



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112367982 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 07

(21) 申请号 201980041940.6	(72) 发明人 T • 王 S • 盖特利
(22) 申请日 2019.04.24	(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112367982 A	专利代理师 程伟 李媛
(43) 申请公布日 2021.02.12	(51) Int.Cl.
(30) 优先权数据 62/662,105 2018.04.24 US 62/788,461 2019.01.04 US	A61K 31/166 (2006.01) C07C 233/65 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.12.22	(56) 对比文件
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/029003 2019.04.24	CN 115160295 A, 2022.10.11 CN 110099906 A, 2019.08.06 WO 2012006203 A1, 2012.01.12 CN 107835637 A, 2018.03.23 US 2014243338 A1, 2014.08.28
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/210008 EN 2019.10.31	审查员 王珍珍
(73) 专利权人 转化药物开发有限责任公司 地址 美国亚利桑那州	权利要求书1页 说明书58页

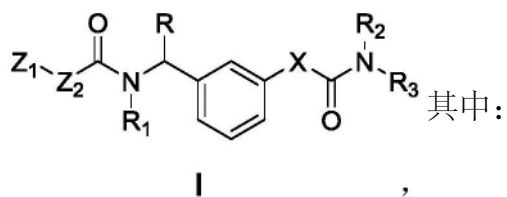
(54) 发明名称

作为激酶抑制剂的酰胺化合物、组合物 and 治疗方法

(57) 摘要

本公开涉及某些酰胺和杂环化合物。本公开还涉及这些化合物抑制Rho相关蛋白激酶和治疗疾病的用途,所述疾病包括自身免疫性疾病、移植物抗宿主病 (GVHD)、炎症、心血管疾病、中枢神经系统疾病和肿瘤性疾病。

1. 一种式 (I) 化合物:



Z_1 为吡唑,

Z_2 为苯基, 其中所述苯基任选地被 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 取代;

R_1 为 H;

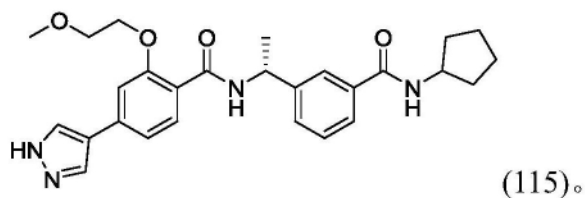
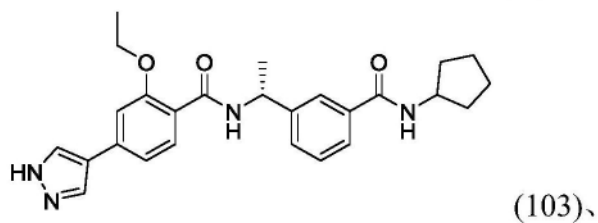
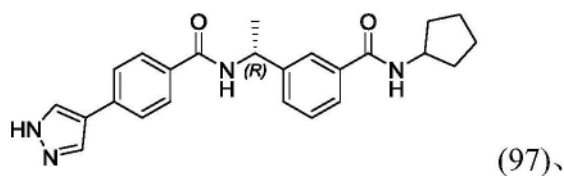
R 为甲基;

X 为键;

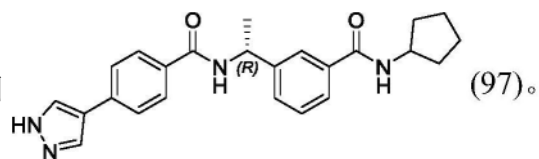
R_2 为 H;

和 R_3 为环戊基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自:



3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自



4. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其中所述化合物或药物组合物抑制 ROCK1、ROCK2 或两者。

作为激酶抑制剂的酰胺化合物、组合物和治疗方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在2018年4月24日提交的美国临时专利申请号62/662,105和在2019年1月4日提交的美国临时专利申请号62/788,461的优先权,每一个的内容都通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及酰胺化合物,其组合物和含有其的药物,以及这些化合物、组合物和药物的制备方法和用途。这些化合物可能用于治疗与不适当的酪氨酸和/或丝氨酸/苏氨酸激酶活性相关的疾病,包括细胞增殖疾病(例如癌症)和神经疾病和炎症疾病。具体地,本公开涉及抑制Rho相关蛋白激酶的化合物和组合物、治疗与Rho相关蛋白激酶有关的疾病的方法及合成这些化合物的方法。

背景技术

[0004] 酶的一个重要的大家族为蛋白激酶家族。目前,存在大约500种不同的已知的蛋白激酶。蛋白激酶通过将ATP-Mg²⁺复合物的 γ -磷酸酯转移至氨基酸侧链,来催化各种蛋白质中所述氨基酸侧链的磷酸化。这些酶控制细胞内的大部分信号传导过程,从而通过蛋白质中丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的羟基的可逆磷酸化来控制细胞功能、生长、分化和破坏(细胞凋亡)。研究表明,蛋白激酶是许多细胞功能的关键调节因子,所述细胞功能包括信号转导、转录调节、细胞运动和细胞分裂。多种致癌基因也被证明编码蛋白激酶,提示激酶在肿瘤发生中发挥作用。这些过程通常通过复杂的相互交错的通路进行严格控制,其中每种激酶自身受到一种或多种激酶的调节。因此,异常的或不适当的蛋白激酶活性可以导致出现与这种异常的激酶活性相关的疾病状态。由于它们的生理相关性、多样性和普遍性,蛋白激酶已经成为生物化学和医学研究中最重要且广泛研究的酶家族之一。

[0005] 基于蛋白激酶磷酸化的氨基酸残基,蛋白激酶家族典型地被分为两个主要的亚家族:蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶。丝氨酸/苏氨酸激酶(PSTK)包括环AMP和环GMP依赖性蛋白激酶、钙和磷脂依赖性蛋白激酶、钙和钙调蛋白依赖性蛋白激酶、酪蛋白激酶、细胞分裂周期蛋白激酶等。这些激酶通常是细胞质的,或者(可能通过锚定蛋白)与细胞的颗粒部分相关。在许多病状(如类风湿性关节炎、银屑病、败血性休克、骨质流失、许多癌症和其他增殖性疾病)中牵涉或怀疑牵涉异常的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性。因此,丝氨酸/苏氨酸激酶和它们所属的信号转导通路是药物设计的重要靶点。酪氨酸激酶使酪氨酸残基磷酸化。酪氨酸激酶在细胞调节中发挥同样重要的作用。这些激酶包括分子(如生长因子和激素)的多种受体,包括表皮生长因子受体、胰岛素受体、血小板源性生长因子受体等。研究表明,许多酪氨酸激酶为跨膜蛋白,它们的受体结构域位于细胞外部,它们的激酶结构域位于内部。大量工作也正在开展以鉴定酪氨酸激酶的调节因子。

[0006] 细胞利用的主要信号转导系统为RhoA信号传导通路。RhoA是一种小的GTP结合蛋白,其可以被多种细胞外刺激所活化,如生长因子、激素、机械应激、渗透压变化以及高浓度

的代谢物(如葡萄糖)。RhoA活化涉及GTP结合、构象改变、翻译后修饰(香叶基香叶基化(geranylgeranyllization)和法尼基化(farnesylation))和其固有GTP酶活性的活化。活化的RhoA能够与多种效应子蛋白(包括ROCK)相互作用,并将信号传递到细胞质和细胞核中。

