

[0009] 考虑到由ROCK酶介导的病理学应答的数目,继续需要这样的酶的抑制剂,其可用于治疗许多障碍。本发明涉及新的化合物,它们是Rho-相关的卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)的ROCK-I和ROCK-II同种型的抑制剂,它们具有治疗上合乎需要的特征,特别对于一些肺疾病(包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化(IPF)和肺性高血压(PH)和尤其是肺动脉高压(PAH))是有前途的。我们的共同未决的申请号PCT/EP2018/052009和本发明通过提供这种类型的化合物解决了上述需要。本发明的化合物作为ROCK-I和ROCK-II同种型的抑制剂是有活性的,它们是有效的且优选地有利地表现出其它改善的性能诸如溶解度。

发明内容

[0010] 本发明涉及作为ROCK抑制剂起作用的式(I)的化合物,涉及它们的制备方法、包含与一种或多种药学上可接受的载体混合的它们单独或与一种或多种活性成分组合的药物组合物

[0011]



(I)

[0012] 其中X_1、X_2、R、R_0、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和p如下面在发明详述中所报道。

[0013] 在一个方面,本发明涉及用于用作药物的式(I)的化合物。在一个方面,本发明提供了本发明的化合物用于制备药物的用途。

[0014] 在另一个方面,本发明提供了本发明的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗以ROCK酶异常活性为特征和/或其中需要抑制活性(且具体地通过ROCK酶同种型相对于其它激酶的选择性抑制)的任何疾病。

[0015] 此外,本发明提供了一种用于预防和/或治疗其中需要抑制ROCK酶的任何疾病的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0016] 具体地,可以施用单独的或与其它活性成分组合的本发明的化合物用于预防和/或治疗肺疾病,包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化(IPF)和肺性高血压(PH)和尤其是肺动脉高压(PAH)。

[0017] 发明详述

[0018] 定义

[0019] 术语“药学上可接受的盐”表示式(I)的化合物的衍生物，其中如下适当地修饰母体化合物：用常规地认为药学上可接受的任意碱或酸，将任意游离酸性或碱性基团(如果存在)转化成对应的加成盐。

[0020] 所述盐的合适例子因此可以包括碱性残基诸如氨基基团的无机酸或有机酸加成盐以及酸性残基诸如羧基基团的无机碱或有机碱加成盐。

[0021] 可以适当地用于制备本发明的盐的无机碱的阳离子包含碱金属或碱土金属(诸如钾、钠、钙或镁)的离子。通过使作为碱起作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应以形成盐而得到的那些盐包括，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。

[0022] 许多有机化合物可以与它们在其中反应或它们从其中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物被称作“溶剂化物”，它们是本发明的另一个目的。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的多晶型物和晶型、或其溶剂化物是本发明的另一个目的。

[0023] 术语“卤素”或“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘原子，优选氯或氟，是指将氟、氯、溴、碘作为取代基。

[0024] 术语“(C_1-C_6)烷基”表示直链或支链烷基，其中组分碳原子的数目是在1-6范围内。具体的烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0025] 表述“(C_1-C_6)卤代烷基”表示上面定义的“(C_1-C_6)烷基”基团，其中一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子替代，所述卤素原子可以彼此相同或不同。例子包括卤代的烷基、多卤代的烷基和其中所有氢原子都被卤素原子替代的全卤代的烷基，例如三氟甲基或二氟甲基。

[0026] 通过类比，术语“(C_1-C_6)羟基烷基”或“(C_1-C_6)氨基烷基”表示上面定义的“(C_1-C_6)烷基”基团，其中一个或多个氢原子分别被一个或多个羟基(OH)或氨基基团替代。例子是羟基甲基和氨基甲基等。

[0027] 氨基烷基的定义包括被一个或多个氨基基团($-NR_7R_8$)取代的烷基(即“(C_1-C_6)烷基”基团)。氨基烷基的一个例子是单-氨基烷基诸如$R_7R_8N-(C_1-C_6)$烷基。

[0028] 参考如上面和下面定义的R_7和R_8，当R_7和R_8与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环残基时(类似于上面的R_2和R_3)，所述杂环残基中的至少一个其它环碳原子任选地被至少一个杂原子(例如N、NH、S或O)替代和/或可以带有-氧代(=O)取代基。所述杂环残基可能进一步任选地在环中的任何可利用的点上(即在碳原子上或在可用于取代的任何杂原子上)被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以及在2个邻近碳原子上的取代，在两种情况下因而形成额外的5-6元杂环。所述杂环残基的例子是1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基、哌嗪-4-基-2-酮、4-甲基哌嗪-1-基、7-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基、(3aR,6aS)-5-环丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)、(1S,4S)-5-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基、7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基等。

[0029] 术语“(C_3-C_{10})环烷基”类似于“(C_3-C_6)环烷基”表示含有指定数目的环碳原子的饱和环状烃基(包括对应的螺二取代的二价基团)。例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基和多环环系诸如金刚烷基。

[0030] 术语“(C_2-C_6)烯基”表示具有一个或多个共轭或非共轭的顺式或反式构型的双键的直链或支链碳链,其中原子的数目是在2-6范围内。

[0031] 通过类比,术语“(C_5-C_7)环烯基”表示含有5-7个环碳原子和一个或两个双键的环烃基。

[0032] 术语“(C_2-C_6)炔基”表示具有一个或多个三键的直链或支链碳链,其中原子的数目是在2-6范围内。

[0033] 术语“(C_2-C_6)羟基炔基”表示上面定义的“(C_1-C_6)炔基”基团,其中一个或多个氢原子被一个或多个羟基(OH)基团替代。

[0034] 术语“(C_2-C_6)氨基炔基”表示上面定义的“(C_1-C_6)炔基”基团,其中一个或多个氢原子被一个或多个(-NR_7R_8)基团替代。

[0035] 表述“芳基”表示具有6-20个、优选6-15个环原子的单环、双环或三环碳环系,其中至少一个环是芳族的。表述“杂芳基”表示具有5-20个、优选5-15个环原子的单环、二环或三环环系,其中至少一个环是芳族的且其中至少一个环原子是杂原子(例如N、S或O)。

[0036] 芳基或杂芳基单环环系的例子包括,例如,苯基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基残基等。

[0037] 芳基或杂芳基二环环系的例子包括萘基、亚联苯基、嘌呤基、喋啶基、吡唑并嘧啶基、苯并三唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、二氢苯并二氧杂环己烯基、茚基、二氢-茚基、二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并噻唑-2-基、二氢苯并二氧杂环庚三烯基(dihydrobenzodioxepinyl)、苯并噁嗪基残基等。

[0038] 芳基或杂芳基三环环系的例子包括芴基以及前述杂芳基二环环系的苯并稠合衍生物。

[0039] 以类似的方式,表述“亚芳基”和“亚杂芳基”表示二价基团,诸如亚苯基、亚联苯基和亚噻吩基。这样的基团也通常命名为“芳烃二基(arenediyl)”或“杂芳烃二基”基团。例如邻-亚苯基也称作苯-1,2-二基。亚噻吩基可替换地称作噻吩二基。

[0040] 衍生出的表述“(C_3-C_6)杂环烷基”表示饱和的或部分不饱和的单环(C_3-C_6)环烷基,其中至少一个环碳原子被至少一个杂原子(例如N、NH、S或O)替代或可以带有-氧代(=O)取代基。所述杂环烷基(即杂环残基或基团)可能进一步任选地在环的可利用点上(即在可用于取代的碳原子上或在杂原子上)被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以及在2个邻近碳原子上的取代,在两种情况下因而形成额外的稠合的5-6元杂环。(C_3-C_6)杂环烷基的例子有以下代表:氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、二氢-或四氢-吡啶基、四氢吡喃基、吡喃基、2H-或4H-吡喃基、二氢-或四氢呋喃基、二氢异噁唑基、吡咯烷-2-酮-基、二氢吡咯基残基等。

[0041] 所述杂环残基的例子是1-吡咯烷基、1-甲基-2-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基、哌嗪-4-基-2-酮、4-甲基哌嗪-1-基、1-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基-2-酮、7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基、2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基和(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基。

[0042] 术语“芳基(C_1-C_6)烷基”表示与直链或支链烷基连接的芳基环,其中组分碳原子的

数目是在1-6的范围内，例如苯基甲基(即苄基)、苯基乙基或苯基丙基。

[0043] 同样，术语“杂芳基(C_1-C_6)烷基”表示与直链或支链烷基连接的杂芳基环，其中组分碳原子的数目是在1-6的范围内，例如呋喃基甲基。

[0044] 术语“烷酰基”表示HC(O)-或烷基羰基(例如(C_1-C_6)烷基C(O)-，其中基团“烷基”具有上面定义的含义。例子包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基。

[0045] 同样，“(C_1-C_6)烷基-磺酰基”表示“(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2$基团，其中烷基具有上面定义的含义。(C_1-C_6)烷基-磺酰基的一个例子是甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基。

[0046] “芳基(C_1-C_6)烷基-磺酰基”表示被芳基进一步取代的上面定义的(C_1-C_6)烷基-磺酰基。芳基(C_1-C_6)烷基-磺酰基的一个例子是苄基磺酰基。

[0047] 术语“氨甲酰基”表示由式-C(O)NR_7R_8表示的氨基羰基衍生出的基团，其中R_7和R_8如上面所定义，包括邻位、连位和螺二取代的衍生物。例子是氨基羰基、甲基氨基羰基、甲氧基乙基氨基羰基、哌嗪-1-羰基、吗啉-N-羰基、吗啉-N-羰基和N-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基羰基、N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基氨基羰基、N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-甲基氨基羰基、4-甲基哌嗪-1-羰基、4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基、N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基羰基、(2-吗啉代-乙基)氨基羰基、N-甲基-N-(2-吗啉代-乙基)氨基羰基、N-(2-(哌啶-1-基)乙基)氨基羰基、N-甲基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)氨基羰基、N-(1-甲基哌啶-4-基-甲基)氨基羰基、N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基羰基、N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基羰基、5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2羰基。

[0048] 术语“羟基羰基”表示末端基团HOC(O)-。

[0049] 术语“(C_1-C_{10})烷氧基团”或“(C_1-C_{10})烷氧基”类似于“(C_1-C_6)烷氧基团”或“(C_1-C_6)烷氧基”等表示通过氧桥连接至分子的其余部分的指定数目的碳的直链或支链烃。“(C_1-C_6)烷硫基”表示通过硫桥连接的上述烃。

[0050] 衍生出的表述“(C_1-C_6)卤代烷氧基”或“(C_1-C_6)卤代烷氧基”表示通过氧桥连接的上面定义的卤代烷基。(C_1-C_6)卤代烷氧基的一个例子是三氟甲氧基。

[0051] 通过类推，衍生出的表述“(C_3-C_6)杂环烷氧基”和“(C_3-C_6)杂环烷基(C_1-C_6)烷氧基”分别表示通过氧桥连接的杂环烷基和链式(chained)杂环烷基-烷氧基基团。例子分别是(哌啶-4-基)氧基、1-甲基哌啶-4-基)氧基、2-(哌啶-4-基)乙氧基、2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基和2-(4-吗啉代)乙氧基。

[0052] 衍生出的表述“芳氧基”和“芳基(C_1-C_6)烷氧基”类似于“杂芳氧基”和“杂芳基(C_1-C_6)烷氧基”表示通过氧桥连接的芳基或杂芳基和链式芳基-烷氧基或杂芳基-烷氧基。这样的基团的例子分别是苯氧基和苄氧基和吡啶基氧基。

[0053] 同样，衍生出的表述“(C_3-C_6)杂环烷基-(C_1-C_6)烷基”和“(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_6)烷基”表示经由指定数目的碳的烷基与分子的其余部分连接的上面定义的杂环烷基和环烷基，例如哌啶-4-基-甲基、环己基乙基。

[0054] 衍生出的表述“(C_1-C_6)烷氧基-(C_1-C_6)烷基”表示经由指定数目的碳的烷基与分子的其余部分连接的上面定义的烷氧基，例如甲氧基甲基。

[0055] 衍生出的表述“(C_1-C_6)烷氧基羰基”表示经由羰基与分子的其余部分连接的上面定义的烷氧基，例如乙氧基羰基。

[0056] 其它衍生的表述如“(C_1-C_6)烷氧基羰基-氨基”表示经由羰基、继之以氨基基团(-NR_7-)与分子的其余部分连接的上面定义的烷氧基,例如叔丁氧基-羰基-氨基-。

[0057] “(C_1-C_6)烷氧基羰基(C_3-C_6)杂环烷基(C_1-C_6)烷基”表示以所述次序成链(enchained)并经由指定数目的碳的烷基与分子的其余部分连接的烷氧基羰基杂环烷基取代基。一个例子是(叔丁基哌啶-1-甲酸酯)-4-基-甲基。

[0058] 衍生出的表述“(C_1-C_6)氨基烷氧基”表示通过氧桥连接的如上定义的(C_1-C_6)氨基烷基,例如(2-(二甲基氨基)乙氧基。

[0059] 表述“(C_1-C_6)羟基烷氧基”表示通过氧桥与分子的其余部分连接的如上定义的羟基烷基,例如羟基乙氧基。

[0060] 衍生出的表述“(C_1-C_6)氨基烷基氨甲酰基”表示被(C_1-C_6)氨基烷基取代的如上定义的“氨甲酰基”基团(即-C(O)NR_7R_8其中例如R_8是(C_1-C_6)氨基烷基)。一个例子是2-(二甲基氨基)乙基氨甲酰基。

[0061] 术语“芳基烷酰基”表示“芳基-羰基”(即芳基C(O))或芳基烷基羰基[即芳基(C_1-C_6)烷基C(O)-],其中芳基和烷基具有上面定义的含义。例子由下述代表:苯甲酰基(即苯基羰基)、苯基乙酰基、苯基丙酰基或苯基丁酰基残基。同样,“芳基磺酰基”表示芳基$S(O)_2$基团,其中芳基具有上面定义的含义。一个例子是苯磺酰基。

[0062] 术语“杂芳基磺酰基”表示杂芳基$S(O)_2$基团,其中杂芳基具有上面定义的含义。一个例子是吡啶基磺酰基。

[0063] 象在上面提供的定义中一样,成链的取代基从组成片段衍生出它们的定义,诸如“(C_3-C_6)环烷基-羰基”、“(C_3-C_6)杂环烷基-羰基”、“杂芳基-羰基”;表示经由羰基与分子的其余部分连接的上面定义的片段。这样的基团的例子包括环丙烷羰基、吡咯烷-3-羰基、(吡啶-3-基)羰基。

[0064] 表述“饱和的、部分不饱和的或芳族的5或6元环烷烃-二基、亚芳基-二基或杂环-二基”表示具有5或6个元素的合适的二取代的环烷烃或杂环或芳族残基,包括1,2-、1,3-或1,4-苯-二基;2,3-、3,4-、4,5-或5,6-吡啶-二基;3,4-、4,5-或5,6-哒嗪-二基;4,5-或5,6-嘧啶-二基;2,3-吡嗪二基;2,3-、3,4-或4,5-噻吩-二基/呋喃-二基/吡咯-二基;4,5-咪唑-二基/噁唑-二基/噻唑二基;3,4-或4,5-吡唑-二基/异噁唑二基/异噻唑-二基,它们的饱和的或部分不饱和的类似物等。也包括其它非连位二取代的残基(二残基),诸如4,6-嘧啶-二基等。

[0065] 表述“环系”表示单-或二-环或多环环系,其可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,诸如芳基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_3-C_6)杂环烷基或杂芳基。

[0066] 氧代部分由(O)表示,作为对其它一般表示(例如(=O))的替代。因而,以通式的方式,羰基在本文中优选地表示为-C(O)-作为其它常见表示诸如-CO-、-(CO)-或-C(=O)-的替代。一般而言,加括号的基团是侧基,没有被包括在链中,且当认为有用时,使用括号来帮助消除直链化学式的歧义;例如磺酰基-SO_2-也可能表示为-$S(O)_2$-以消除例如关于亚磺酰基-S(O)O-的歧义。

[0067] 当如在陈述“p是0或1-3的整数”中使用数值索引时,陈述(值)“p是0”是指取代基R不存在,就是说在环上不存在取代基R。

[0068] 每当碱性氨基或季铵基团存在于式I的化合物中时,可以存在生理学上可接受的

阴离子,其选自氯离子、溴离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、对甲苯磺酸根、扑酸根(pamoate)和萘二磺酸根(naphthalene disulfonate)。同样地,在酸性基团诸如COOH基团存在下,也可以存在相应的生理学阳离子盐,例如,包括碱金属或碱土金属离子。

[0069] 式(I)的化合物当含有一个或多个立体中心时可以作为光学立体异构体存在。

[0070] 在本发明的化合物具有至少一个立体中心的情况下,它们可以相应地作为对映异构体存在。在本发明的化合物具有两个或更多个立体中心的情况下,它们可以另外作为非对映异构体存在。应当理解,所有这样的单一对映异构体、非对映异构体及其任意比例的混合物被包括在本发明的范围内。以基于基团的优先性的Cahn-Ingold-Prelog命名规则为基础,指定带有立体中心的碳的绝对构型(R)或(S)。

[0071] 当在化合物的化学名称附近报道时,“单一立体异构体”、“单一非对映异构体”或“单一对映异构体”指示,所述异构体被分离为单一非对映异构体或对映异构体(例如经由色谱法),但是没有确定/指定在有关的立体中心处的绝对构型。

[0072] 阻转异构体源自围绕单键的受阻旋转,其中旋转的空间张力障碍足够高以允许构象异构体的分离(Bringmann G等人,Angew.Chemie Int.Ed.44(34),5384-5427,2005.doi:10.1002/anie.200462661)。

[0073] Oki将阻转异构体定义为这样的构象异构体:其在给定的温度以超过1000秒的半衰期互变(Oki M,Topics in Stereochemistry 14,1-82,1983)。

[0074] 阻转异构体与其它手性化合物的差别在于,在许多情况下,它们可以发生热平衡,而在手性的其它形式,异构化经常仅仅是化学上可能的。

[0075] 通过手性拆分法诸如选择性结晶,阻转异构体的分离是可能的。在阻转-对映选择性的或阻转选择性的合成中,一种阻转异构体以另一种阻转异构体为代价而形成。阻转选择性的合成可以通过使用手性助剂进行,如Corey Bakshi Shibata(CBS)催化剂,即一种从脯氨酸衍生出的不对称催化剂;或在异构化反应有利于一种阻转异构体超过另一种阻转异构体时,通过基于热力学平衡的方案。

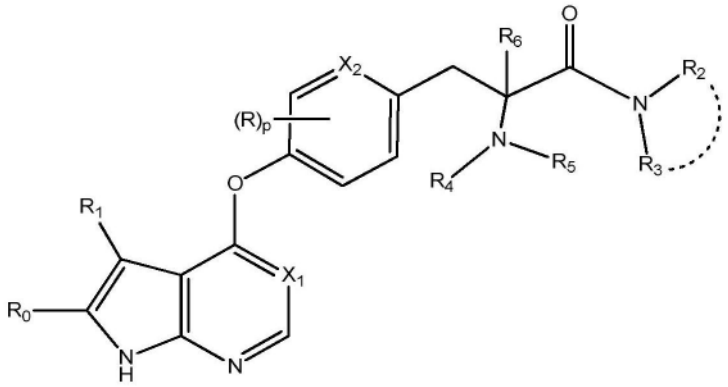
[0076] 在本发明的范围内包括式(I)的化合物的外消旋形式以及单独的阻转异构体(基本上不含有其相应的对映异构体)和富含立体异构体的阻转异构体混合物。

[0077] 本发明进一步涉及式(I)的化合物的对应氘化衍生物。

[0078] 在上面和在下文关于式I的化合物描述的所有优选的基团或实施方案可以彼此组合并在细节上做必要的修正后同样适用。

[0079] 本发明涉及作为Rho激酶(ROCK)的抑制剂起作用的化合物类别。

[0080] 所述类别的化合物抑制ROCK酶的活性或功能,且更具体地,它们是Rho-相关的卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)的ROCK-I和ROCK-II同种型的抑制剂。本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂化物

[0081] 

[0082] 其中

[0083] X_1和X_2在每次出现时独立地是CH基团或氮原子。

[0084] p是0或1-3的整数

[0085] 每个R当存在时是卤素；

[0086] R_0和R_1独立地选自：

[0087] -H，

[0088] (C_1-C_6)烷基，

[0089] (C_3-C_{10})环烷基，

[0090] 芳基、杂芳基和(C_3-C_6)杂环烷基

[0091] 所述芳基、杂芳基和(C_3-C_6)杂环烷基中的每一个又任选地和独立地被一个或多个选自以下的基团取代：

[0092] 卤素，

[0093] -OH，

[0094] 相同或不同的R_2和R_3选自：

[0095] -H，

[0096] (C_1-C_6)烷基，

[0097] (C_1-C_6)卤代烷基，

[0098] (C_1-C_6)羟基烷基，

[0099] (C_1-C_6)氨基烷基，

[0100] (C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基，

[0101] (C_3-C_{10})环烷基，

[0102] (C_3-C_8)杂环烷基，

[0103] 芳基，

[0104] 杂芳基，

[0105] 芳基(C_1-C_6)烷基，

[0106] 杂芳基(C_1-C_6)烷基，

[0107] (C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基，

[0108] (C_3-C_8)杂环烷基-(C_1-C_6)烷基，

[0109] 所述芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基中的每一个进一步任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、-CN、-OH、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_{10})烷氧基、杂环烷基、芳基、芳基(C_1-C_6)烷基、-C(O)NR_7R_8、(C_1-C_6)氨基烷基、(C_1-C_6)羟

基烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基;或

[0110] 作为一个替代方案,R_2和R_3与它们所连接的氮原子一起形成单-或二-环饱和的或部分饱和的杂环残基,优选4-6元单环残基,所述杂环残基中的至少一个其它环碳原子任选地被至少一个独立地选自N、NH、S或O的其它杂原子替代和/或可以带有-氧代(=O)取代基,所述杂环残基进一步任选地包括螺二取代以及在两个邻位或连位原子上的取代,从而形成另外的5-6元环状的或杂环的、饱和的、部分饱和的或芳族的环;

[0111] 所述杂环残基任选地进一步被一个或多个选自以下的基团取代:

[0112] 卤素,

[0113] -OH,

[0114] $-NR_7R_8$,

[0115] $-CH_2NR_7R_8$,

[0116] (C_1-C_6)烷基,

[0117] (C_1-C_6)烷基-磺酰基,

[0118] (C_1-C_6)卤代烷基,

[0119] (C_1-C_6)羟基烷基,

[0120] (C_2-C_6)烯基,

[0121] (C_2-C_6)炔基,

[0122] (C_2-C_6)羟基炔基,

[0123] (C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基,

[0124] (C_1-C_6)烷酰基,

[0125] $-C(O)NR_7R_8$,

[0126] (C_3-C_6)环烷基-羰基,

[0127] (C_3-C_6)杂环烷基-羰基,

[0128] 芳基(C_1-C_6)烷基,

[0129] 芳基烷酰基,

[0130] 芳基磺酰基,

[0131] 芳基(C_1-C_6)烷基-磺酰基,

[0132] 杂芳基(C_1-C_6)烷基,

[0133] 杂芳基-羰基,

[0134] 杂芳基磺酰基

[0135] 杂芳氧基,

[0136] (C_3-C_6)环烷基,包括环烷基-基,

[0137] (C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基

[0138] (C_3-C_6)杂环烷基-(C_1-C_6)烷基,

[0139] 芳基和杂芳基

[0140] 所述环烷基、芳基和杂芳基中的每一个进一步任选地被卤素、-OH、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_{10})烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)氨基烷基、(C_1-C_6)氨基烷氧基、$-C(O)NR_7R_8$、(C_1-C_6)烷基-磺酰基取代;

[0141] R_4和R_5在每次出现时独立地选自

[0142] H，

[0143] (C_1-C_6)烷基，

[0144] R_6选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基；

[0145] R_7和R_8在每次出现时独立地选自

[0146] H，

[0147] (C_1-C_6)烷基，

[0148] (C_1-C_6)卤代烷基，

[0149] (C_1-C_6)羟基烷基，

[0150] (C_1-C_6)氨基烷基，

[0151] (C_1-C_6)烷氧基，

[0152] (C_1-C_6)烷氧基-(C_1-C_6)烷基，

[0153] (C_3-C_6)杂环烷基-(C_1-C_6)烷基，

[0154] (C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基和(C_3-C_6)杂环烷基；

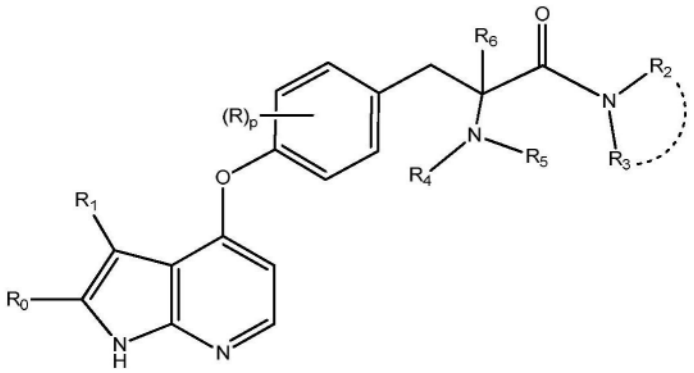
[0155] 其中所述芳基、杂芳基和(C_3-C_6)杂环烷基中的任一个又任选地和独立地被一个或多个选自以下的基团取代：

[0156] 卤素，

[0157] -OH，

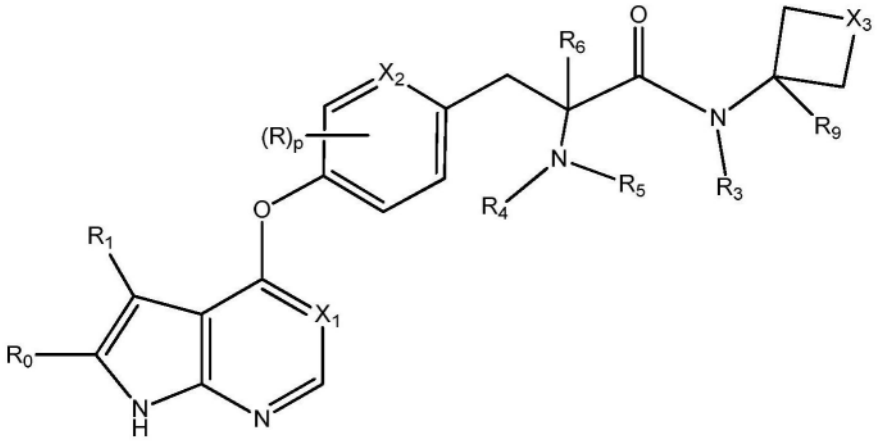
[0158] (C_1-C_6)烷基。

[0159] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及由式Ia表示的如上定义的式(I)的化合物，其中X_1和X_2中的每一个是CH：

[0160] 

Ia

[0161] 在第二个优选的实施方案中，本发明涉及由式Ic表示的如上定义的式(I)的化合物：

[0162] 

Ic

[0163] 其中

[0164] X_3是-O-或-$(CH_2)_n$-，其中n是选自1、2和3的整数，且

[0165] R_9选自：

[0166] -C(O)NR_7R_8和(C_1-C_6)羟基烷基；

[0167] 所有其它变量如上面所定义。

[0168] 在该实施方案中优选的是如上定义的式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂化物，

[0169] 其中

[0170] X_1是CH或N，且X_2是CH基团；

[0171] p是0或1-3的整数

[0172] 每个R当存在时是卤素；

[0173] R_0是-H，且

[0174] R_1是(C_1-C_6)烷基，

[0175] R_3是-H，

[0176] R_4和R_5都是H，

[0177] R_6是-H；

[0178] R_9是-C(O)NR_7R_8，其中R_7是H且R_8选自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)羟基烷基和(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基。

[0179] 根据本发明的一组优选的化合物是式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物

[0180] 其中

[0181] X_1和X_2在每次出现时独立地是CH基团或氮原子；

[0182] p是0或1-3的整数；

[0183] 每个R当存在时是氟；

[0184] R_0是-H，且R_1是甲基，

[0185] R_3是-H或甲基，且R_2独立地选自：

[0186] -H

[0187] 甲基，

[0188] (C_3-C_{10})环烷基，其为环己基、环丁基或环戊烷基，

[0189] (C_3-C_8)杂环烷基，其为哌啶基、吡喃基或吡咯烷基，

[0190] 所述环烷基、杂环烷基中的每一个进一步任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：(C_1-C_8)烷基，其为甲基、乙基、异丁基、叔丁基、1-异丙基；(C_3-C_6)环烷基，其为环丙基或环丁基，(C_1-C_6)卤代烷基，其为氟丙基、杂环烷基，其为氧杂环丁基或四氢呋喃基；-C(O)NR_7R_8，其为氨基羰基、甲基氨基羰基、甲氧基乙基氨基羰基或羟乙基氨基羰基；(C_1-C_6)羟基烷基，其为羟乙基、羟甲基；(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基，其为甲氧基乙基、(C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基，其为环丙基甲基；或者

[0191] 在替代方案中，R_2和R_3与它们所连接的氮原子一起形成单环基团，其为哌啶-N-基、吡咯烷-N-基、哌嗪-N-基；

[0192] 或二环基团，其为4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基、(3aR,6aS)-5-环丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)、(1S,4S)-5-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基、5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基、6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基、7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基；

[0193] R_4、R_5和R_6是-H。

[0194] 本发明也提供了一种药物组合物，其包含单独的或与一种或多种其它活性成分组合的、与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0195] 在一个方面，本发明提供了用于用作药物的式(I)的化合物。

[0196] 在另一个方面，本发明提供了化合物(I)或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗与ROCK酶机制有关的障碍，特别是用于治疗障碍诸如肺疾病。

[0197] 具体地，本发明提供了用于预防和/或治疗肺疾病的式(I)的化合物，所述肺疾病选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病COPD、特发性肺纤维化(IPF)、肺性高血压(PH)和尤其是肺动脉高压(PAH)。

[0198] 此外，本发明提供了用于预防和/或治疗与ROCK酶机制有关的障碍的方法，所述方法包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0199] 具体地，本发明提供了用于预防和/或治疗障碍，其中所述障碍是哮喘、慢性阻塞性肺疾病COPD特发性肺纤维化(IPF)、肺性高血压(PH)和尤其是肺动脉高压(PAH)。

[0200] 根据具体实施方案，本发明提供了在下表中列出的化合物及其药学上可接受的盐。

[0201]

实施例编号	化学名称
1	(S)-2-氨基-N-(1-环丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
2	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺
3	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺
4	(S)-2-氨基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
5	(S)-2-氨基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
6	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-异丁基哌啶-4-基)丙酰胺
7	(S)-2-氨基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
8	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺
9	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮

[0202]

实施例编号	化学名称
10	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)丙酰胺
11	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)丙烷-1-酮
12	(S)-2-氨基-1-((3aR,6aS)-5-环丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
13	(S)-2-氨基-1-((1S,4S)-5-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
14	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙酰胺
15	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙酰胺
16	(S)-2-氨基-N-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
17	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙酰胺的第一洗脱的非对映异构体(第一种非对映异构体)
18	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙酰胺的第二洗脱的非对映异构体(第二种非对映异构体)
19	(S)-2-氨基-1-(4-(环丙基氨基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
20	(S)-2-氨基-N-(1-环丙基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
21	(S)-4-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-1-环丙基哌啶-4-甲酰胺
22	(S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
23	(S)-2-氨基-1-(5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
24	(S)-2-氨基-1-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
25	(S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
26	(S)-2-氨基-1-(7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮
27	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)环丁烷-1-甲酰胺

[0203]

实施例编号	化学名称
28	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环戊烷-1-甲酰胺
29	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环己烷-1-甲酰胺
30	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环丁基)丙酰胺
31	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(间甲苯基磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮
32	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)环己烷甲酰胺
33	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环己烷甲酰胺
34	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羟基乙基)环己基)丙酰胺
35	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环己基)丙酰胺
36	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰胺
37	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮
38	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯磺酰基)吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮
39	(S)-2-氨基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
40	(S)-2-氨基-3-(4-((3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺
41	(S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮
42	(S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮
43	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)环己烷甲酰胺
44	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-羟基乙基)环己烷甲酰胺
45	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺

[0204]

实施例编号	化学名称
46	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙酰胺
47	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺
8a	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺的第一洗脱的单一非对映异构体(第一种非对映异构体)
8b	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺的第二洗脱的单一非对映异构体(第二种非对映异构体)

[0205] 本发明的化合物,包括上文列出的所有化合物,可以使用下述一般方法和操作或通过使用本领域普通技术人员容易得到的轻微修改的方法从容易得到的起始原料制备。尽管本文显示或描述了本发明的特定实施方案,但是本领域技术人员会认识到,使用本文所述的方法或通过使用其它已知方法、试剂和起始原料可以制备本发明的所有实施方案或方面。当给出典型的或优选的工艺条件(process conditions)(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压强等)时,也可以使用其它工艺条件,除非另有说明。尽管最适反应条件可以随使用的特定反应物或溶剂而改变,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化操作容易地确定。

[0206] 因而,在下面描述的和在下述方案中报告的制备方法不应当视作限制可用于制备本发明的化合物的合成方法的范围。

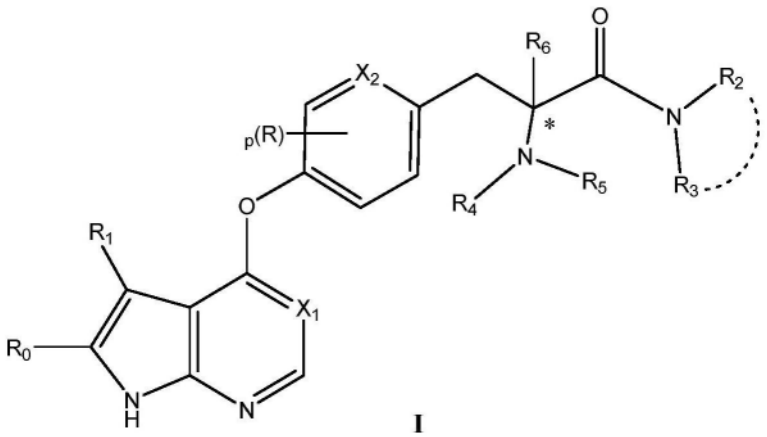
[0207] 在某些情况下,需要一个步骤以便掩蔽或保护敏感的或反应性的部分,根据一般化学原理可以采用通常已知的保护基(PG)(Protective group in organic syntheses,第3版T.W.Greene,P.G.M.Wuts)。