[0007] Rho相关蛋白激酶,ROCK1和ROCK2,构成一个激酶家族,其可以经由物理结合被RhoA-GTP复合物活化。活化的ROCK使许多底物磷酸化,并且在关键的细胞功能中发挥重要作用。ROCK的底物包括肌球蛋白轻链磷酸酶的肌球蛋白结合亚单元(MBS,也被称为MYPT1)、内收蛋白、膜突蛋白,肌球蛋白轻链(MLC)、LIM激酶以及转录因子FHL。这些底物的磷酸化调节蛋白质的生物活性,从而提供手段以改变细胞对外部刺激的应答。

[0008] 一个很好记录的示例是ROCK参与平滑肌收缩。在苯肾上腺素刺激后,血管平滑肌收缩。研究表明,苯肾上腺素刺激 α -肾上腺素能受体,并导致RhoA的活化。活化的RhoA依次刺激ROCK1的激酶活性,后者依次使MBS磷酸化。这种磷酸化抑制肌球蛋白轻链磷酸酶的酶活性,并通过钙依赖性肌球蛋白轻链激酶(MLCK)增加肌球蛋白轻链自身的磷酸化,并因此增加肌球蛋白-肌动蛋白束的收缩性,导致平滑肌收缩。这种现象有时被称为钙敏化(calcium sensitization)。除了平滑肌收缩以外,ROCK还被证明参与细胞功能,包括细胞凋亡、细胞迁移、转录活化、纤维化、胞质分裂、炎症和细胞增殖。此外,在神经元中,ROCK在通过髓鞘相关抑制因子如髓磷脂相关糖蛋白(MAG)抑制轴突生长中发挥关键作用。ROCK活性还介导发育中的神经元中生长锥的崩塌(collapse)。两种过程都被认为是通过ROCK诱导的底物(如LIM激酶和肌球蛋白轻链磷酸酶)的磷酸化介导的,导致神经元肌动蛋白-肌球蛋白系统的收缩性增加。

[0009] 已经提示将ROCK的抑制剂用于多种疾病的治疗。它们包括心血管疾病,如高血压、慢性和充血性心力衰竭、心脏肥大、再狭窄、慢性肾功能衰竭和动脉粥样硬化。此外,因为它的肌肉松弛性质,它也适用于哮喘、男性勃起功能障碍、女性性功能障碍和膀胱过度活动综合征。已经显示ROCK抑制剂具有抗炎性质。因此,它们可以用于治疗神经炎性疾病,如中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和炎性疼痛,以及其他炎性疾病,如类风湿性关节炎、肠易激综合征和炎性肠病。此外,基于其神经突生长诱导作用,ROCK抑制剂可以是用于神经元再生的有用药物,诱导CNS内新的轴突生长和跨病灶轴突重新连接。因此,ROCK抑制剂可能用于CNS疾病的再生性(恢复性)治疗,如脊髓损伤、急性神经元损伤(中风、创伤性脑损伤)、帕金森病、阿尔茨海默病和其他神经变性疾病。由于ROCK抑制剂减少细胞增殖和细胞迁移,因此它们可用于治疗癌症和肿瘤转移。此外,有证据提示,ROCK抑制剂抑制病毒入侵后的细胞骨架重排,因此它们在抗病毒和抗菌应用中也具有潜在的治疗价值。ROCK抑制剂也可以用于胰岛素抵抗和糖尿病的治疗。

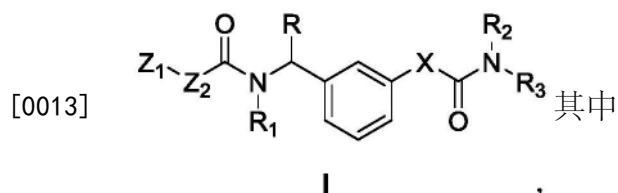
[0010] 肺动脉高压(PAH)是肺循环中压力增加,最终导致心力衰竭和死亡的病症。尽管发现许多原因和情况与PAH相关,但它们中的许多具有多种共同的基本病理生理特征。这些过程中的一个重要特征是内皮功能障碍,所述内皮为所有血管壁的内部细胞层,通常负责大量物质的产生和代谢,所述物质调节血管张力和修复并抑制血凝块形成。在PAH的情况下,内皮功能障碍可以导致有害物质的过量产生和保护性物质的产生受损。仍然不知道这是PAH发生中的主要事件还是下游级联反应的一部分,但无论哪种情况,这都是进行性血管收缩和血管增生的重要因素,所述进行性血管收缩和血管增生是该疾病的特征。最近的体内研究表明,Rho GTP酶/RhoA通路及其下游效应子Rho激酶(ROCK-1和ROCK-2)在PAH中发挥重

要作用,因为它们对血管收缩和肺细胞增殖具有持久作用,导致血管重塑(参见例如Wang等人,Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway ameliorates hypoxic pulmonary hypertension via HIF-1 α -dependent functional TRPC channels,Toxicol Appl Pharmacol.369:60-72(2019);Cantoni等人,Pharmacological characterization of a highly selective Rho kinase (ROCK) inhibitor and its therapeutic effects in experimental pulmonary hypertension,Eur J Pharmacol.850:126-34;Zhuang等人,Fasudil preserves lung endothelial function and reduces pulmonary vascular remodeling in a rat model of end-stage pulmonary hypertension with left heart disease,Int J Mol Med.42(3):1341-52(2018))。

[0011] 本发明人已经发现了新的杂环化合物,其为ROCK活性的抑制剂。这种衍生物可以用于治疗与不适当的或失调的ROCK活性相关的疾病。

发明内容

[0012] 在本发明的第一方面,提供了式(I)化合物:



[0014] Z_1 为OR'、苯基、萘基或C5-C10元杂环,其中所述苯基、萘基或C5-C10元杂环任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环取代,并且其中所述-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基或-C3-C7环烷基;

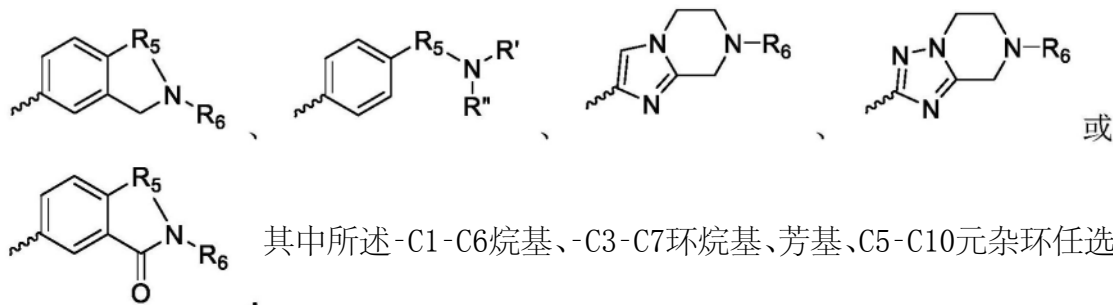
[0015] Z_2 为苯基、萘基或C5-C10元杂环,其中所述苯基、萘基或C5-C10元杂环任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-OR'OR''、-O(CH₂)₂NR'R''、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环取代,并且其中所述-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基或-C3-C7环烷基;