[0208] 在下面描述的和在下述方案中报告的制备方法不应当视作限制可用于制备本发明的化合物的合成方法的范围。

[0209] 式I的化合物,包括上文列出的所有化合物,通常可以根据在下面方案中所示的操作来制备。在具体细节或步骤不同于一般方案的情况下,它已经在具体实施例中和/或在额外方案中详述。

[0210] 式I的化合物含有至少一个立体中心,其在下图中用星号*标记。

[0211]



I

[0212] 借助于对映异构纯的(enantiomerically pure)起始原料和中间体,根据下面描

述的反应可以制备对映异构纯的化合物。借助于在下述方案中发现的对映异构纯的中间体IV和XII，可以完成在携带-NR_4R_5的碳(其在上图中用星号标记)上的对映异构纯的式I的化合物的制备。这些中间体可以是商购可得的或容易地从商业来源生产。

[0213] 在另一个方法中，借助于手性色谱法可以从对应的外消旋体制备对映异构纯的化合物。每当在式I的化合物中存在两个或更多个立体中心时，则通过不同的立体异构体来表征结构。可以如下得到立体化学纯的化合物：通过从非对映异构体混合物手性分离，或通过色谱分离非对映异构体、随后进一步手性分离成单一立体异构体而逐步得到。

[0214] 根据如在下文中描述的方案1，可以制备式I的化合物，其中R_5是H。方案1提供了用于制备实施例1-39、41和43-47的至少一种非限制性合成途径。

[0215] 用于保护二环中间体II的5-元环的NH的典型保护基(PG_1)可以是2-[(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基(SEM)、4-甲苯磺酰基(Ts)和对甲氧基苄基(PMB)，且无论如何不限制其它保护基的应用。从对应的中间体II和适合PG_1引入的试剂，例如Ts-Cl(甲苯磺酰氯)、SEM-Cl([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基氯)或PMB-Br(对甲氧基苄基溴)，可以制备中间体III。所述组分之间的反应可以在碱诸如NaH或DIPEA存在下在室温或以下在极性有机溶剂诸如DMF、DCM或MeCN中实现。

[0216] 中间体IV的羧酸可以用PG_2适当地保护为酯(例如作为甲基酯)，且将氨基基团用PG_3(例如Boc基团)保护为氨基甲酸酯。这些转化可以使用通常已知的方法从未保护的酪氨酸-样衍生物开始实现。

[0217] 通过钯催化的O-芳基化，可以从中间体III和IV得到中间体V。例如，所述反应可以如下实现：在合适的有机溶剂诸如甲苯或THF中，在无机碱诸如K_2CO_3存在下，用合适的钯催化系统诸如Pd_2dba_3/XPhos或另一种钯源/基于膦的配体，使芳基卤中间体III和苯酚衍生物IV在高温(约100℃)反应几小时。

[0218] 在不同的方法中，可以用从中间体VIII开始的两步合成得到中间体V。在高沸点有机溶剂诸如DMSO中，在等于或高于100℃的温度和在无机碱诸如K_2CO_3存在下，可以实现通过中间体IV的苯酚对中间体VIII的硝基的本位取代(ipso-substitution)，以产生中间体VII。可以如下将中间体VII转化成中间体V：借助于多相钯催化的氢化(hetergeneous palladium catalyzed hydrogenation)除去氯原子，通过在Pd/C和有机碱诸如TEA存在下在氢气氛下反应VII。可以类似于中间体III从如上所述的对应的未保护的杂环制备中间体VIII。

[0219] 使用无机碱诸如LiOH或$Ba(OH)_2$在有机溶剂诸如THF和/或甲醇与水的混合物中，通常在室温，并保持从1h至过夜的时间，通过水解，可以从中间体V除去PG_2(当PG_2是甲基时)以产生中间体VI，同时不影响其它保护(PG_1:SEM、Ts或PMB和PG_3:Boc)。在某些情况下，为合成方便，可以在等于或高于50℃的温度实现水解，且可以导致同时的PG_1切割以产生中间体VIa。中间体VIa可以以与中间体VI类似的方式使用。

[0220] 在合适的酰胺偶联反应条件下，可以实现中间体VI(或VIa)和中间体IX之间的反应以产生中间体X(或Xa)。例如，在合适的有机溶剂诸如DCM或DMF中，和在通常在室温左右的温度保持从几小时至过夜的时间，中间体VI(或VIa)和IX可以在有活化剂诸如COMU或HATU存在下与有机碱诸如DIPEA或TEA反应。

[0221] 可替换地，以与上面关于中间体V的制备所述类似的方式，通过钯催化的O-芳基化

可以从中间体XI和中间体III制备中间体X。在某些情况下，在中间体X中的X_1＝N时，通过在极性的有机溶剂诸如DMSO中在无机碱诸如K_2CO_3存在下加热中间体III(其中X_1＝N)和中间体XI，可以在替代性条件下进行O-芳基化。

[0222] 在一个替代性的方法中，以与上面关于中间体VIII和中间体IV的反应所述的类似方式，可以从中间体XI和中间体VIII借助于本位取代，随后进行如关于中间体VII产生中间体V的氢化，制备中间体X。

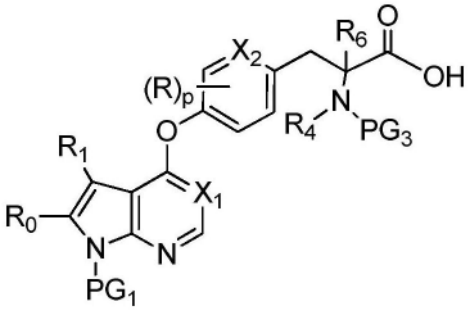
[0223] 以与上面关于从中间体VI和IX制备中间体X所述的类似方式，可以通过中间体XII与中间体IX的酰胺偶联得到中间体XI。

[0224] 根据使用的切割条件(Protective group in organic syntheses，第3版T.W.Greene，P.G.M.Wuts)，可以逐步地或并行地实现PG_1和PG_3从中间体X(或Xa，其仅带有PG_3)的除去以产生式I的化合物(其中R_5是H)。例如，使用TFA在有机溶剂诸如DCM中的混合物的酸性切割，可以去保护Boc和PMB，同时SEM可能需要在浓的甲醇氨或LiOH中的额外处理。可以在等于或高于50℃的温度在无机碱诸如LiOH于水/甲醇中的溶液中水解甲苯磺酰基(Ts)。

[0225] 在去保护PG_1和PG_3之前可以进一步精心制作(elaborate)中间体X的R_2或R_3取代基以产生式I的化合物。例如，如果R_2是1-环己烷基甲酸甲酯残基且R_3是H，R_2的甲基酯可以在包括甲基酯水解和酰胺偶联的两步法中容易地转化成对应的酰胺。

[0226] 因而，本发明也涉及一种用于制备通式I的化合物的方法，所述方法包括在胺偶联条件下使式VI的化合物与式IX的化合物反应，随后除去保护基。

[0227] 本发明也涉及通式VI的化合物。

[0228] 

VI

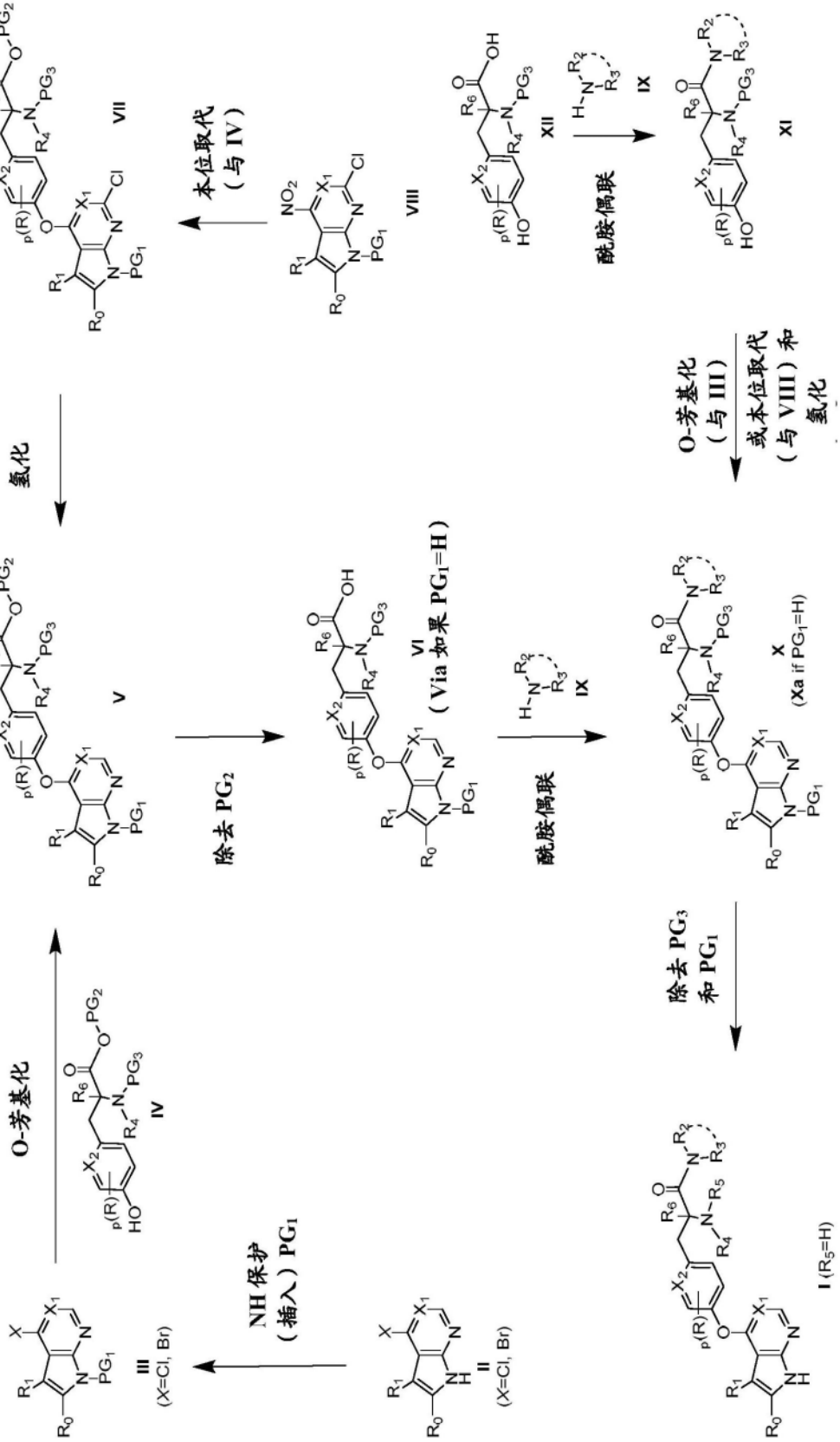
[0229] 其中PG_1和PG_3是保护基。

[0230] 优选的是式VI的化合物，其中X_1、X_2、R、R_0、R_1、R_4、R_5、R_6和p如根据式(I)的第一个实施方案或优选地根据式(Ib)或(Ic)的优选实施方案所定义。

[0231] 本发明也涉及式VI的化合物作为中间体在式I的化合物的制备中的用途。

[0232] 本发明也涉及根据如上所述的方法VI作为中间体在式I的化合物的制备中的用途。

[0233] 方案1



[0234] 在另一个方法中，根据方案2可以制备式I的化合物（其中R_5＝H，R_1是烷基或环烷基），从而提供用于制备实施例40和42的至少一个非限制性合成途径。

[0235] 通过在有机溶剂诸如MeCN中和在室温左右的温度保持几小时实现的与对应的NXS（N-卤代琥珀酰亚胺，X：Cl、Br或I）的亲电子卤代，可以将中间体V（其中R_1是H）转化成中间

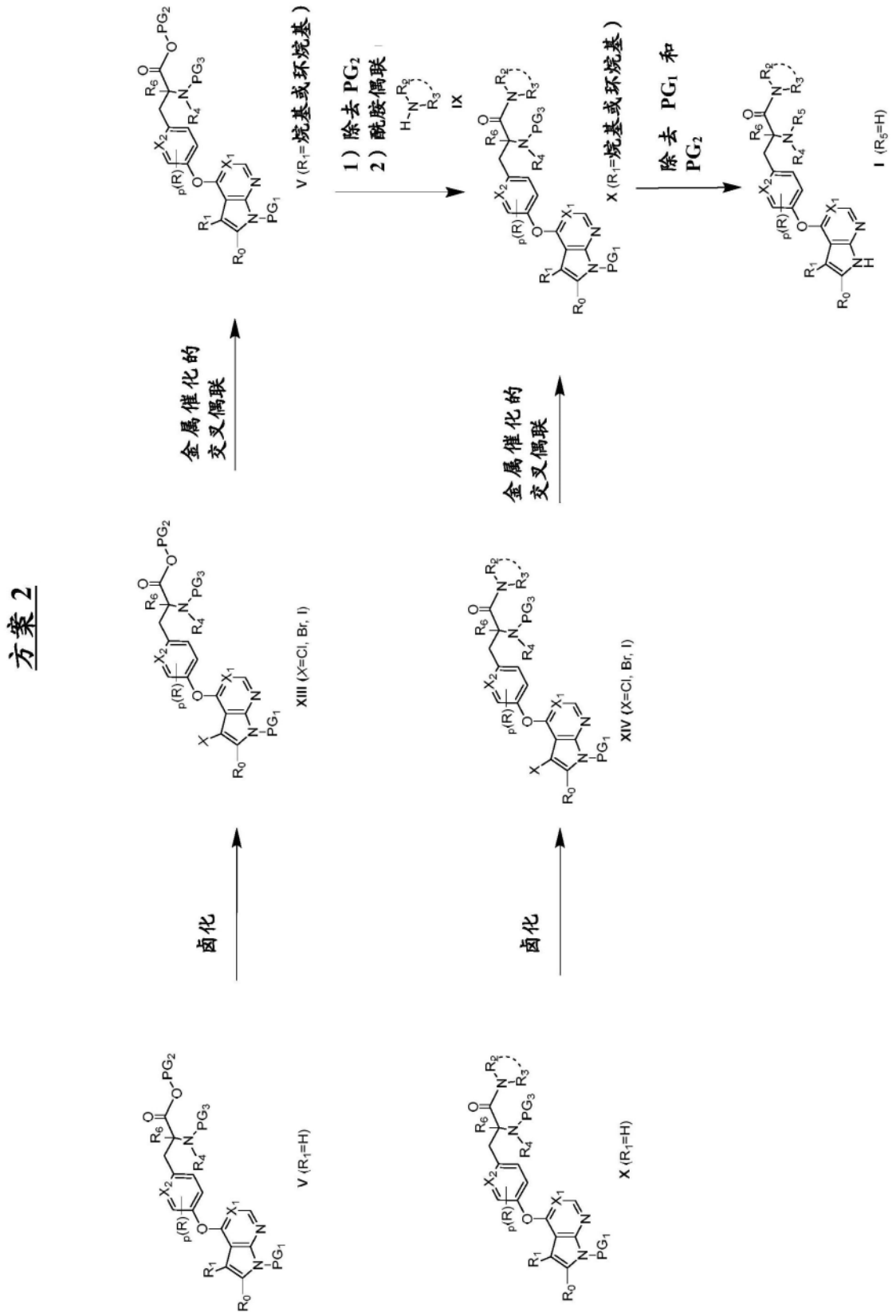
体XIII。

[0236] 通过借助于金属催化的交叉偶联诸如钯催化的Suzuki交叉偶联或在以下参考文献中描述的其它交叉偶联(Strategic application of named reactions in organic synthesis,L.Kurti,B.Czako,编.2005)引入R_1基团,可以将中间体XIII转化成中间体V(其中R_1是烷基或环烷基)。例如,可以如下执行用于插入R_1的Suzuki偶联:在水/有机溶剂诸如DMF或THF的混合物中,在Pd催化剂诸如$PdCl_2(dppf)_2$DCM加成化合物或PdXPhos G2存在下,使中间体XIII和合适的硼酸或频哪醇化物(pinacolate)衍生物与无机碱诸如碱性碳酸盐或磷酸盐在约80℃-100℃或更高的温度反应几小时。在两步法中可以将中间体V(其中R_1是烷基或环烷基)转化成中间体X(其中R_1是烷基或环烷基),所述两步法包括使用关于方案1的将中间体V转化成中间体VI(除去PG_2)并然后将中间体VI转化成中间体X(除去PG_2)已经描述的相同反应除去PG_2和酰胺偶联。