[0016] R_1 为H、-C1-C6烷基或-C3-C7环烷基,其中所述-C1-C6烷基或-C3-C7环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''或-S(O)₂R' ;

[0017] R 为-C1-C6烷基,其中所述-C1-C6烷基任选地被一个或多个以下基团取代:H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''或-S(O)₂R' ;

[0018] X 为键或-OCH(R₄),其中R₄为H、-C1-C6烷基或-C3-C7环烷基;

[0019] R_2 和 R_3 独立地为H、-C1-C6烷基、-C3-C7环烷基、芳基、C5-C10元杂环、

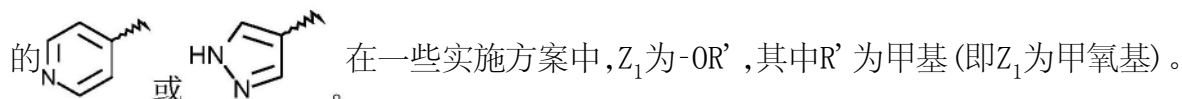


其中所述-C1-C6烷基、-C3-C7环烷基、芳基、C5-C10元杂环任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-CNR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代,其中所述-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-CH₂NR'R''、-OR'、-OR'R''、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基,并且其中 R_5 为-C1-C6烷基、-OCH₂CH₂-、-NR₆CH₂CH₂-、-NC(O)CH₂CH₂-; R_6 为H、-C1-C6烷基或-C3-C7环烷基;并且

[0020] R' 或 R'' 独立地为-H或-C1-C6烷基,或者与N或O原子任选地连接的 R' 和 R'' 一起形成4至8元环状结构。

[0021] 在一些非限制性实施方案中, Z_1 为任选取代的C5-C10元杂环。在某些非限制性实施方式中, Z_1 为任选取代的吡啶、嘧啶、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑或四唑。在进一步的非限制性实施方式中, Z_1 为任选取代的吡啶或吡唑。所述C5-C10元杂环、吡啶、嘧啶、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑或四唑任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环取代,并且其中所述-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基或-C3-C7环烷基。

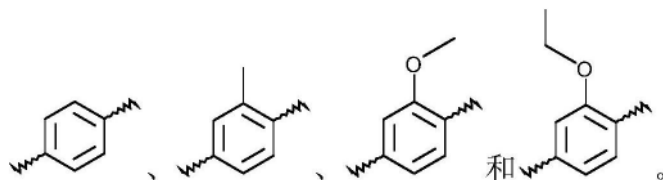
[0022] 在其他非限制性实施方案中, Z_1 为未取代的C5-C10元杂环。在某些非限制性实施方式中, Z_1 为未取代的吡啶、嘧啶、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑或四唑。在进一步的非限制性实施方式中, Z_1 为未取代的吡啶或吡唑。在还进一步的非限制性实施方式中, Z_1 为未取代



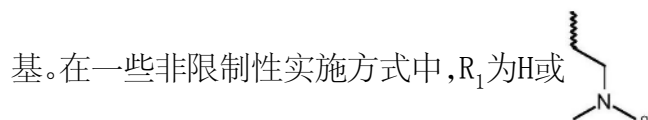
[0023] 在一些非限制性实施方案中, Z_2 为任选取代的C5-C10元杂环。在某些非限制性实施方式中, Z_2 为任选取代的苯基、吡啶或吡唑。所述C5-C10元杂环、苯基、吡啶或吡唑任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至10元杂环取代。在进一步的非限制性实施方式中, Z_2 为任选地被卤素、-OR'、-C1-C6烷基、-OR'OR''或-O(CH₂)₂NR'R''取代的苯基、吡啶或吡唑,其中所述-C1-C6

烷基任选地被一个或多个 $-OR'$ 或 $NR'R''$ 取代,并且其中 R' 或 R'' 独立地为 $-H$ 、甲基或乙基。在还进一步的非限制性实施方式中, Z_2 为被卤素、 $-OR'$ 、 $-C1-C6$ 烷基、 $-OR'OR''$ 或 $-O(CH_2)_2NR'R''$ 取代的苯基,其中所述 $-C1-C6$ 烷基任选地被一个或多个 $-OR'$ 或 $NR'R''$ 取代,并且其中 R' 或 R'' 独立地为 $-H$ 、甲基或乙基。

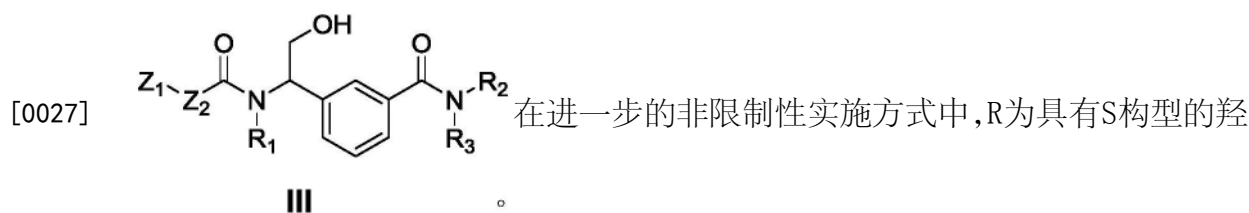
[0024] 在其他非限制性实施方案中, Z_2 为未取代的 $C5-C10$ 元杂环。在某些非限制性实施方式中, Z_2 为未取代的苯基、吡啶或吡唑。在进一步的非限制性实施方式中, Z_2 选自



[0025] 在一些非限制性实施方案中, R_1 为 H 、未取代的甲基、甲氧基乙基或二甲基氨基乙



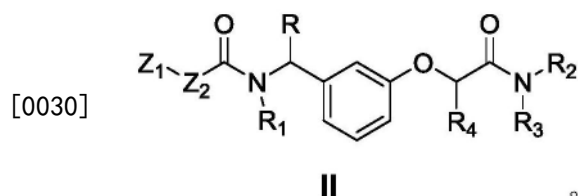
[0026] 在一些非限制性实施方案中, R 为甲基。在其他非限制性实施方案中, R 为羟甲基,并且所述化合物具有式(III)的结构:



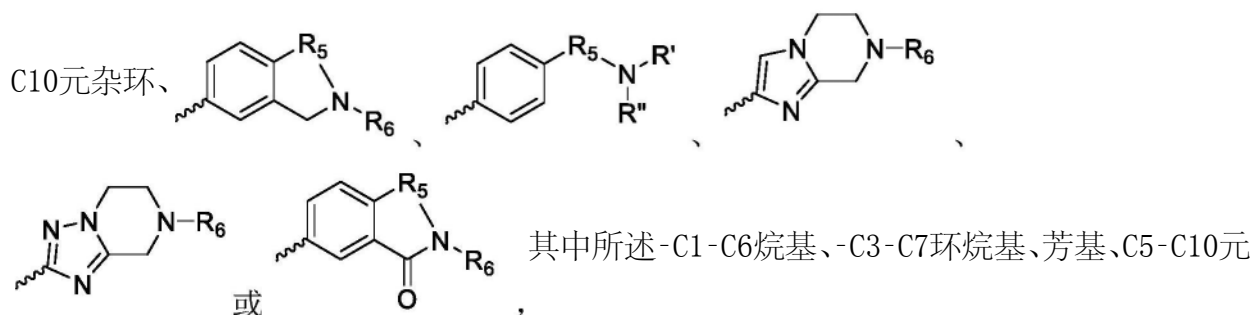
甲基或具有 R 构型的甲基。

[0028] 在一些非限制性实施方案中, X 为键。

[0029] 在其他非限制性实施方案中, X 为 $-OCH(R_4)$,并且所述化合物具有式(II)的结构:



[0031] 在一些非限制性实施方案中, R_2 为 H , R_3 为 H 、 $-C1-C6$ 烷基、 $-C3-C7$ 环烷基、芳基、 $C5-$

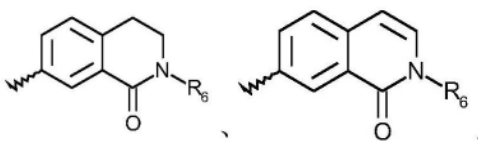


杂环任选地被 H 、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CNR'R''$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-NHC(O)NR'R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-NS(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 、胍基、硝基、亚硝基、 $-C1-C6$ 烷基、芳基、 $-C3-C7$ 环烷基或 3 至 11 元杂环取代,其中所述 $-C1-C6$ 烷基、芳基、 $-C3-$

C7环烷基或3至11元杂环任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-COOR'、-CH₂NR' R''、-OR'、-OR' R''、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基，其中R₅为-C1-C6烷基、-OCH₂CH₂-、-NR₆CH₂CH₂-、-NC(O)CH₂CH₂-，并且其中R₆为H、-C1-C6烷基或-C3-C7环烷基。

[0032] 在某些非限制性实施方式中，R₂为H，并且R₃为-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基，其中所述-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-CNR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代。

[0033] 在进一步的非限制性实施方式中，R₂为H，R₃为



-C3-C7环烷基、芳基或C5-C10元杂环；其中所述-C3-C7环烷基选自环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基和环丙基甲基；所述芳基选自苯基和苄基；所述C5-C10元杂环选自吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、(吡咯烷-3-基)甲基和(哌啶-4-基)甲基，其中所述环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丙基甲基、苯基、苄基、吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、(吡咯烷-3-基)甲基或(哌啶-4-基)甲基任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-CNR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代。在还进一步的非限制性实施方式中，R₂为H，并且R₃为环戊基或环己基。

[0034] 在其他非限制性实施方案中，R₂和R₃独立地为H、-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基；其中所述-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-CNR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代；条件是R₂和R₃不都为H。

[0035] 在某些非限制性实施方式中，R₂和R₃独立地为H、环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基或环丙基甲基；并且R₂和R₃独立地任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-CNR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代。

[0036] 在其他非限制性实施方式中，R₂和R₃独立地为H、苯基或苄基；其中所述苯基或苄基任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR' R''、-CNR' R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR' R''、-C(O)NR' R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代；条件是R₂和R₃不都为H。

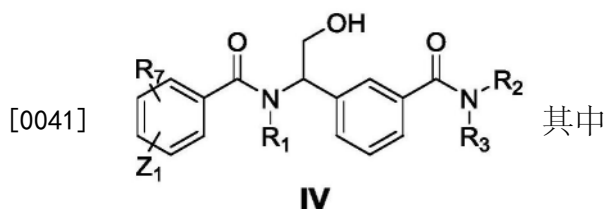
[0037] 在一些实施方案中，R₁、R₂或两者为H。

[0038] 在某些非限制性实施方式中，Z₁为吡啶或吡唑；Z₂为未取代的苯基、吡啶或吡唑，或被卤素、-OR'、-C1-C6烷基、-OR' OR''或-O(CH₂)₂NR' R''取代的苯基，其中所述-C1-C6烷基任选

地被一个或多个-OR'或NR'R''取代;R₁为H、未取代的甲基或二甲胺;X为键;R₂为H;并且R'或R''独立地为-H、甲基或乙基。

[0039] 在其他非限制性实施方式中,Z₁为吡啶,所述吡啶任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基或-C3-C7环烷基;Z₂为C5-C10元杂环,所述C5-C10元杂环任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代;R₂和R₃独立地为H、苯基、苄基、-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基,其中所述苯基、苄基、-C3-C7环烷基或-C3-C7环烷基甲基任选地被H、卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、硝基、亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C3-C7环烷基或3至11元杂环取代;条件是R₂和R₃不都为H。

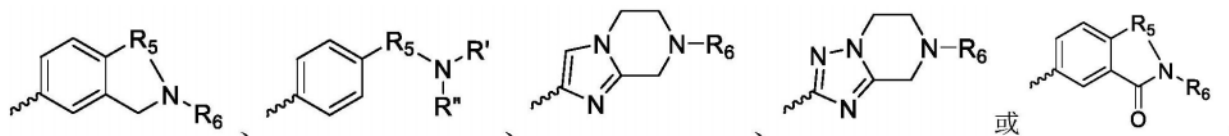
[0040] 在另外的实施方案中,R为羟甲基,并且所述化合物具有式(IV)的结构:



[0042] Z₁为-吡啶、-嘧啶、-吡唑、-咪唑、-噁唑、-噻唑、-吡唑或-四唑,其中所述-吡啶、-嘧啶、-吡唑、-咪唑、-噁唑、-噻唑、-吡唑或-四唑为未取代的或被一个或多个以下基团取代:-卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、-硝基、-亚硝基、-C₁-C₆烷基、-芳基、-C₃-C₇环烷基和3至10元杂环;并且所述-C₁-C₆烷基、-芳基、-C₃-C₇环烷基或3至10元杂环为未取代的或被一个或多个以下基团取代:-卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、-硝基、-亚硝基、-C₁-C₆烷基、-芳基和-C₃-C₇环烷基;

[0043] R₁为-H、-C₁-C₆烷基或-C₃-C₇环烷基,其中所述-C₁-C₆烷基或-C₃-C₇环烷基为未取代的或被一个或多个以下基团取代:-卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''和-S(O)₂R' ;

[0044] R₂和R₃独立地为-H、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、-芳基、包含5至10个碳的杂环、



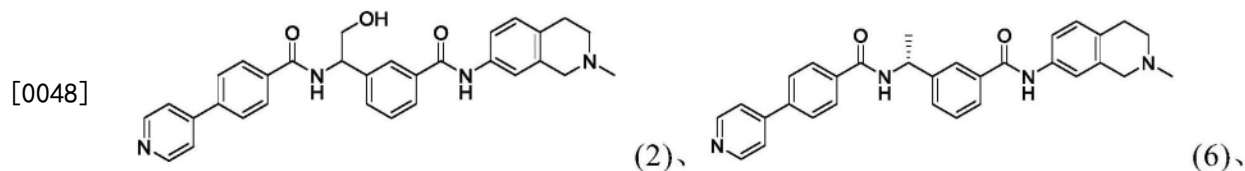
其中所述-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、-芳基或包含5至10个碳的杂环为未取代的或被一个或多个以下基团取代:-卤素、-OH、-CN、-CNR'R''、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、胍基、-硝基、-亚硝基、-C1-C6烷基、芳基、-C₃-C₇环烷基和3至11元杂环,其中所述-C₁-C₆烷基、芳基、-C₃-C₇环烷基或3至11元杂环为未取代的或被一个或多个以下基团取代:-卤素、-CNR'R''、-

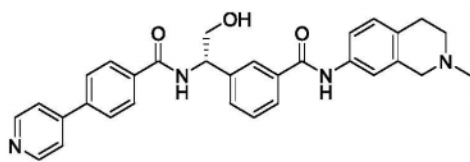
OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-OR'OR''、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、-胍基、-硝基、-亚硝基、-C₁-C₆烷基、-芳基和-C₃-C₇环烷基；R₅为-C₁-C₆烷基、-OCH₂CH₂-、-NR₆CH₂CH₂-或-NC(O)CH₂CH₂-，并且R₆为-H、-C₁-C₆烷基或-C₃-C₇环烷基；

[0045] R'或R''独立地为-H或-C₁-C₆烷基，或者与N或O原子任选地连接的R'和R''一起形成4至8元环状结构；并且

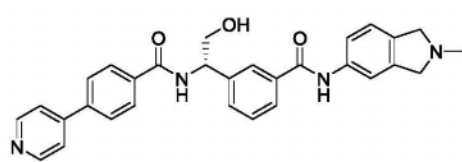
[0046] R₇为-H、-卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、芳基或包含5至10个碳的杂环，其中所述-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、芳基或包含5至10个碳的杂环为未取代的或被-卤素、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、-胍基、-硝基、-亚硝基、-C₁-C₆烷基、-芳基、-C₃-C₇环烷基或3至10元杂环取代。