[0237] 在不同的方法中,通过前面关于中间体XIII向中间体V(其中R_1是烷基或环烷基)的转化所述的金属催化的交联诸如Suzuki,可以从中间体XIV得到中间体X(其中R_1是烷基或环烷基)。以与前面关于V(其中R_1是H)向XIII的转化已经描述的方式类似的方式,可以通过卤代从中间体X(其中R_1是H)得到中间体XIV。

[0238] 如在方案1中已经描述的,可以实现中间体X(其中R_1是烷基或环烷基)向式I的化合物(其中R_5=H,R_1是烷基或环烷基)的转化。卤代

[0239] 方案 2



[0240] 本发明的化合物是激酶活性、尤其是Rho-激酶活性的抑制剂。一般而言，作为ROCK抑制剂的化合物可用于治疗许多与ROCK酶机制有关的障碍。

[0241] 在一个实施方案中，通过本发明的化合物可以治疗的障碍包括青光眼、炎性肠病(IBD)以及选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺病诸如特发性肺纤维化(IPF)和

肺动脉高压(PAH)的肺疾病。

[0242] 在另一个实施方案中,通过本发明的化合物可以治疗的障碍选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和间质性肺病诸如特发性肺纤维化(IPF)和肺动脉高压(PAH)。

[0243] 在另一个实施方案中,所述障碍选自特发性肺纤维化(IPF)和肺动脉高压(PAH)。

[0244] 本发明的治疗方法包括向有此需要的患者施用安全且有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。如本文中使用的,关于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其它药学活性剂的"安全且有效量"是指这样的化合物的量:其足以治疗患者的病症,但是足够低以避免严重的副作用,尽管如此它可以常规地由熟练的技术人员确定。可以一次性施用或根据定量施用方案(dosing regimen)施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在所述定量施用方案中,在给定时期的变化的时间间隔施用若干剂量。典型日剂量可以根据所选择的具体施用途径而变化。

[0245] 本发明还提供了与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物的药物组合物,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,XVII Ed.,Mack Pub.,N.Y.,U.S.A.中描述的那些。

[0246] 可以根据患者需要施用本发明的化合物和它们的药物组合物,例如,口服、经鼻、肠胃外(皮下、静脉内、肌内、胸骨内和输注)、通过吸入、直肠、阴道、外用(topically)、局部(locally)、透皮和通过眼给药。

[0247] 可以将各种固体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括如下固体剂型:片剂、软胶囊(gelcap)、胶囊剂、胶囊形片剂(caplets)、颗粒剂、锭剂和整装粉末(bulk powders)。可以将本发明的化合物单独施用,或与各种药学上可接受的载体、稀释剂(诸如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和已知的赋形剂组合施用,所述赋形剂包括助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等。定时释放胶囊剂、片剂和凝胶剂也是有利的。

[0248] 还可将各种液体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括水溶液剂和非水溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这样的剂型还可以含有合适的已知的惰性稀释剂诸如水和合适的已知的赋形剂诸如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的试剂。例如,可以以等渗无菌溶液的形式静脉内注射本发明的化合物。其它制剂也是可能的。

[0249] 通过将化合物与合适的赋形剂诸如可可脂、水杨酸盐和聚乙二醇混合,可以制备用于本发明的化合物的直肠施用的栓剂。

[0250] 用于阴道施用的制剂可以呈乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式,其除了活性成分之外还含有也已知的诸如合适的载体。

[0251] 对于外用施用,所述药物组合物可以是适于施用于皮肤、眼、耳或鼻的乳膏剂、软膏剂、搽剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶剂、溶液剂、糊剂、粉末、喷雾剂和滴剂的形式。局部给药还可以包括通过装置(如透皮贴剂)进行透皮给药。

[0252] 对于治疗呼吸道疾病,根据本发明的化合物优选地通过吸入来施用。

[0253] 可吸入的制剂包括可吸入的粉末、含有推进剂的定量气雾剂或不含推进剂的可吸入制剂。

[0254] 对于作为干粉给药,可以使用根据现有技术已知的单或多剂量吸入器。在该情况

下,该粉末可以填充在明胶、塑料或其它胶囊、药筒或泡罩包中或在储器中。

[0255] 可以将通常无毒且对本发明化合物是化学惰性的稀释剂或载体(例如乳糖)或适于改善可呼吸分数(respirable fraction)的任意其它其它添加剂加入到粉末化的本发明的化合物中。

[0256] 包含推进气体(如氢氟烷烃)的吸入气雾剂可以包含溶液或分散形式的本发明的化合物。推进剂驱动的制剂还可以包含其它成分,例如共溶剂、稳定剂或任选的其它赋形剂。

[0257] 包含本发明化合物的不含推进剂的可吸入制剂可以是在水性、醇性或水醇性介质中的溶液或悬浮液形式,且它们可以通过从现有技术已知的喷射或超声喷雾器或通过软雾喷雾器诸如**Respimat®**来递送。

[0258] 本发明的化合物可以作为唯一活性剂施用,或与其它药物活性成分联合施用(即作为在固定剂量组合中或在单独配制的活性成分的联合治疗中施用的共治疗剂),所述其它药物活性成分选自:有机硝酸盐(organic nitrate)和NO供体;吸入的NO;可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激物;prostaciclin类似物PGI2和前列环素受体的激动剂;抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)的降解的化合物,诸如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,特别是PDE 5抑制剂;人嗜中性粒细胞性弹性蛋白酶抑制剂;抑制信号转导级联的化合物,诸如酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;抗血栓形成剂,例如血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶物质;用于降低血压的活性物质,例如钙拮抗剂、血管紧张素II拮抗剂、ACE抑制剂、内皮缩血管肽拮抗剂、肾素抑制剂、醛固酮合酶抑制剂、α受体阻滞剂、β受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂;中性内肽酶抑制剂;渗透剂;ENaC阻滞剂;抗炎剂,包括皮质类固醇和趋化因子受体的拮抗剂;抗组胺药物;镇咳药;抗生素诸如大环内酯和DNA酶药用物质和选择性切割剂诸如重组人脱氧核糖核酸酶I(rhDNA酶);抑制Smad2和Smad3的ALK5和/或ALK4磷酸化的药剂;色氨酸水解酶1(TPH1)抑制剂和多激酶抑制剂。

[0259] 在一个优选的实施方案中,将本发明的化合物与以下药剂联合施用:磷酸二酯酶V诸如西地那非、伐地那非和他达拉非;有机硝酸盐和NO供体(例如硝普钠、硝基甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1和吸入的NO);合成的prostaciclin类似物PGI2诸如伊洛前列素、曲前列尼尔(treprostinil)、依前列醇和贝前列素;前列环素受体的激动剂诸如selexipag和WO 2012/007539的化合物;可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激物如利奥西呱和酪氨酸激酶如伊马替尼、索拉非尼和尼洛替尼和内皮缩血管肽拮抗剂(例如马昔腾坦(macitentan)、波生坦、西他生坦和安立生坦(ambrisentan))。

[0260] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素,包括要治疗的具体疾病、症状的严重性、给药途径、剂量间隔频率、使用的具体化合物、化合物的效力、毒理学特性(profile)和药代动力学特性。

[0261] 有利地,可以在例如0.001至1000mg/天、优选0.1至500mg/天的剂量,施用式(I)化合物。

[0262] 当通过吸入途径施用式(I)化合物时,优选地以被包含在0.001至500mg/天之间、优选0.1至100mg/天之间的剂量施用它们。

[0263] 包含本发明的化合物的药物组合物适合通过吸入来施用,诸如可吸入的粉末、含有推进剂的定量气雾剂或不含推进剂的可吸入制剂。

[0264] 本发明也涉及一种装置,其包含含有根据本发明的化合物的药物组合物,所述装置可以是单次剂量或多次剂量干粉吸入器、定量吸入器和软雾(soft mist)型雾化器。

[0265] 下述实施例更详细地例证了本发明。

[0266] 中间体和实施例的制备

[0267] 一般实验细节

[0268] 通过色谱法纯化表示使用CombiFlash®Companion纯化系统或Biotage SP1纯化系统的纯化。在使用Si柱(cartridge)纯化产物的情况下,这表示含有未结合的活化二氧化硅(silica)的Isolute®预填充聚丙烯柱(column),其含有具有50μm的平均大小和标称60Å孔隙率的不规则颗粒。合并含有所需产物的级分(通过TLC和/或LCMS分析鉴别),并在真空中浓缩。在使用SCX-2柱的情况下,'SCX-2柱'表示含有未末端加帽的丙基磺酸官能化的二氧化硅强阳离子交换吸附剂的Isolute®预填充聚丙烯柱。在将HPLC用于纯化(通过MDAP纯化)的情况下,合并含有所需产物的级分(通过TLC和/或LCMS分析鉴别),并使用Biotage EV10蒸发器除去溶剂。可替换地,将合并的产物级分低压冻干。

[0269] 在Varian Unity Inova 400波谱仪(具有运行在400MHz的5mm倒置检测三共振探头)上,或在Bruker Avance DRX 400波谱仪(具有运行在400MHz的5mm倒置检测三共振TXI探头)上,或在Bruker Avance DPX 300波谱仪(具有运行在300MHz的标准5mm双频率探头)上,或在Bruker Fourier 300波谱仪(具有运行在300MHz的5mm双探头)上,或在Bruker AVANCE III HD 600波谱仪(具有运行在600Mhz的5mm探头)上,得到NMR谱。以相对于四甲基硅烷的ppm给出迁移。

[0270] LCMS方法1

[0271] Acquity UPLC(二元泵/PDA检测器)+具有维持在40℃的C18-反相柱(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm,100×2.1mm)的ZQ质谱仪,洗脱使用A:水+0.1%甲酸;B:MeCN+0.1%甲酸。

[0272] 梯度:

[0273]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

[0274] 检测-MS,UV PDA

[0275] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0276] LCMS方法2

[0277] Acquity i-Class(四元泵/PDA检测器)+具有维持在40℃的C18-反相柱(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm,100×2.1mm)的Quattro Micro质谱仪,洗脱使用A:水+0.1%甲酸;B:MeCN+0.1%甲酸。

[0278] 梯度:

[0279]

梯度- 时间	流速(mL/min)	%A	%B

[0280]

0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

[0281] 检测-MS,UV PDA

[0282] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0283] LCMS方法3

[0284] Acquity H-Class(四元泵/PDA检测器)+具有维持在40℃的C18-反相柱(Acquity UPLC CSH C18 1.7μm,50×2.1mm)的QDa质谱仪,洗脱使用A:水+0.1%甲酸;B:MeCN+0.1%甲酸。

[0285] 梯度:

[0286]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.00	1.0	97	3
4.00	1.0	1	99
4.4	1.0	1	99
4.5	1.0	97	3
5.0	1.0	97	3

[0287] 检测-MS,UV PDA

[0288] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0289] LCMS方法4

[0290] UPLC+Waters DAD+Waters SQD2,具有C18-反相柱(Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7μm 100x2.1mm)的单个四极UPLC-MS,洗脱使用A:含有10mM碳酸氢铵的水;B:MeCN。

[0291] 梯度:

[0292]

梯度- 时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	0.5	95	5
1.2	0.5	95	5
3.5	0.5	0	100

[0293]

4.9	**0.5**	**0**	**100**
5.0	**0.5**	**95**	**5**
6.0	**0.5**	**95**	**5**

[0294] 检测-MS,UV PDA

[0295] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0296] LCMS方法5UPLC+Waters DAD+Waters SQD2,具有C18-反相柱(Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7μm 100x2.1mm)的单个四极UPLC-MS,洗脱使用A:含有10mM碳酸氢铵的水;B:MeCN。

[0297] 梯度:

[0298]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	0.4	95	5
0.4	0.4	95	5
6.0	0.4	5	95
6.8	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

[0299] 检测-MS,UV PDA

[0300] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0301] LCMS方法6

[0302] UPLC+Waters DAD+Waters SQD2,具有C18-反相柱(Acquity UPLC HSS C18 1.8μm 100x2.1mm)的单个四极UPLC-MS,洗脱使用A:含有0.1%甲酸的水;B:含有0.1%甲酸的MeCN。

[0303] 梯度:

[0304]

梯度- 时间	**流速(mL/min)**	**%A**	**%B**
0.0	**0.5**	**95**	**5**
1.2	**0.5**	**95**	**5**
3.5	**0.5**	**0**	**100**
4.9	**0.5**	**0**	**100**

[0305]

5.0	**0.5**	**95**	**5**
6.0	**0.5**	**95**	**5**

[0306] 检测-MS,UV PDA

[0307] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0308] LCMS方法7

[0309] Acquity H-Class(四元泵/PDA检测器)+具有维持在50℃的C18-反相柱(Acquity BEH 1.7μm,50×2.1mm)的QDa质谱仪,洗脱使用A:水+0.1%甲酸;B:MeCN+0.1%甲酸。

[0310] 梯度:

[0311]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.00	1	97	3
1.50	1	1	99
1.90	1	1	99
2.00	1	97	3
2.50	1	97	3

[0312] 检测-MS,UV PDA

[0313] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0314] LCMS方法8

[0315] UPLC+Waters DAD+Waters SQD2,具有C18反相柱(Acquity UPLC HSS C18 1.8μm 100x2.1mm)的单个四极UPLC-MS,洗脱使用A:含有0.1%甲酸的水;B:含有0.1%甲酸的MeCN。

[0316] 梯度:

[0317]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

[0318] 检测-MS,UV PDA

[0319] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0320] LCMS方法9

[0321] Acquity H-Class(四元泵/PDA检测器)+具有维持在40℃的C18-反相柱(Acquity UPLC CSH C18 1.7μm,50×2.1mm)的QDa质谱仪,洗脱使用A:水+0.1%甲酸;B:MeCN+0.1%甲酸。

[0322] 梯度:

[0323]

梯度-时间	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	1.0	97	3
1.5	1.0	1	99
1.9	1.0	1	99
2.0	1.0	97	3
2.5	1.0	97	3

[0324] 检测-MS,UV PDA

[0325] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0326] MDAP方法

[0327] 具有维持在室温的柱的Agilent Technologies 1260Infinity纯化系统和20ml/min的流速。在各个实验描述中说明了柱、洗脱液和梯度。

[0328] SFC方法

[0329] 使用Waters Thar Prep100制备型SFC系统(P200 CO2泵,2545调节泵,2998紫外/可见光检测器,具有Stacked Injection Module的2767液体处理器)或Waters Thar Investigator半制备型系统(Waters Fluid Delivery Module,2998紫外/可见光检测器,Waters Fraction Collection Module),进行超临界流体色谱法(SFC)。为每种化合物指出了使用的柱和等度方法,并使用给出的方法分析单一对映异构体。为了达到要求的%ee纯度,一些化合物可能已经经历第二个纯化过程。

[0330] 使用的缩写:

[0331] Boc=叔丁氧基羰基;COMU(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)-二甲基氨基-吗啉代碳鎓六氟磷酸盐;DCE=1,2-二氯乙烷;DCM=二氯甲烷;DEA=二乙胺;DIPEA=二异丙基乙胺;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砜;h=小时;HATU=(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐);HPLC=高效液相色谱法;IMS=工业用甲基化酒精;LCMS=液相色谱法-质谱法;MDAP=质量导向的自动纯化;MeCN=乙腈;NIS=N-碘琥珀酰亚胺;$Pd_2(dba)_3$=三(二亚苄基丙酮)二钯(0);Pd(dppf)Cl_2.DCM=双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),与二氯甲烷形成复合物;Pd Xphos G2=氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II);Rt=保留时间;RT=室温;SCX=强阳离子交换;SFC=超临界流体色谱法;TEA=三乙胺;TFA=三氟乙酸;THF=四氢呋喃;XPhos=2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯。

[0332] 在下面的操作中,通过具有步骤编号指示的“中间体”或“实施例”编号来鉴别一些起始原料。这仅仅为了辅助熟练的化学家而提供。

[0333] “类似的”或“相似的”操作是指,这样的操作可能包含微小变化,例如反应温度、试剂/溶剂量、反应时间、后处理条件或色谱纯化条件。

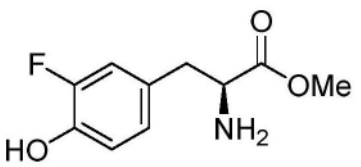
[0334] 在指出的情况下,实施例中的化合物的立体化学在以下假设上指定:贯穿任意随后的反应条件,维持在起始原料的拆分立体中心处的绝对构型。

[0335] 通过容易得到的手性LC或SFC方法,例如关于实施例8所报道的方法,测量ee%(对映体过量)。该方法应当视作要用于确定ee%的分析方法的一个例子。

[0336] 除非另有说明,否则在化合物名称中报告绝对构型(R)或(S)的情况下,ee%必须视作等于或大于90%。对于具有小于90ee%的测量值的那些实施例,报告了确切值。在尚未确定ee%的测量值的情况下,将它们标记为n.d.(未测定)。

[0337] 实施例1

[0338] 步骤A

[0339] 