[0047] 在一些非限制性实施方式中，所述化合物中的至少一种选自：

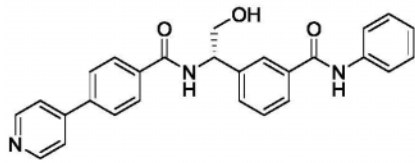




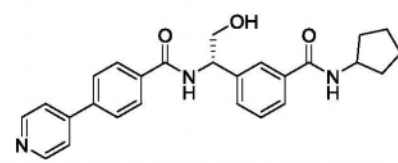
(7)、



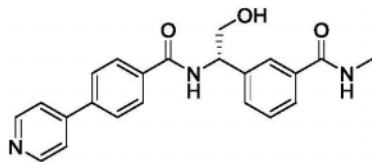
(8)、



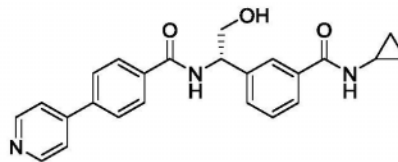
(9)、



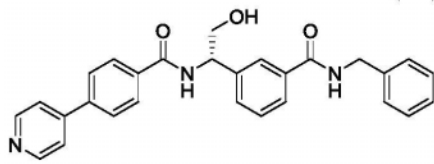
(10)、



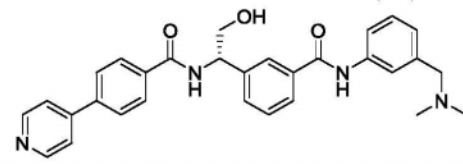
(11)、



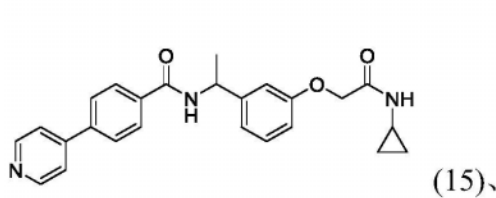
(12)、



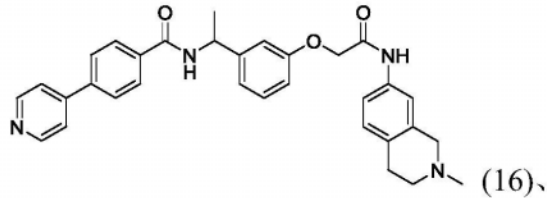
(13)、



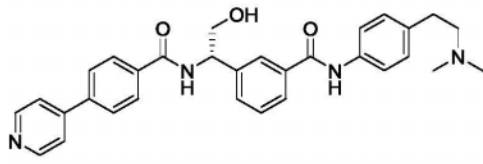
(14)、



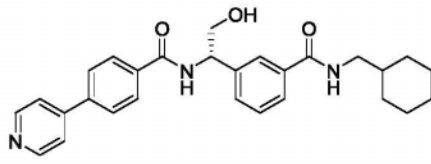
(15)、



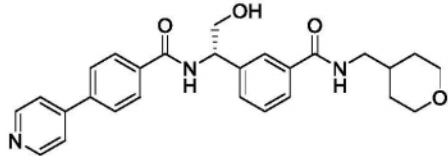
(16)、



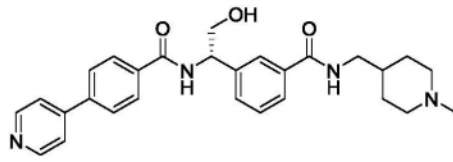
(20)、



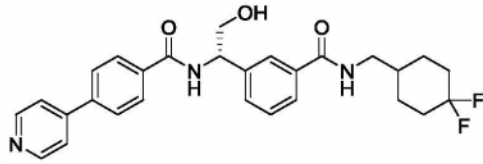
(21)、



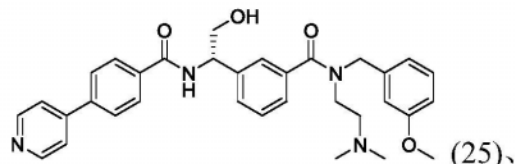
(22)、



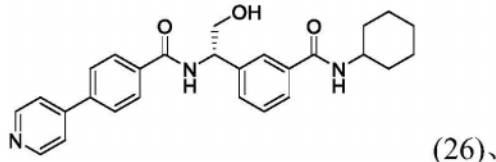
(23)、



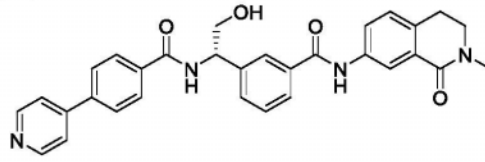
(24)、



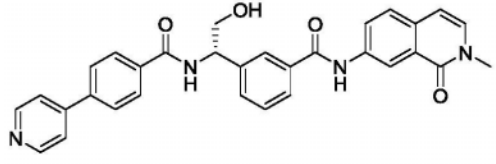
(25)、



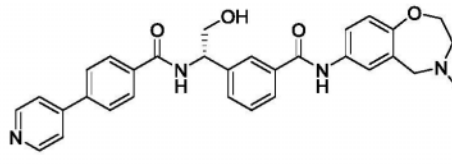
(26)、



(27)、

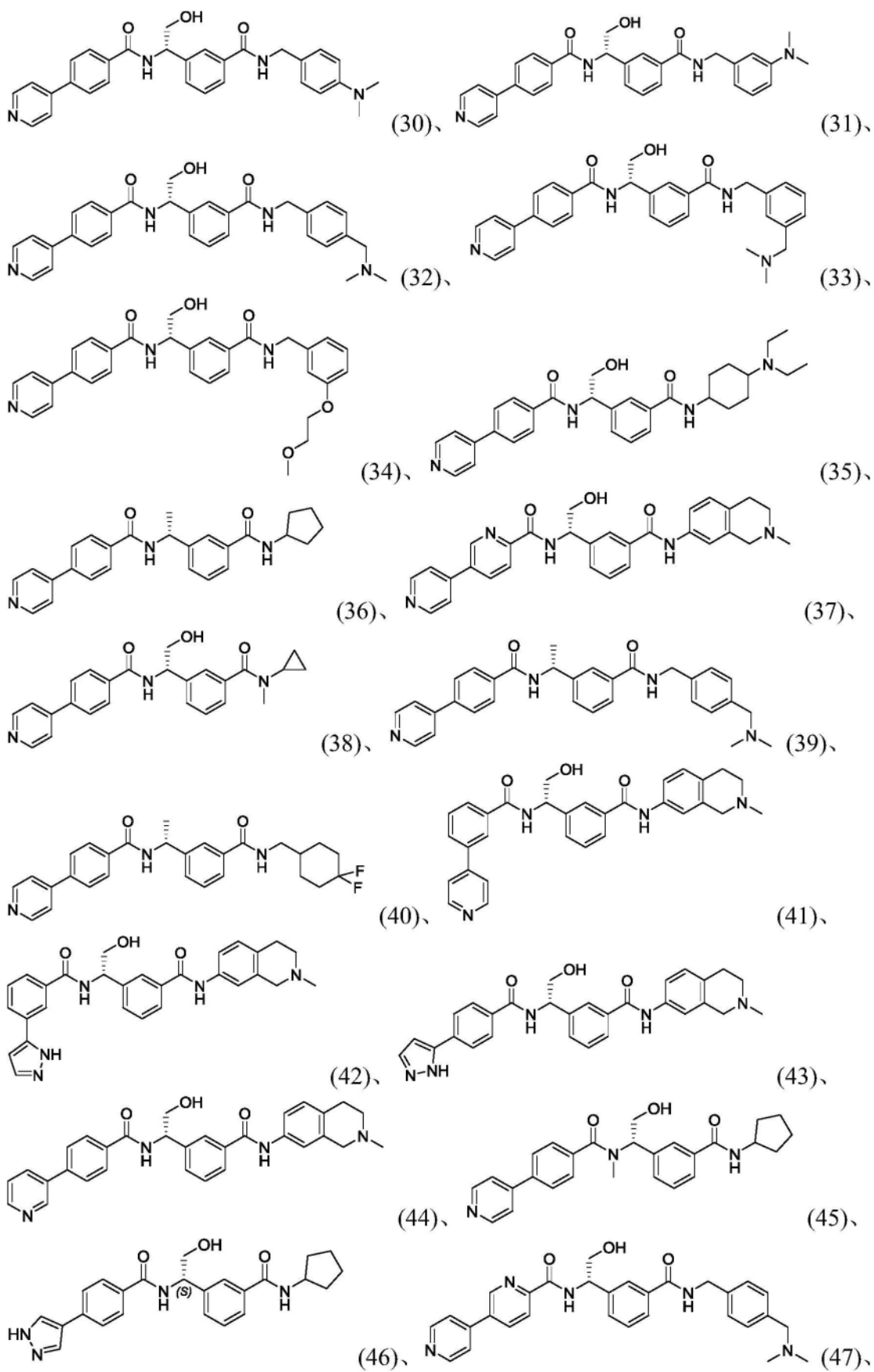


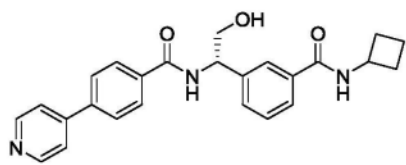
(28)、



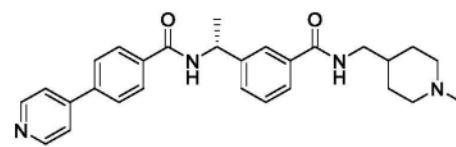
(29)、

[0049]

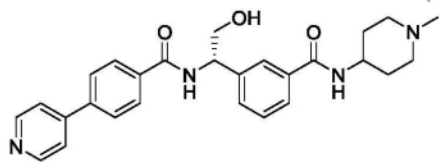




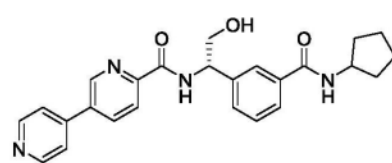
(48)、



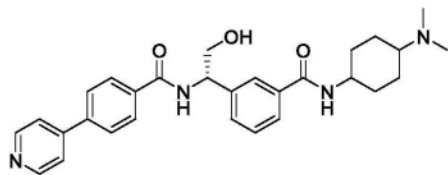
(49)、



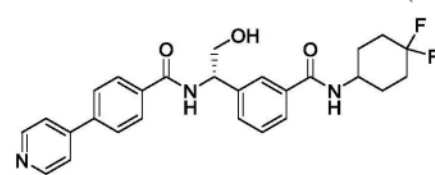
(50)、



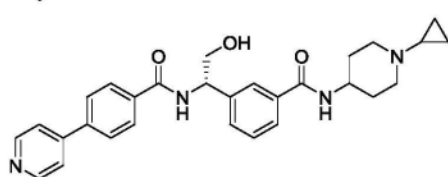
(51)、



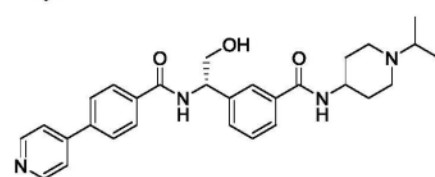
(52)、



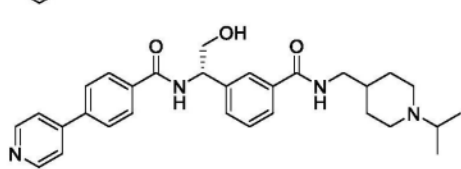
(53)、



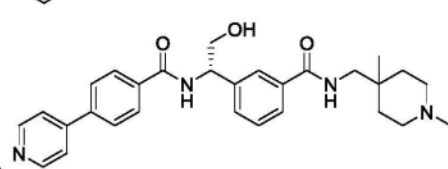
(54)、



(55)、

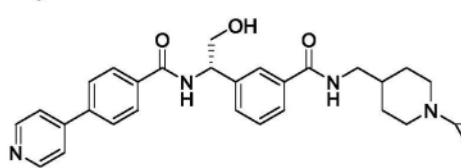


(56)、

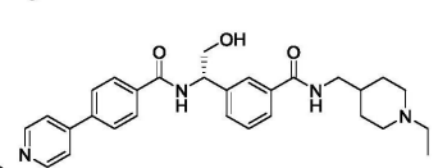


(57)、

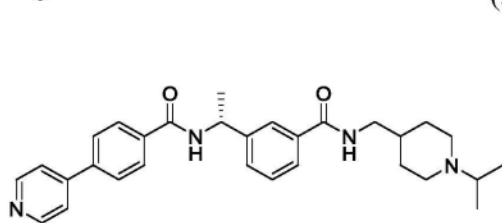
[0051]