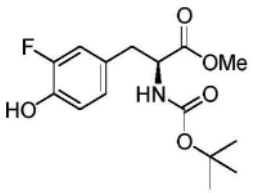
.HCl

[0340] (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐(中间体1A-a)

[0341] 在0℃在搅拌下将亚硫酰氯(36.6mL,0.5mol)逐滴加入冷甲醇(200mL)中。将混合物在该温度冷搅拌15min,然后逐份加入3-氟-L-酪氨酸(20g,100mmol)。将得到的溶液温热至室温并搅拌18h。将混合物在真空中浓缩以得到作为固体的中间体1A-a(25.2g)。

[0342] LCMS(方法9):Rt=0.16min和0.25min,m/z 214.1[M+H]$^+$

[0343] 步骤B

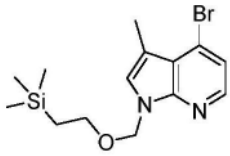
[0344] 

[0345] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-丙酸甲酯(中间体1B-a)

[0346] 将饱和碳酸氢钠溶液(水溶液)(200mL)加入中间体1A-a(25.2g,100mmol)在THF(200mL)中的剧烈搅拌悬浮液中。将混合物搅拌直到气体产生停止,然后一次性加入二碳酸二叔丁酯(25.55g,117mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物搅拌直到明显的气体产生停止,然后搅拌另外1.25h。将混合物在水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)之间分配。将有机相用水(100mL)洗涤,并然后将合并的水相用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩以得到中间体1B-a(34.2g)。

[0347] LCMS(方法9):Rt=0.81min,m/z 312.1[M-H]$^-$

[0348] 步骤C

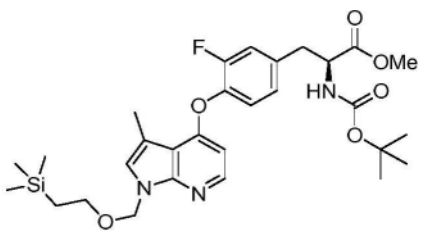
[0349] 

[0350] 4-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体1C-a)

[0351] 在氮气流下向氢化钠(3.41g 60%的在矿物油中的分散体,85mmol)在乙腈(200mL)中的冷(冰/水浴)悬浮液中逐份加入4-溴-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20g,94.8mmol)。将混合物冷搅拌直到气体产生停止。缓慢地加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(20.1mL,114mmol)在乙腈(20mL)中的溶液。将冷混合物搅拌2h(维持温度低于15℃),然后用乙酸乙酯(200mL)稀释。小心地加入水(200mL)。分离各相。将有机相用水(2x100mL)、然后用盐水(100mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。将残余物在硅胶垫上色谱分离,用0-10%的乙酸乙酯在环已烷中的溶液洗脱。浓缩适当的级分,得到中间体1C-a(28.3g)。

[0352] LCMS(方法7):Rt=1.76min,m/z 341.1/343.0[M+H]$^+$

[0353] 步骤D

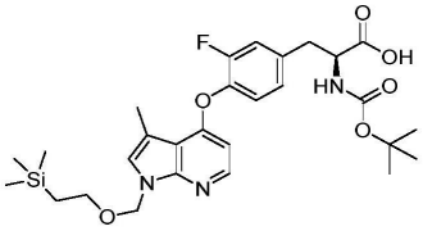
[0354] 

[0355] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-丙酸甲酯(中间体1D-a)

[0356] 将中间体1B-a(52.0g,166mmol)和1C-a(59.5g,174mmol)、$Pd_2(dba)_3$(7.6g,8.3mmol)、XPhos(7.91g,17mmol)和碳酸钾(49.3g,357mmol)在甲苯(600mL)中的混合物用氩气净化5min。将混合物在氩气下在100℃加热5h,然后冷却至室温,然后穿过Celite®过滤。将溶剂蒸发,将残余物用乙酸乙酯稀释,并将有机层用水洗涤3次。将合并的水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将粗产物在硅胶垫上色谱分离,用10-25%的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到标题化合物(69.5g)。

[0357] LCMS(方法9):Rt=1.88min,m/z 574.4$[M+H]^+$

[0358] 步骤E

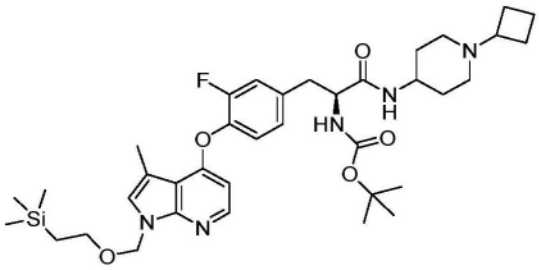
[0359] 

[0360] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸锂盐(中间体1E-a)

[0361] 将中间体1D-a(4.85g,8.45mmol)溶解在甲醇(42mL)、水(42mL)和THF(21mL)的混合物中。加入氢氧化锂水合物(1.06g,25.35mmol),并将反应混合物在室温搅拌10min。将溶剂减少,并将产物萃取进乙酸乙酯(3x20mL)中。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发以得到标题化合物(4.74g)。

[0362] LCMS(方法7):Rt=1.79min,m/z 560.4$[M+H]^+$

[0363] 步骤F

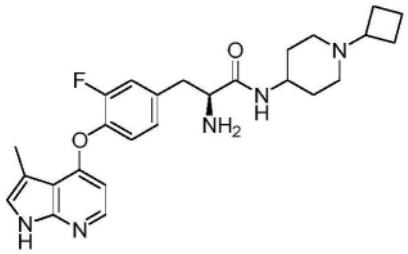
[0364] 

[0365] (S)-(1-((1-环丁基哌啶-4-基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体1F-a)

[0366] 向中间体1E-a(0.2g,0.37mmol)、1-环丁基哌啶-4-胺(0.066g,0.43mmol)和DIPEA(0.19mL,1.07mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入COMU(0.18g,0.43mmol),并将反应物在室温搅拌2h,然后在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯(3×30mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间分配。将有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发以得到期望的产物,将其不经进一步纯化地用于下一步。

[0367] LCMS(方法9):Rt=1.20min,m/z 696.5$[M+H]^+$

[0368] 步骤G

[0369] 

[0370] (S)-2-氨基-N-(1-环丁基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺(实施例1)

[0371] 将中间体1F-a(0.28g,0.403mmol)溶解在DCM(10mL)和TFA(10mL)的混合物中,并将反应物在室温搅拌1h。使混合物穿过20gSCX-2柱,先后用DCM、甲醇和2M甲醇氨溶液洗脱。静置18h以后,将氨溶液蒸发以得到淡黄色残余物,将其使用Xbridge Phenyl柱(19x150mm,10μm颗粒尺寸)通过MDAP纯化,并用40-100%MeOH/H_2O(10mM NH_4CO_3)洗脱,以得到标题化合物(111mg)。

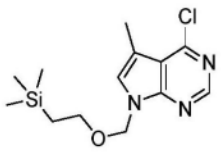
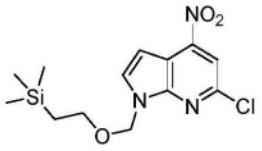
[0372] LCMS(方法1):Rt=1.95min,m/z 466.3$[M+H]^+$

[0373] ^1H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ11.4(s,1H),7.97(d J=5.45,1H),7.64(d J=7.94,1H),7.30-7.17(m,2H),7.15-7.04(m,1H),6.15(d J=5.48Hz,1H),3.51-3.41(m,1H),2.91-2.79(m,1H),2.76-2.55(m,4H),2.38(s,3H),1.99-1.86(m,2H),1.65-1.48(m,4H),1.38-1.15(m,2H)。

[0374] 中间体1C-a和1C-b的制备

[0375] 从指定的起始原料以与中间体1C-a类似的方式制备下述中间体。

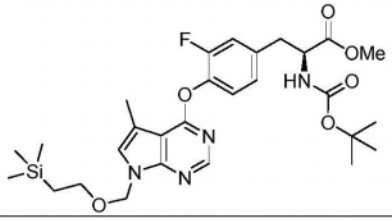
[0376]

中间体	结构	起始原料	LC-MS
1C-b		4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	Rt = 2.35 min, m/z 298.1 $[M+H]^+$ (方法 9)
1C-c		6-氯-4-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	Rt = 1.76 min, m/z 328.1 $[M+H]^+$ (方法 3)

[0377] 中间体1D-b的制备

[0378] 从指定的起始原料以与中间体1D-a类似的方式制备下述中间体。

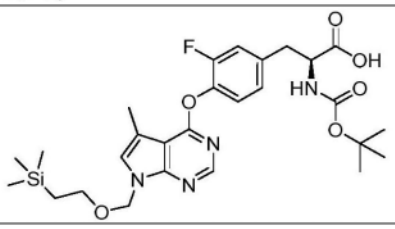
[0379]

中间体	结构	起始原料	LC-MS
1D-b		1B-a 和 1C-b	Rt = 2.48 min, m/z 575.3 $[M+H]^+$ (方法 7)

[0380] 中间体1E-b的制备

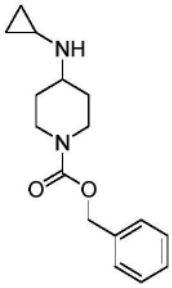
[0381] 从指定的起始原料以与中间体1E-a类似的方式制备下述中间体。

[0382]

中间体	结构	起始原料	LC-MS
1E-b		1D-b	Rt = 1.71 min, m/z 561.3 $[M+H]^+$ (方法 3)

[0383] 中间体19C

[0384] 步骤A

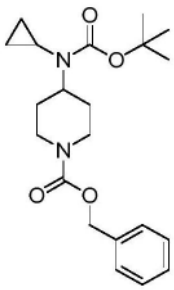
[0385] 

[0386] 4-(环丙基氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体19A)

[0387] 将三乙酰氧基硼氢化钠(1.36g,6.43mmol)逐份加入冰冷却的4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(1.0g,4.29mmol)、环丙胺(0.45mL,6.43mmol)和乙酸(0.37mL,6.43mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将得到的混合物温热至室温并搅拌18小时。加入额外量的环丙胺(0.15mL,2.15mmol)、乙酸(0.12mL,2.15mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.45g,2.15mmol),并将得到的混合物搅拌7天。将反应物通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液进行淬灭,并用DCM(x3)萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。在40g Si柱上纯化,用0-5%的在DCM中的7N甲醇氨溶液洗脱,得到期望的产物(385mg)。

[0388] LCMS(方法9):Rt=0.74min,m/z 275.1$[M+H]^+$

[0389] 步骤B

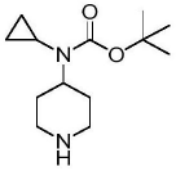
[0390] 

[0391] 4-((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体19B)

[0392] 将中间体19A(385mg,1.40mmol)溶解在THF(4.0mL)中,用2M碳酸钠水溶液(1.2mL,2.46mmol)处理,随后用二碳酸二叔丁酯(368mg,1.68mmol)处理,并将得到的混合物在室温搅拌72小时。将混合物用水稀释,并用EtOAc(x3)萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。在25g Si柱上纯化,用0-50%的EtOAc在环己烷中的溶液洗脱,得到期望的产物(454mg)。

[0393] LCMS(方法9):Rt=1.57min,m/z 275.1$[M+H-Boc]^+$

[0394] 步骤C

[0395] 

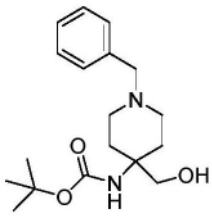
[0396] 环丙基(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体19C)

[0397] 将中间体19B(454mg,1.21mmol)溶解在IMS(10.0mL)中,用10%炭载钯(50mg)处理,并将得到的混合物在氢气下搅拌18小时。将反应混合物穿过Celite®过滤,并将滤液在减压下浓缩以得到期望的产物(264mg)。

[0398] LCMS(方法9):Rt=0.74min,m/z 241.1$[M+H]^+$

[0399] 中间体20D

[0400] 步骤A

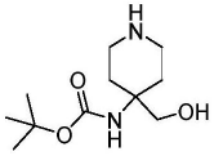
[0401] 

[0402] (1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体20A)

[0403] 将(4-氨基-1-苄基哌啶-4-基)甲醇(500mg,1.89mmol)溶解在DCM(8.0mL)中,并将得到的混合物用冰浴冷却。然后一次性加入Boc酸酐(475mg,2.18mmol),随后逐滴加入TEA(0.26mL)。将得到的悬浮液在室温搅拌过夜。将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩以得到无色油。在Si柱上纯化,用0-10%的DCM在MeOH中的溶液洗脱,得到希望的产物(580mg)。

[0404] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)d 7.36-7.35(m,5H),5.14-5.12(m,2H),4.52(s,1H),3.79(s,2H),3.70(d,J=6.1Hz,2H),3.62-3.49(m,1H),3.28-3.20(m,2H),1.89(d,J=13.4Hz,2H),1.68-1.57(m,2H),1.45(s,9H)。

[0405] 步骤B

[0406] 

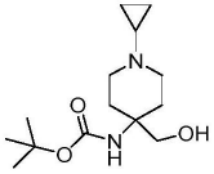
[0407] (4-(羟基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体20B)

[0408] 将中间体20A(580mg,1.59mmol)和钯(10%)(169mg,0.10mmol)悬浮于IMS(4.0mL)中,然后将反应混合物经由球囊暴露于氢气氛。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后将反应混合物穿过Celite®垫冲洗并干燥以得到淡黄色油。将残余物不经纯化用于下一步(367mg)。

[0409] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ,4.61(s,1H),2.96-2.78(m,4H),

[0410] 2.73-2.21(m,2H),1.87(d,J=13.9Hz,2H),1.70-1.59(m,2H),1.44(s,9H)。

[0411] 步骤C

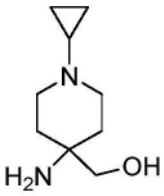
[0412] 

[0413] (1-环丙基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体20C)

[0414] 将中间体20B(281mg,1.22mmol)溶解在甲醇(5.0mL)中,然后逐滴加入(1-乙氧基环丙基丙氧基)三甲基硅烷(0.74mL,3.66mmol),并一次性加入氰基硼氢化钠(230mg,3.66mmol)。将得到的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并穿过Celite®垫,用甲醇洗脱。将溶液浓缩,再溶解在乙酸乙酯(5mL)中,并用1M NaOH(5mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以得到期望的产物(240mg)。

[0415] LCMS(方法9):Rt=0.19min,m/z 271.2$[M+H]^+$

[0416] 步骤D

[0417] 

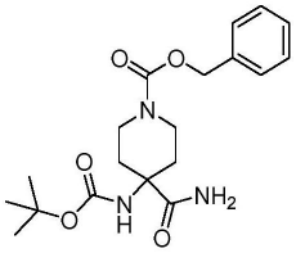
[0418] (4-氨基-1-环丙基哌啶-4-基)甲醇(中间体20D)

[0419] 将中间体20C(240mg,0.888mmol)溶解在DCM(4.0mL)中并逐滴加入TFA(2mL)。然后将得到的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物加载到5g SCX-2柱上,用甲醇洗脱,并然后用2M甲醇氨溶液洗脱。将洗脱液浓缩以得到期望的产物(151mg)。

[0420] LCMS(方法9):Rt=0.17min,m/z 171.2$[M+H]^+$

[0421] 中间体21D

[0422] 步骤A

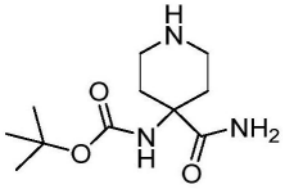
[0423] 

[0424] 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氨甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(中间体21A)

[0425] 将1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-甲酸(500mg,1.32mmol)和氯化铵(141mg,2.64mmol)在DMF(15mL)中搅拌,并加入COMU®(849mg,1.98mmol)和DIPEA(0.92mL,5.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各相,然后将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过40g Si柱上的快速柱色谱法纯化,用0-5%的DCM在甲醇中的溶液洗脱,得到期望的产物(422mg)。

[0426] LCMS(方法9):Rt=1.17min,m/z 400$[M+Na]^+$

[0427] 步骤B

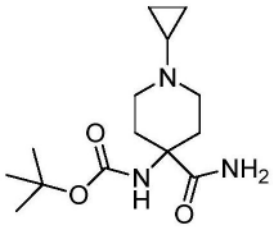
[0428] 

[0429] (4-氨甲酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体21B)

[0430] 将中间体21A(420mg,1.11mmol)和碳载氢氧化钯(20%)(42mg,0.30mmol)悬浮于IMS(15mL)中,然后将反应混合物经由球囊暴露于氢气氛。将反应混合物在室温搅拌72h,并然后穿过Celite®垫冲洗和干燥。将白色固体不经纯化用于下一步(258mg)。

[0431] LCMS(方法9):Rt=0.16min,m/z 244[M+H]$^+$

[0432] 步骤C

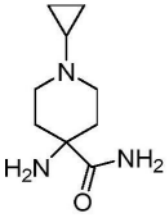
[0433] 

[0434] (4-氨甲酰基-1-环丙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体21C)

[0435] 将中间体21B(258mg,1.06mmol)溶解在甲醇(5.0mL)中,然后加入(1-乙氧基环丙基丙氧基)三甲基硅烷(0.64mL,3.18mmol),随后加入氰基硼氢化钠(200mg,3.18mmol)。将得到的混合物在60℃搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温,并浓缩。在25g Si柱上进行快速柱色谱法,用0-5%的DCM在甲醇中的溶液洗脱,得到期望的产物(101mg)。

[0436] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.71(s,1H),5.52(s,1H),4.89(s,1H),3.06-1.65(m,9H),1.46(s,9H),0.52(m,4H)。

[0437] 步骤D

[0438] 

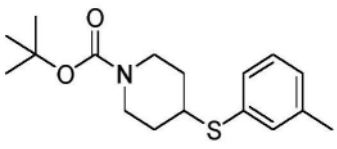
[0439] 4-氨基-1-环丙基哌啶-4-甲酰胺(中间体21D)

[0440] 将中间体21C(101mg,0.356mmol)溶解在DCM(4.0mL)中并加入TFA(2mL)。将得到的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用甲醇稀释,然后加载到甲醇润湿的5g SCX-2柱上,用甲醇并然后用2M甲醇氨溶液洗脱。将氨溶液浓缩以得到期望的产物(68mg)。

[0441] LCMS(方法9):Rt=0.24min,m/z 184.2[M+H]$^+$

[0442] 中间体31C

[0443] 步骤A

[0444] 

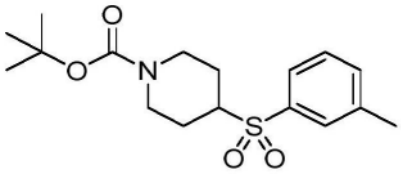
[0445] 4-(间甲苯基硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体31A)

[0446] 在0℃向二碳酸二叔丁酯(0.99mL,4.31mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入4-((3-甲基苯基)硫基哌啶盐酸盐(1.00g,4.10mmol),然后加入TEA(1.70mL,12.31mmol)。将混合物搅拌4h,同时将其温热至室温。将反应混合物蒸发,然后通过80g Si柱上的快速柱色谱法纯化,用0-50%的EtOAc在环己烷中的溶液洗脱,以得到标题化合物(1.14g)。

[0447] LCMS(方法9):Rt=1.67min。208.1[M-Boc+H]$^+$

[0448] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.26(s,1H),7.25-7.23(m,1H),7.22-7.20(m,1H),7.09-7.04(m,1H),3.96(d,J=12.7Hz,2H),3.25-3.14(m,1H),2.98-2.86(m,2H),2.33(s,3H),1.96-1.85(m,2H),1.60-1.48(m,2H),1.44(s,9H)。

[0449] 步骤B

[0450] 

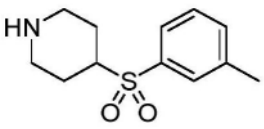
[0451] 4-(间甲苯基磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体31B)

[0452] 将中间体31A(1.14g,3.09mmol)在DCM(30mL)中的溶液冷却至0℃,然后加入3-氯过苯甲酸(1.47g,8.53mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,然后将其在室温搅拌过夜。将反应混合物通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)和焦亚硫酸钠(916mg)进行淬灭并搅拌。加入DCM并将有机物使用分相柱分离和蒸发。将粗制物质通过80g Si柱上的快速柱色谱法纯化,用0-50%的EtOAc在环己烷中的溶液洗脱,以得到标题化合物(806mg)。

[0453] LCMS(方法9):Rt=1.38,m/z 240.1[M-Boc+H]$^+$

[0454] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.63(m,2H),7.48-7.44(m,2H),4.23(d,J=12.6Hz,2H),3.08-2.96(m,1H),2.72-2.57(m,2H),2.46(s,3H),1.98(d,J=12.8Hz,2H),1.69-1.53(m,2H),1.43(s,9H)。

[0455] 步骤C

[0456] 

[0457] 4-(间甲苯基磺酰基)哌啶(中间体31C)

[0458] 在氩气下向中间体31B(800mg,2.36mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(5mL),并将反应混合物在室温搅拌2.75h。将混合物用甲醇稀释,然后应用于甲醇润湿的SCX-2柱(10g),用甲醇洗涤,然后使用2N的氨在甲醇中的溶液洗脱。将氨级分蒸发以得到标题化合物(546mg)。

[0459] LCMS(方法9):Rt=0.62min,m/z 240.1[M+H]$^+$

[0460] 实施例2-39

[0461] 以与实施例1类似的方式,按照相同的合成顺序,通过在步骤F中替代下表中指示的中间体1E和胺起始原料,制备下述实施例。

[0462]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
2	(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺	1E-a/1-(四氢-呋喃-3-基)哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.82 min, m/z 482.4 $[M+H]^+$ (方法 1)
3	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)丙酰胺	1E-a/1-(氧杂环丁烷-3-基)-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.16 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 2.87 (dd, J=6.0, 13.3 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 2H).	Rt = 3.09 min, m/z 468.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
4	(S)-2-氨基-N-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-	1E-a/1,4-二甲基哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 1H), 3.56 (t J=6.95 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H),	Rt = 2.13 min, m/z 440.3 $[M+H]^+$ (方法 6)

[0463]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺		2.81-2.74 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 4H), 2.16-2.14 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 3H).	
5	(S)-2-氨基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺	1E-a/1-环-丙基哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.44 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.67 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (dd, J=1.31, 8.27 Hz, 1H), 6.15 (d, J=5.45 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.38 (t, J=6.78 Hz, 1H), 2.87 (q, J=5.69, 13.25 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.38 (s)和 2.37 (s) (一起 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.35-1.16 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 2H).	Rt = 2.16 min, m/z 452.2 $[M+H]^+$ (方法 1)
6	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-异丁基哌啶-4-基)丙酰胺	1E-a/1-is 丁基哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, J=5.45 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.74 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.32 Hz, 1H), 6.16 (d, J=5.47 Hz, 1H), 2.93-2.64 (m, 5H), 2.38 (s)和 2.37 (s) (一起 3H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.52 Hz, 6H).	Rt = 2.19 min, m/z 468.5 $[M+H]^+$ (方法 6)

[0464]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
7	 (S)-2-氨基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺	1E-a/1-乙基-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 3.38 (t, J=6.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=6.0, 13.2 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H).	Rt = 2.46 min, m/z 440.3 $[M+H]^+$ (方法 4)
8	 (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺	1E-a/1,3,3-三甲基-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.24 (br s, 0.3H, 甲酸盐信号), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.92 (dd, J=5.7, 13.4 Hz, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.52-1.34 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).	Rt = 1.77 min, m/z 454.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0465]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
9	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮	1E-a/4-(羟基甲基)哌啶-4-醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d J=5.48 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.15 (d J=5.47 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (d J=12.32 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.69(d J= 12.28, 1H), 3.17 (d J=5.58 Hz)和 3.13 (d J=5.61 Hz) (一起 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.38 (s,3H), 1.62 (s, 2H), 1.58-0.98 (m, 2H).	Rt = 1.99 min, m/z 443.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
10	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)丙酰胺	1E-a/(R)-1-甲基-吡咯烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.82 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=0.87 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.33 Hz, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.39 (s)和 2.38 (s) (一起 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H).	Rt = 2.08 min, m/z 412.3 $[M+H]^+$ (方法 6)
11		1E-a/7- 甲基 -4,7- 二氮杂螺[2.5]辛烷	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.18 (d,	Rt = 1.86 min, m/z 438.0 $[M+H]^+$

[0466]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-氯基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(7-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)丙烷-1-酮		J=4.8 Hz, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.33-1.31 (m, 1H), 0.98 (s, 1H), 0.51-0.50 (m, 3H).	(方法 1)
12	(S)-2-氯基-1-((3aR,6aS)-5-环丙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/(3aR,6aS)-2-环丙基八氢吡咯并-[3,4-c]吡咯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.38 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.72-1.72 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 0.39-0.22 (m, 4H).	Rt = 1.84 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
13	(S)-2-氯基-1-(((1S,4S)-5-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/(1S,4S)-2-环丙基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.21-3.03 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23-1.89 (m, 1H), 1.72-1.30 (m, 3H), 0.39-0.19 (m, 4H).	Rt = 1.81 min, m/z 450.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0467]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
14	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙酰胺 ee%(n.d.)	1E-a/1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.99 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.66 (d J=7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.17 (dd J=5.4, 0.9 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.41 (t J=5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.44 (t J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (d J=1.1 Hz, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H) 1.42-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.84 min, m/z 470.5 $[M+H]^+$ (方法 8)
15	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)丙酰胺	1E-a/1-(3-氟丙基))-哌啶-4-基胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 11.38 (s, 1H), 7.96 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.64 (d J=7.7 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d J=8.6Hz, 1H), 6.14 (d J=5.4 Hz, 1H), 4.44 (dt J=50.8, 6.0 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.36 (t J=6.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (t J=7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 6H) 1.41-1.22 (m, 2H).	Rt = 1.84 min, m/z 472.4 $[M+H]^+$ (方法 8)
16		1E-a/1-(环丙基甲基)-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36-11.35 (m, 1H), 7.93 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m,	Rt = 1.95 min, m/z 466.3 $[M+H]^+$

[0468]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-氨基-N-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺		2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.11 (dd, J=0.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.85-2.62 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.02-0.03 (2H, m).	(方法 1)
17	 (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)丙酰胺 (非对映异构体 1)	1E-a/rac 1-甲基哌啶-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.47 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (dd, J=7.2, 13.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.39 (m, 6H), 2.11 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).	Rt = 1.70 min, m/z 426.4 $[M+H]^+$ (方法 8)
18	 (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)	1E-a/rac 1-甲基哌啶-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.19 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.7 Hz, 1H),	Rt = 1.85 min, m/z 426.4 $[M+H]^+$ (方法 8)

[0469]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	丙酰胺 (非对映异构体 2)		2.93 (dd, J=5.8, 13.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=7.5, 13.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.39 (m, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 1H).	
19	 (S)-2-氨基-1-(4-(环丙基氨基)哌啶-1-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/中间体 19C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.16 (dd, J=5.5, 11.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=13.0, 23.3 Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 1H), 0.38-0.32 (m, 2H), 0.20-0.14 (m, 2H).	Rt = 1.85 min, m/z 452.4 $[M+H]^+$ (方法 1)
20	 (S)-2-氨基-N-(1-环丙基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺	1E-a/中间体 20D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.93 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 5H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.13-0.09	Rt = 1.80 min, m/z 482.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0470]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
			(m, 2H), 0.01-0.03 (m, 2H).	
21	 (S)-4-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-1-环丙基哌啶-4-甲酰胺	1E-a/中间体 21D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.2 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.73 (d, 13.1, 5.6 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 3H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.85-1.46 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.14-0.08 (m, 2H), 0.03 (m, 2H)	Rt = 3.22 min, m/z 495.4 $[M+H]^+$ (方法 5)
22	 (S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.42 (s)和 8.30 (s) (一起 1H), 7.93 (t, J=5.67 Hz, 1H), 7.33 (d, J=11.87Hz 和 7.28 (d J=11.87 Hz,) (一起 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.08 (d, J=5.43 Hz) 和 6.02 (d, J=5.33 Hz) (一起 1H), 4.84-4.51 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.92-3.48 (m, 2H), 2.97-2.58 (m, 4H), 2.38 (s)和 2.37 (s) (一起 3H)。1.80 (s, 2H) (1 H 未见到/被溶剂遮蔽)	Rt = 1.86 min, m/z 446.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0471]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
23	 (S)-2-氨基-1-(5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s) 和 11.37(s) (一起 1H), 8.96 (d, J=5.88Hz, 1H), 8.59 (d, J=10.37 Hz,1H 7.97-7.90 (m, 1H), 7.40-6.99 (m, 4H), 6.09 (d, J=5.37 Hz)和 6.00 (d, J=5.37 Hz) (一起 1H), 4.77-4.42 (m, 2H), 4.13 - 4.0 (m, 1H), 3.99-3.45 (m, 2H), 2.97-2.56 (m, 4H), 2.39 (s)和 2.37 (s) (一起 3H), 1.81 (s, 2H)	Rt = 3.02 min, m/z 447.4 $[M+H]^+$ (方法 5)
24	 (S)-2-氨基-1-(6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38, s, 1H), 8.96 (s), 8.95 (s) (一起 1H), 7.96 (t, J=5.61 Hz, 1H), 7.38-7.02(m, 4H), 6.11 (d, J=5.36 Hz)和 6.06 (d, J=5.38 Hz) (一起 1H), 4.89-4.63 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 2H), 2.97-2.62 (m, 4H), 2.38 (s)和 2.37 (s) (一起 3H), 2.07 (s, 2H)	Rt = 2.82 min, m/z 452.0 $[M+H]^+$ (方法 5)
25	 (S)-2-氨基-1-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)	1E-a/1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 7.94 (t J=6.3Hz, 1H), 7.38-7.06 (m, 5H), 6.09 (d J=5.3 Hz 和 6.02 (d J=5.5 Hz) (一起 1H), 4.80–4.56 (m,2H) 4.06 (t J=6.9 Hz,	Rt = 1.85 min, m/z 446.4 $[M+H]^+$ (方法 8)

[0472]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	氧基)苯基)丙烷-1-酮		1H), 3.90-3.56 (m, 2H), 2.94-2.60 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.86 (br s, 2H)	
26	(S)-2-氨基-1-(7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烷-1-酮	1E-a/5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H),8.40-8.36 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.64 (d J=7.5 Hz)和 7.54 (d J=7.5 Hz) (一起 1H), 7.39-7.06 (m, 5H), 6.16 (d J=5.5Hz)和 6.12 (d J=5.2 Hz) (一起 1H), 4.80-4.56 (m, 2H), 4.12-4.04 (m1H), 3.96-3.64 (m, 2H) 3.04-2.68 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20-1.80 (brs, 2H)	Rt = 1.95 min, m/z 446.2 $[M+H]^+$ (方法 8)
27	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氧基)环丁烷-1-甲酰胺	1E-a/1-氨基环-丁烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d J=5.46 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.18 (d J=5.45 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.79 (dd J=7.56, 13.40 Hz, 1H), 2.39-2.37 (m, 4H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).	Rt = 2.27 min, m/z 426.3 $[M+H]^+$ (方法 6)
28	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氧基)-N-甲基	1E-a/1-氨基-N-甲基环戊烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.39 (q, J=4.45 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.54 (t J=6.95 Hz, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.90 (dd J=6.35, 13.38 Hz,	Rt = 0.85 min, m/z 454.3 $[M+H]^+$ (方法 6)

[0473]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
	环戊烷-1-甲酰胺		1H), 2.76 (dd J=7.19, 13.46 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.53 Hz, 2H), 2.38 (d J=1.02 Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 4H).	
29	精确质量: 467.23 (S)-1-(2-氯基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-甲基环己烷-1-甲酰胺	1E-a/1-氨基-N-甲基环-己烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.45 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.38 Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.50 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.12 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.66, 13.52 Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.54 (d, J=4.59 Hz, 3H), 2.38 (s) 和 2.37 (s) (一起 3H), 2.07 -1.83 (m, m, 3H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.30 (d, J=12.30 Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H).	Rt = 2.46 min, m/z 468.2 $[M+H]^+$ (方法 1)
30	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环丁基)丙酰胺	1E-a/(1-氨基环丁基)-甲醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d J=5.45 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.18 (d J=5.46 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 5H), 2.94 (dd, J=5.52, 13.42 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.39 (s)和 2.37 (s) (一起 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-	Rt = 2.32 min, m/z 413.3 $[M+H]^+$ (方法 6)

[0474]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
			1.60 (m, 2H).	
31	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(间甲苯基磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮	1E-a/中间体 31C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ (1032850) 11.38 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.52-4.42 (br m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 6H),1.90-1.70 (m, 4H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.40-1.04 (m, 2H).	Rt = 3.05 min, m/z 551.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
32	 (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-丙酰氨基)环己烷甲酰胺	1E-b/1-氨基-环己烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91-11.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.3, 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.53 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.9, 13.6 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.36-1.20 (m, 3H).	Rt = 2.90 min, m/z 477.1 $[M+Na]^+$ (方法 1)

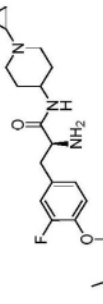
[0475]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
33	(S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-丙酰氨基)-N-甲基环己烷甲酰胺	1E-b/1-氨基-N-甲基环己烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, J=1.1, 8.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.2, 8.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.42-2.41 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.66-1.13 (m, 9H).	Rt = 2.93 min, m/z 469.4 $[M+H]^+$ (方法 1)
34	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(2-羟基乙基)环己基)丙酰胺	1E-b/2-(1-氨基环己基)-乙烷-1-醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.2, 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.7, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 8H).	Rt = 3.13 min, m/z 478.0 $[M+Na]^+$ (方法 1)
35	(S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1-(羟基甲基)环己基)丙酰胺	1E-b/(1-氨基环己基)-甲醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 8H).	Rt = 2.95 min, m/z 442.0 $[M+H]^+$ (方法 4)

[0476]