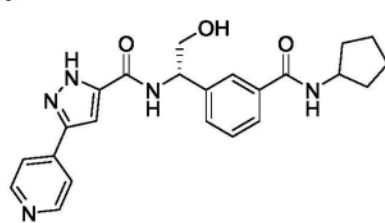
(58)、



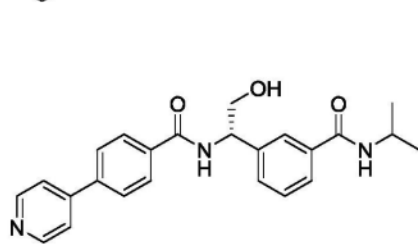
(59)、



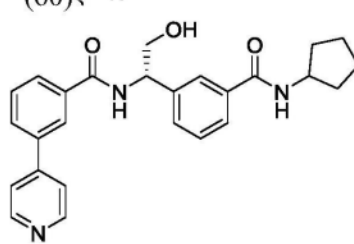
(60)、



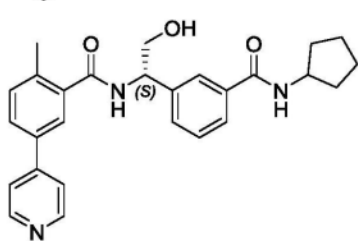
(61)、



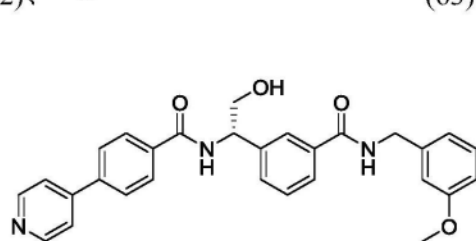
(62)、



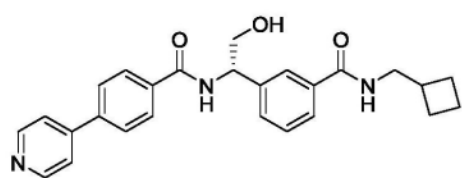
(63)、



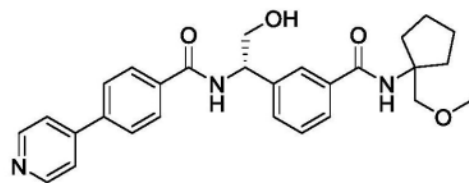
(64)、



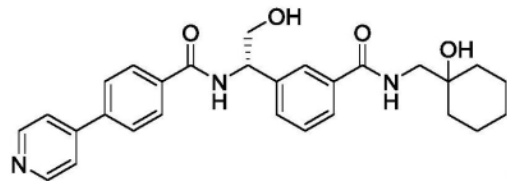
(65)、



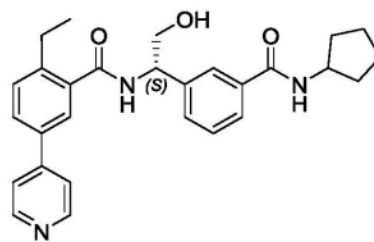
(66)、



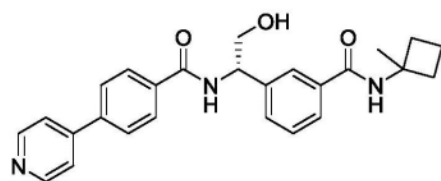
(67)、



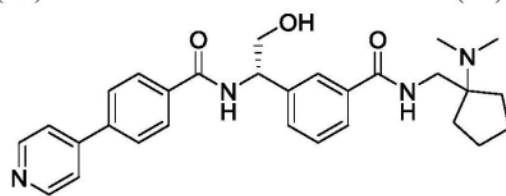
(69)、



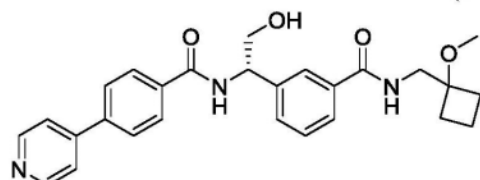
(70)、



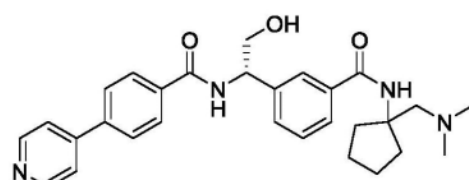
(71)、



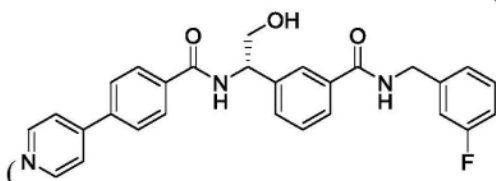
(72)、



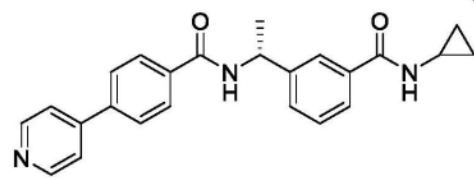
(73)、



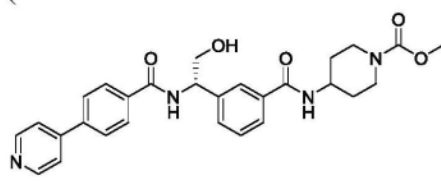
(74)、



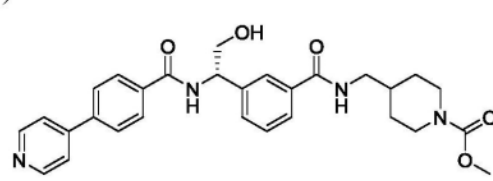
(75)、



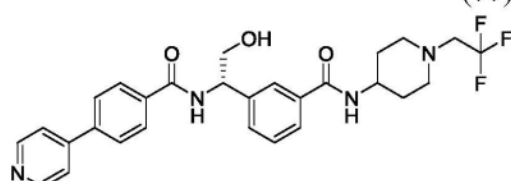
(76)、



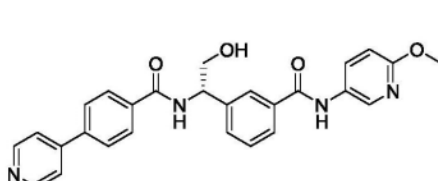