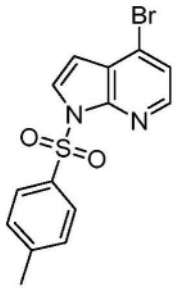
实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
36	 (S)-2-氯基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰胺	1E-b/(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 5H), 2.97 (dd, J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).	Rt = 2.68 min, m/z 444.0 $[M+H]^+$ (方法 4)
37	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮	1E-b/4-((4-氟苯基)-磺酰基)-哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H).	Rt = 3.20 min, m/z 556.2 $[M+H]^+$ (方法 1)
38	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-((S)-3-(苯磺酰基)吡咯烷-1-基)丙烷-1-酮	1E-b/(S)-3-(苯磺酰基)吡咯烷	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.15-8.15 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.43-2.40 (m,	Rt = 3.04 min, m/z 524.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0477]

实施例	结构/名称	中间体 1E/胺	1H NMR	LC-MS
39	 (S)-2-氟基-N-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-(3-氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺	1E-b/1-环丙基-哌啶-4-胺	3H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.74 (s, 2H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.69 (dd, J=7.7, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H), 0.29-0.23 (m, 2H).	Rt = 2.16 min, m/z 453.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0478] 实施例40

[0479] 步骤A

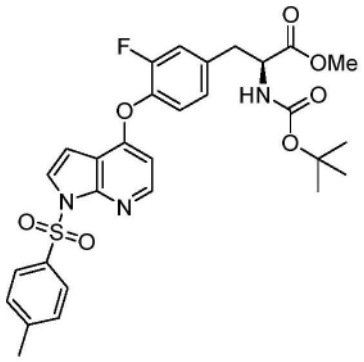
[0480] 

[0481] 4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体40A)

[0482] 将4-溴-7-氮杂吲哚(5.0g,28.90mmol)溶解在DMF(40mL)中,并将溶液在氮气流下在室温搅拌。逐份加入氢化钠(60％在矿物油中,1.50g,37.58mmol),并将反应物搅拌30min。历时10min逐滴加入4-甲苯磺酰氯(5.77g,30.37mmol)在DMF(10mL)中的溶液,然后将反应物搅拌另外2h。将反应混合物小心地倒入冷水(100mL)中并搅拌30min。将得到的沉淀物通过过滤进行收集并在真空中干燥以得到化合物(9.12g)。

[0483] LCMS(方法7):Rt＝1.59min,m/z 351.1/353.1$[M+H]^+$

[0484] 步骤B

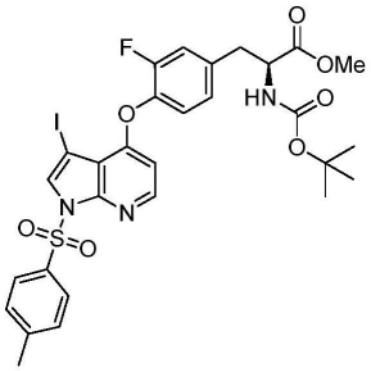
[0485] 

[0486] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸甲酯(中间体40B)

[0487] 将中间体1B-a(0.47g,1.49mmol)、中间体40A(0.5g,1.42mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.065g,0.071mmol)、XPhos(0.068g,0.142mmol)、碳酸钾(0.59g,4.27mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在95℃搅拌24h。将反应混合物穿过Celite®过滤。将用乙酸乙酯(50mL)稀释过的溶液用水(50mL)洗涤。将产物萃取进乙酸乙酯(2x50mL)中。将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)并蒸发。将残余物在25g Si柱上色谱分离,用0-100％的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到中间体40B(0.273g)。

[0488] LCMS(方法9):Rt＝1.70min,m/z 584.3$[M+H]^+$

[0489] 步骤C

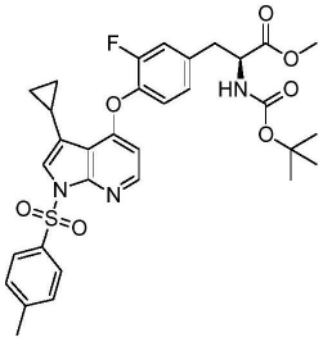
[0490] 

[0491] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-碘-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酸甲酯(中间体40C)

[0492] 将NIS(0.11g,0.49mmol)逐份加入冰冷却的中间体40B(0.273g,0.47mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中,并将得到的混合物温热至室温和搅拌3h,随后在50℃搅拌2h,然后在已经加入另一部分的NIS(0.33g,1.47mmol)以后,将反应混合物在80℃搅拌另外2天。将反应物通过加入焦亚硫酸钠水溶液(1M)进行淬灭,并将得到的混合物用乙酸乙酯(x3)萃取。将乙酸乙酯层分离,合并,干燥(Na_2SO_4)并在减压下蒸发。将残余物在10g Si柱上色谱分离,用0-100%的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到期望的产物(0.16g)。

[0493] LCMS(方法9):Rt=1.68min,m/z 710.2$[M+H]^+$

[0494] 步骤D

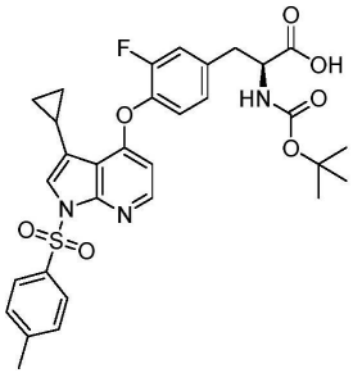
[0495] 

[0496] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-((3-环丙基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)丙酸甲酯(中间体40D)

[0497] 将中间体40C(0.50g,0.71mmol)、环丙基硼酸(0.15g,1.76mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(0.029g,0.035mmol)和碳酸钾(0.29g,2.11mmol)在DMF(5mL)中的混合物在氩气氛下声处理5min。将混合物在100℃加热5h,然后冷却至室温,然后用水稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取,并将有机相干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将粗产物在40g Si柱上色谱分离,用0-100%的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到期望的产物(0.17g)。

[0498] LCMS(方法9):Rt=1.68min,m/z 624.3$[M+H]^+$

[0499] 步骤E

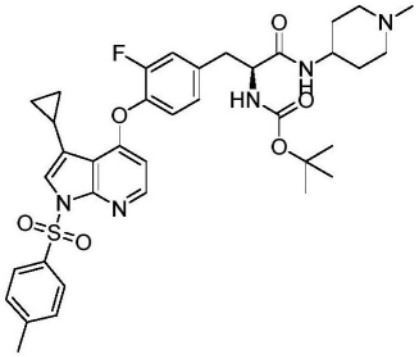
[0500] 

[0501] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-((3-环丙基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)丙酸(中间体40E)

[0502] 将中间体40D(0.21g,0.34mmol)溶解在甲醇(1.7mL)、水(1.7mL)和THF(1mL)的混合物中。加入氢氧化锂水合物(0.014g,0.34mmol),并将反应混合物在室温搅拌5h。将溶剂减少,并将产物萃取进乙酸乙酯(x2)中。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发以得到标题化合物(0.15g)。

[0503] LCMS(方法9):Rt=1.61min,m/z 610.1$[M+H]^+$

[0504] 步骤F

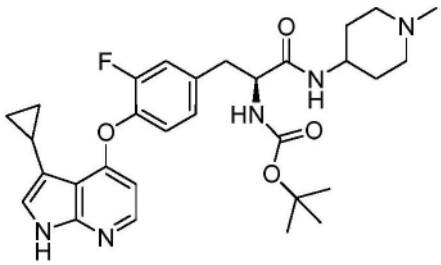
[0505] 

[0506] (S)-(3-(4-((3-环丙基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体40F)

[0507] 使用与在实施例1的步骤F中所用规程类似的规程,从中间体40E和1-甲基哌啶-4-胺制备中间体40F。

[0508] LCMS(方法9):Rt=1.19min,m/z 706.3$[M+H]^+$

[0509] 步骤G

[0510] 

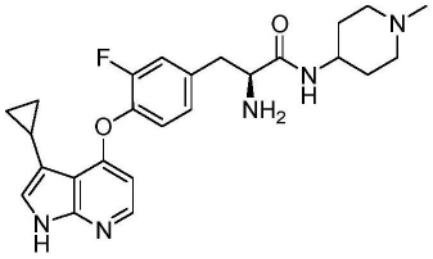
[0511] (S)-(3-(4-((3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体40G)

[0512] 将氢氧化锂一水合物(20mg,0.48mmol)加入中间体40F(113mg,0.16mmol)在甲醇

(0.7mL)、水(0.7mL)和THF(0.4mL)的混合物中的溶液中，并将得到的混合物在室温搅拌18h，并然后在60℃搅拌2h。在减压下除去溶剂，并将残余物用水稀释，并用乙酸乙酯(x3)萃取。将乙酸乙酯层分离，合并，干燥(Na_2SO_4)并在减压下蒸发以得到期望的产物(71mg)，将其不经进一步纯化地用于下一步。

[0513] LCMS(方法9):Rt＝1.04min,m/z 552.3$[M+H]^+$

[0514] 步骤H

[0515] 

[0516] (S)-2-氨基-3-(4-((3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺(实施例40)

[0517] 将中间体40G(71mg,0.13mmol)溶解在DCM(1.0mL)和TFA(0.2mL)的混合物中，并将反应物在室温搅拌1h。将混合物用甲醇稀释并穿过5g SCX-2柱，用甲醇并然后用3.5M甲醇氨溶液洗脱。将氨溶液蒸发以得到残余物，将其使用Xbridge Phenyl柱(19x150mm,10μm颗粒尺寸)通过MDAP纯化，并用40-60％MeOH/H_2O(10mM NH_4CO_3)洗脱以得到期望的化合物(13mg)。

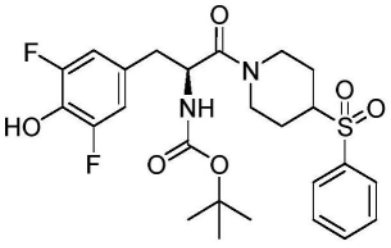
[0518] LCMS(方法2):Rt＝1.91min,m/z 452.1$[M+H]^+$

[0519] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.42(s,1H),7.98(d,J＝5.4Hz,1H),7.65(d,J＝7.9Hz,1H),7.28-7.20(m,2H),7.10-7.04(m,2H),6.18(d,J＝5.4Hz,1H),3.51-3.46(m,1H),3.37(dd,J＝6.7,6.7Hz,1H),2.86(dd,J＝5.9,13.3Hz,1H),2.74-2.52(m,3H),2.12(s,3H),2.11-2.07(m,1H),1.94-1.88(m,2H),1.66-1.56(m,2H),1.42-1.27(m,2H),0.78(ddd,J＝3.9,6.0,8.3Hz,2H),0.63-0.58(m,2H)。

[0520] ee＝36％

[0521] 实施例41

[0522] 步骤A

[0523] 

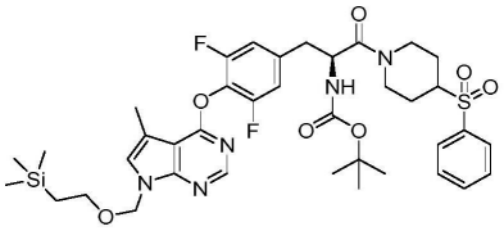
[0524] (S)-(3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1-氧代-1-(4-(苯磺酰基)-哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体41A)

[0525] 将4-(苯磺酰基)哌啶盐酸盐(1.0g,3.8mmol)、(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)丙酸(1.1g,3.5mmol)、DIPEA(1.8mL,10.4mmol)、DCM(16mL)和DMF(4mL)的混合物用HATU(1.59g,4.2mmol)处理。将混合物搅拌1h，然后将得到的溶液静置18h。将混合物用二氯甲烷(30mL)稀释，并用饱和的碳酸氢钠(水溶液)(20mL)、然后用饱和

盐水(2x20mL)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩和通过Si柱上的色谱法纯化,用0-20%的DCM在乙酸乙酯中的溶液洗脱,以得到中间体41A(780mg)。

[0526] LCMS(方法3):Rt=1.25min。m/z 525.3$[M+H]^+$

[0527] 步骤B

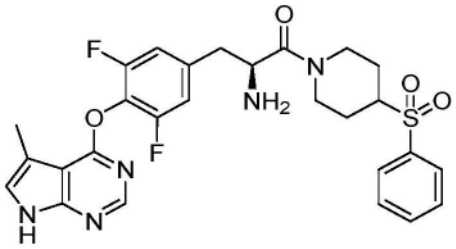
[0528] 

[0529] (S)-(3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-氧代-1-(4-(苯磺酰基)-哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体41B)

[0530] 将中间体41A(315mg,0.60mmol)、中间体1C-b(268mg,0.9mmol)和碳酸钾(249mg,1.80mmol)在DMSO(6mL)中的混合物搅拌和在110℃加热2h。将混合物冷却,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用水(20mL)和饱和盐水(5mL)的混合物洗涤。将水相用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将合并的有机相用饱和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。将残余物通过5g Si柱上的快速色谱法纯化,用0-50%的DCM在乙酸乙酯中的溶液洗脱,以得到期望的产物(320mg)。

[0531] LCMS(方法9):Rt=1.81min。m/z 786.4$[M+H]^+$

[0532] 步骤C

[0533] 

[0534] (S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮(实施例41)

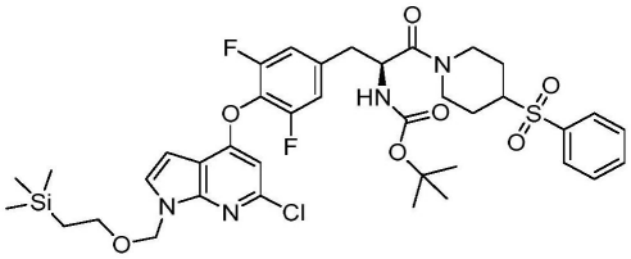
[0535] 根据实施例1的步骤G从中间体41B制备实施例41。

[0536] LCMS(方法1)3.13分钟,m/z 556.2$[M+H]^+$

[0537] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ12.01(s,1H),8.22(表观的d J=10.9Hz,1H),7.85(d J=7.7Hz,2H),7.82-7.75(m,1H),7.73-7.65(m,2H),7.27(s,1H),7.16(d J=9.0Hz,2H),4.48(d J=12.5Hz,2H),4.16-4.05(m,1H),3.96-3.88(m,1H),3.63-3.50(m,1H),3.06-2.88(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.70-2.50(m),2.43(s)和2.42(s)(一起3H),1.91-1.63(m,3H),01.63-1.18(m,2H)。

[0538] 实施例42

[0539] 步骤A

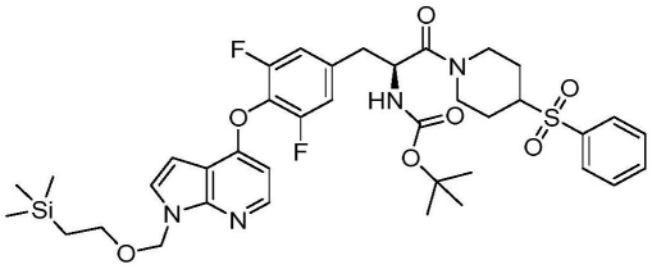
[0540] 

[0541] (S)-(3-(4-((6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-1-氧代-1-(4-(苯基-磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体42A)

[0542] 将中间体1C-c(0.27g,0.813mmol)、中间体41A(0.64g,1.22mmol)和碳酸钾(0.34g,1.56mmol)在DMSO(5mL)中的溶液在120℃搅拌2h。然后将反应混合物在乙酸乙酯(3×30mL)和水(20mL)之间分配。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发。将残余物在Si柱上色谱分离,用0-70%的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到中间体42A(460mg)。

[0543] LCMS(方法9):Rt=1.80min,m/z 805.4/807.4$[M+H]^+$

[0544] 步骤B

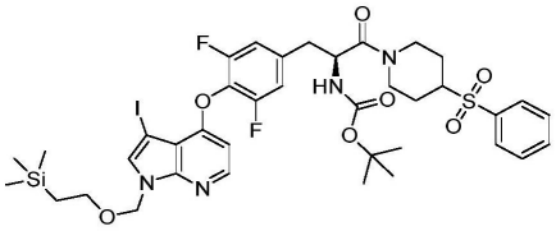
[0545] 

[0546] (S)-(3-(3,5-二氟-4-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-氧代-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体42B)

[0547] 将中间体42A(460mg,0.57mmol)和三甲胺(0.096mL,0.69mmol)在IMS(20mL)中的溶液在氢气气氛下在10%炭载钯(50mg)上在室温搅拌。4天以后,加入10%炭载钯(50mg)的第二份等分试样。继续搅拌共10天,然后将混合物穿过Celite®过滤并将溶剂蒸发以得到粗产物。将其通过使用5g二氧化硅柱的快速色谱法进一步纯化,用0-50%的乙酸乙酯在DCM中的溶液洗脱,以得到期望的产物(410mg)。

[0548] LCMS(方法9):Rt=1.67min,m/z 771.4$[M+H]^+$

[0549] 步骤C

[0550] 

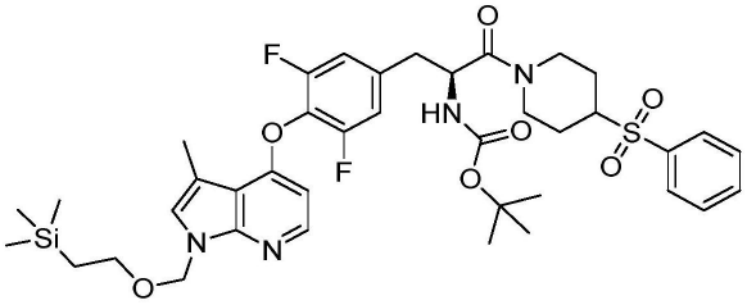
[0551] (S)-(3-(3,5-二氟-4-((3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-氧代-1-(4-(苯磺酰基)-哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基

甲酸叔丁酯(中间体42C)

[0552] 在0℃将NIS(0.13g,0.578mmol)加入中间体42B(0.405g,0.525mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中,并将得到的混合物在室温搅拌16h。将反应物通过加入饱和亚硫酸钠水溶液(30mL)进行淬灭并搅拌30分钟。将得到的混合物用DCM(x2)萃取。将DCM层用盐水(20mL)洗涤,合并,干燥(Na_2SO_4)并在减压下蒸发以得到中间体42C(0.39g),将其不经进一步纯化用在下一步中。

[0553] LCMS(方法9):Rt=1.75min,m/z 897.3$[M+H]^+$

[0554] 步骤D

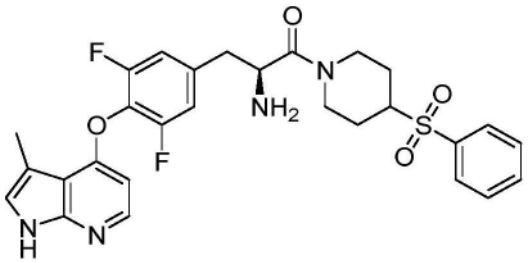
[0555] 

[0556] (S)-(3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-氧代-1-(4-(苯磺酰基)-哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体42D)

[0557] 将中间体42C(0.39g,0.435mmol)、磷酸三钾(0.277g,1.30mmol)和SPhosPdG2(0.047g,0.0652mmol)溶解在THF(9mL)中并用氮气净化5min,然后加入2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(trioxatriborinane)(0.37mL,1.30mmol)和水(3mL),并将混合物净化另外2min,然后在微波反应器中在80℃加热1h。将冷混合物在水(20mL)和乙酸乙酯(2x40mL)之间分配。将合并的有机相用水(2x20mL)、HCl(0.5M)(2x20mL)、盐水(2x20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将残余物在Si柱上色谱分离,用0-100%的乙酸乙酯在异己烷中的溶液洗脱,以得到标题化合物(200mg)。

[0558] LCMS(方法9):Rt=1.75min,m/z 785.4$[M+H]^+$

[0559] 步骤E

[0560] 

[0561] (S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-(4-(苯磺酰基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮(实施例42)

[0562] 将中间体42D(0.2g,0.255mmol)溶解在DCM(10mL)和TFA(10mL)的混合物中,并将反应混合物在室温搅拌1h。使混合物穿过20gSCX-2柱,用DCM、甲醇、并然后用2M甲醇氨溶液洗脱。静置18h以后,将氨溶液蒸发以得到浅黄色残余物(170mg)。将粗制物质使用Xbridge Phenyl柱(19x150mm,10μm颗粒尺寸)通过MDAP纯化,并用20-80%MeOH/H_2O(10mM NH_4CO_3)洗

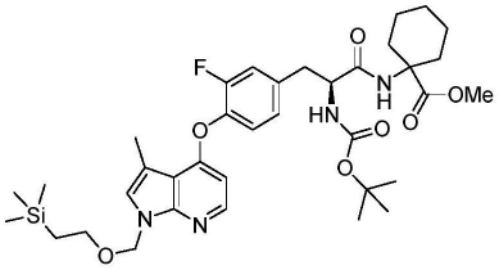
脱,以得到标题化合物。

[0563] LCMS(方法2):Rt＝2.71min,m/z 555.3[M+H]$^+$

[0564] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.43(s,1H),8.02-7.93(m,1H),7.88-7.82(m,2H),7.81-7.74(m,1H),7.73-7.64(m,2H),7.21(d J＝9.13Hz,2H),7.16(s,1H),6.18-6.09(m,1H),4.55-4.39(m,1H),4.20-4.02(m,1H),3.98-3.84(m,1H),3.67-3.48(m,1H),3.08-2.87(m,1H),2.87-2.74(m,1H),2.72-2.52(m,2H),2.44(s)和2.42(s)(一起3H),1.93-1.64(m,4H),1.42-1.15(m,2H)。

[0565] 实施例43

[0566] 步骤A

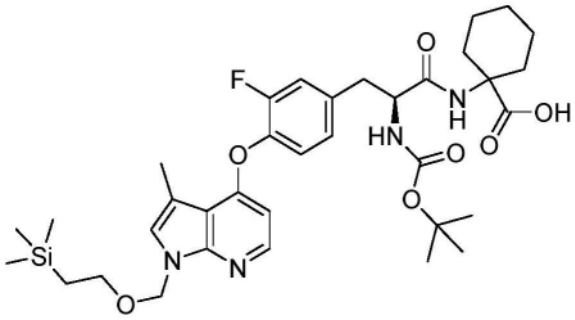
[0567] 

[0568] (S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-丙酰氨基)环己烷-1-甲酸甲酯(中间体43A)

[0569] 将中间体1E-a(100mg,0.18mmol)、1-氨基环己烷-1-甲酸甲酯(31mg,0.20mmol)和COMU(92mg,0.21mmol)溶解在DCM(3.0mL)中并加入DIPEA(0.068mL,0.39mmol)。将反应物在室温搅拌1.5h。加入额外量的1-氨基环己烷-1-甲酸甲酯(7mg,0.045mmol)、COMU(19mg,0.045mmol)和DIPEA(0.017ml,0.098mmol),并将得到的混合物搅拌另外30min。加入水并分离DCM层。将水层进一步用DCM(x2)萃取,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将产物通过Si柱上的色谱法纯化,用0-60％的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱,以得到中间体43A(79mg)。

[0570] LCMS(方法9):Rt＝1.82min,m/z 699.3[M+H]$^+$

[0571] 步骤B

[0572] 

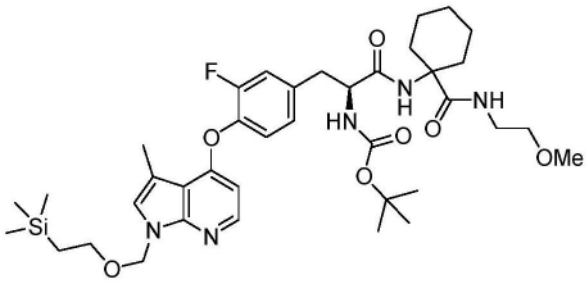
[0573] (S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-丙酰氨基)环己烷-1-甲酸(中间体43B)

[0574] 将中间体43A(79mg,0.11mmol)溶解在甲醇(0.6mL)、水(0.6mL)和THF(0.3mL)的混合物中。加入氢氧化锂水合物(14mg,0.34mmol),并将反应混合物在室温搅拌2h。加入额外

量的氢氧化锂水合物(14mg,0.34mmol),并将反应混合物在室温搅拌18h。加入额外量的氢氧化锂水合物(14mg,0.34mmol),并将反应混合物在室温搅拌18h。将溶剂减少,并将产物萃取进乙酸乙酯(x2)中。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发以得到期望的产物(68mg)。

[0575] LCMS(方法9):Rt=1.73min,m/z 685.4$[M+H]^+$

[0576] 步骤C

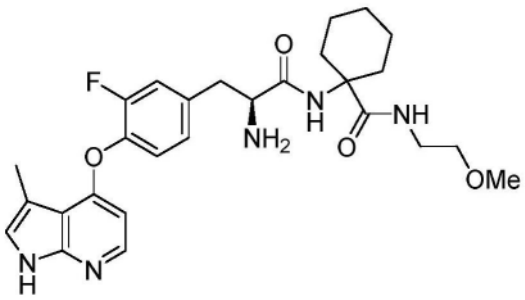
[0577] 

[0578] (S)-(3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-((1-((2-甲氧基乙基)氨甲酰基)-环己基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体43C)

[0579] 将中间体43B(68mg,0.099mmol)、2-甲氧基乙胺(8.2mg,0.11mmol)和COMU(51mg,0.12mmol)溶解在DCM(1.7mL)中并加入DIPEA(0.038mL,0.22mmol)。将反应物在室温搅拌3.5h。加入额外量的2-甲氧基乙胺(8.2mg,0.11mmol)、COMU(51mg,0.12mmol)和DIPEA(0.038ml,0.22mmol),并将得到的混合物搅拌另外2h。加入水并分离DCM层。将水层进一步用DCM(x2)萃取,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将产物通过Si柱上的色谱法纯化,用0-100%的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱,以得到中间体43C(28mg)。

[0580] LCMS(方法9):Rt=1.72min,m/z 742.4$[M+H]^+$

[0581] 步骤D

[0582] 

[0583] (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)环己烷甲酰胺(实施例43)

[0584] 使用与在实施例1的步骤G中所用的方法类似的方法,从中间体43C制备实施例43。

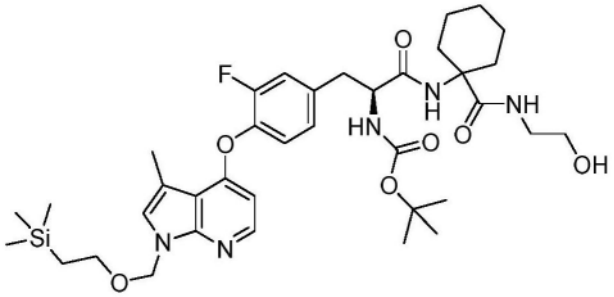
[0585] LCMS:Rt=2.59min,m/z 512.3$[M+H]^+$(方法1)

[0586] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.40(d,J=1.3Hz,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),7.69(s,1H),7.40(dd,J=5.7,5.7Hz,1H),7.33(dd,J=1.9,12.0Hz,1H),7.24(dd,J=8.4,8.4Hz,1H),7.16-7.13(m,2H),6.17(d,J=5.4Hz,1H),3.53(dd,J=5.7,7.8Hz,1H),3.29-3.25(m,2H),3.22(s,3H),3.21-3.14(m,2H),2.96(dd,J=5.6,13.5Hz,1H),2.73-2.66(m,1H),2.38(d,J=1.0Hz,3H),2.03-1.89(m,3H),1.66-1.56(m,2H),1.48-1.45(m,3H),1.33(d,J=

12.2Hz,1H),1.19-1.14(m,1H)。

[0587] 实施例44

[0588] 步骤A

[0589] 

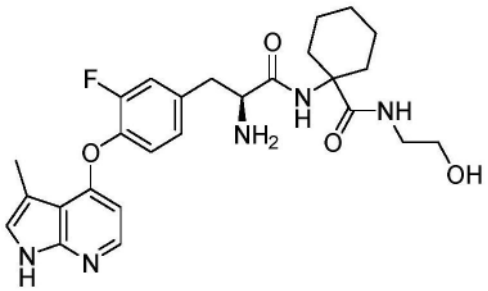
[0590] (S)-(3-(3-氟-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-1-((1-((2-羟基乙基)氨甲酰基)-环己基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体44A)

[0591] 将中间体43B(138mg,0.20mmol)溶解在DMF(1.0mL)中并在冰浴中冷却。加入TBTU(129mg,0.40mmol)、HOBt(54mg,0.40mmol)和DIPEA(0.11mL,0.60mmol),并将得到的混合物搅拌10分钟。加入乙醇胺(0.015mL,0.24mmol),并将混合物温热至室温和搅拌5h。加入水和乙酸乙酯,并将有机层分离。将水层进一步用乙酸乙酯(x2)萃取,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将产物通过25gSi柱上的色谱法纯化,用0-100%的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱,以得到中间体44A(68mg)。

[0592] LCMS(U1152340):Rt=1.63min,m/z 728.4$[M+H]^+$

[0593] ee%=73%

[0594] 步骤B

[0595] 

[0596] (S)-1-(2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰氨基)-N-(2-羟基乙基)环己烷甲酰胺(实施例44)

[0597] 使用在实施例1的步骤G中所述的条件,从中间体44A制备实施例44。

[0598] LCMS(方法1):Rt=2.47min,m/z 498.3$[M+H]^+$

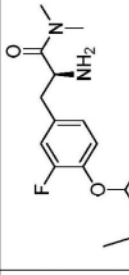
[0599] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.39(s,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.38-7.31(m,2H),7.24(dd,J=8.4,8.4Hz,1H),7.15-7.12(m,2H),6.18-6.16(m,1H),4.52(s,1H),3.54(dd,J=5.9,7.8Hz,1H),3.16-3.03(m,2H),2.95(dd,J=5.8,13.5Hz,1H),2.74-2.66(m,1H),2.38(d,J=1.0Hz,3H),2.09-1.83(m,3H),1.67-1.56(m,2H),1.48-1.45(m,3H),1.36-1.31(m,1H),1.15(dd,J=9.2,9.2Hz,2H)。

[0600] 实施例45-47的制备

[0601] 以与实施例1类似的方式,按照相同的合成顺序,通过在步骤F中替代下表中指示

的胺起始原料和使用5当量的DIPEA，制备下述实施例。

[0602]

实施例	结构/名称	胺	1H NMR	LC-MS
45	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺 ee%(n.d.)	二甲胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.9, 11.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.14 (dd, J=0.8, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82-2.81 (m, 4H), 2.63 (dd, J=7.8, 13.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.73 (s, 2H).	Rt = 2.11 min, m/z 357.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
46	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-甲基丙酰胺 ee%(n.d.)	盐酸甲胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=8.3, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 2.01 min, m/z 343.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
47	 (S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)-苯基)丙酰胺 ee%(n.d.)	氯化铵	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=8.3, 13.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 1.90 min, m/z 329.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

[0603] 实施例8a和8b的制备

[0604] 使用在下表中给出的条件拆分实施例8的化合物(2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙酰胺,以得到两种分离的单一非对映异构体:

[0605] (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙烯酰胺的第一洗脱的单一非对映异构体(第一种非对映异构体)(实施例8a)

[0606] (2S)-2-氨基-3-(3-氟-4-((3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-N-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)丙烯酰胺的第二洗脱的单一非对映异构体(第二种非对映异构体)(实施例8b)

[0607]

	分离	分析	第一洗脱的非对映异构体	第二洗脱的非对映异构体
实施例 8	MD SFC YMC Amylose-C 40/60 IPA (0.1%DEA)/CO_2 100 mL/min 40°C 225 nM; 柱尺寸 250 x 20 mm, id 5 µm	MD SFC YMC Amylose-C 40/60 IPA (0.1%DEA)/CO_2 5 mL/min 40°C; 柱尺寸 250 x 4.6 mm, id 5 µm	实施例 8a Rt = 2.1 min	实施例 8b Rt = 3.5 min

[0608] 本发明化合物的药理学活性

[0609] 体外抑制活性测定描述

[0610] 使用ADP-Glo试剂盒(Promega)可以在10µl含有40mM Tris pH7.5、20mM $MgCl_2$ 0.1mg/ml BSA、50µM DTT和2.5µM肽底物(髓磷脂碱蛋白)的测定中确定本发明的化合物抑制Rho激酶活性的有效性。将化合物溶解在DMSO中,使得所述测定中DMSO的终浓度是1%。在25℃执行所有反应/温育。将化合物(2µl)和Rho激酶1或2(4µl)混合并温育30分钟。通过加入ATP(4µl)使得所述测定中ATP的终浓度是10µM,开始反应。1小时温育以后,加入10µl ADP-Glo试剂,并在另外45分钟温育以后,加入20µl激酶检测缓冲液,并将混合物温育另外30分钟。在光度计上测量发光信号。对照由不含有化合物的测定孔组成,使用没有加入酶的测定孔确定背景。以剂量-响应形式试验化合物,并在化合物的每个浓度计算激酶活性的抑制。为了确定IC_{50}(抑制50%的酶活性所需要的化合物浓度),使用具有可变斜率的S形拟合将数据拟合至%抑制相对于Log_{10}化合物浓度的图,并将最大值固定至100%和将最小值固定至0%。为了确定Ki值,利用Cheng-Prusoff方程式($Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km)$)。

[0611] 根据本发明的化合物表现出低于5µM的Ki值,且对于大多数本发明的化合物,Ki甚至低于500nM。

[0612] 实施例的各种化合物的结果提供在下面表1中并表达示为活性的范围。

[0613] 表1

[0614]

实施例	活性 ROCK 1	活性 ROCK 2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8a	+++	+++
8b	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	++	++
18	++	++
19	+++	+++
20	+++	+++

[0615]

实施例	活性 ROCK 1	活性 ROCK 2
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	+++	+++
40	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++

[0616] 其中根据下述分类判据将化合物以关于它们对ROCK-I和ROCK-II同种型的抑制活性的效力的方式分类：

[0617] +++:Ki<3nM

[0618] ++:Ki在3-30nM范围内

[0619] +:Ki>30nM