(77)、



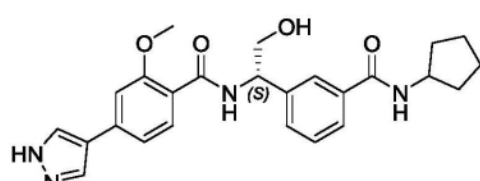
(78)、



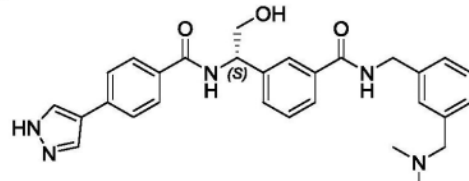
(79)、



(80)、

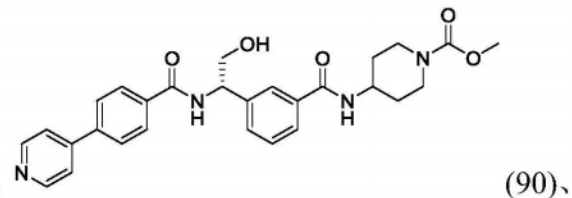
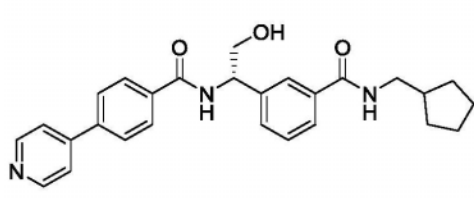
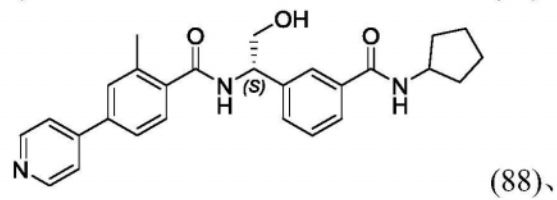
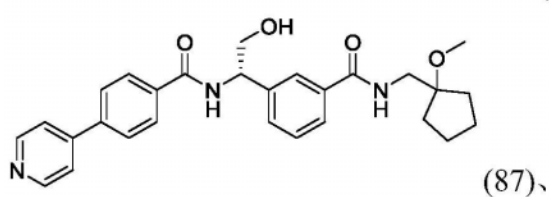
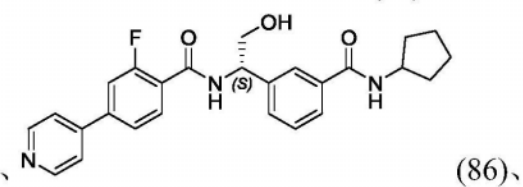
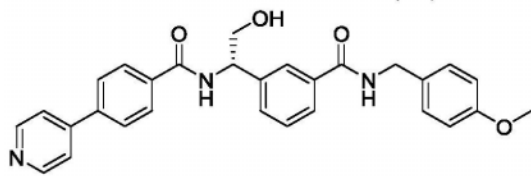
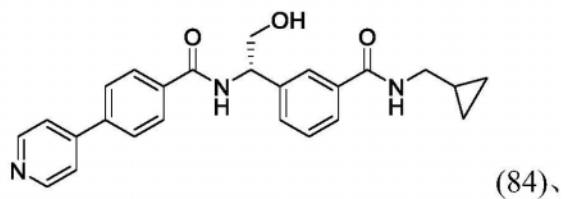
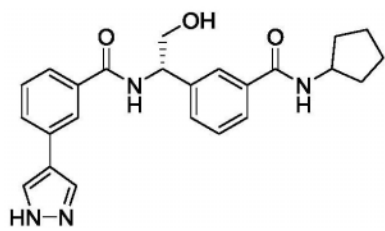


(81)、

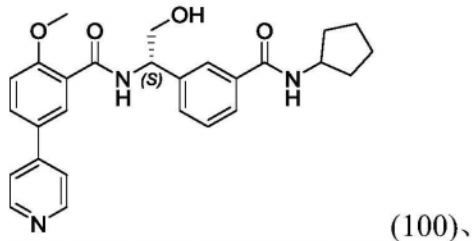
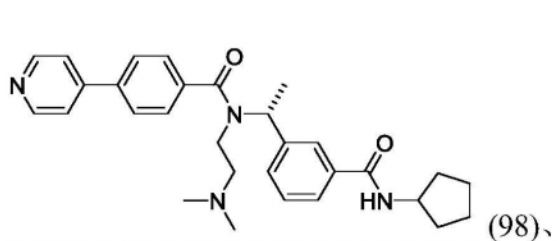
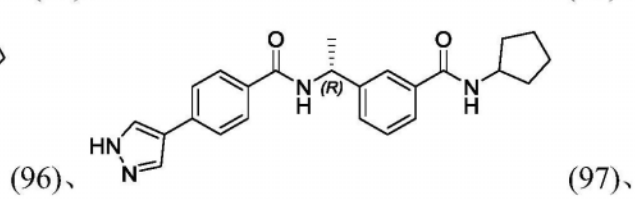
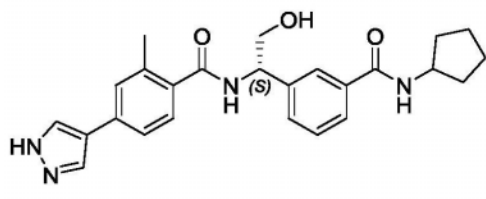
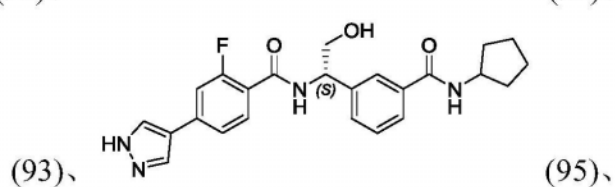
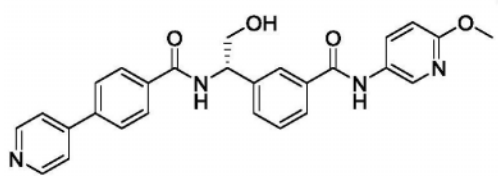
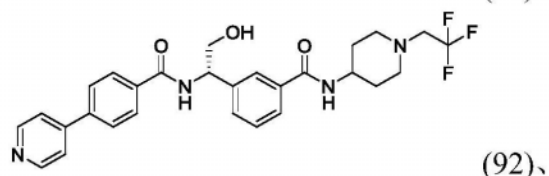
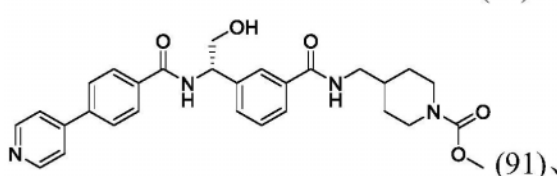


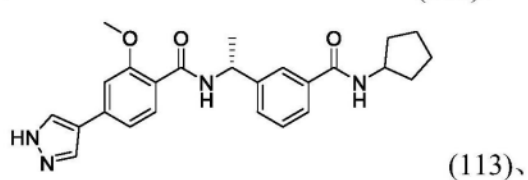
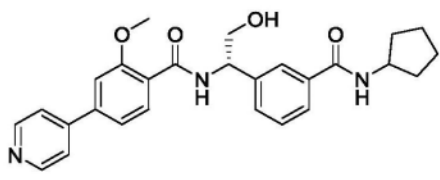
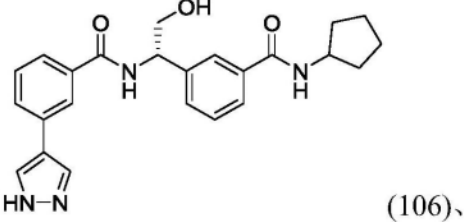
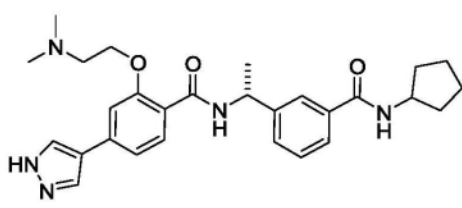
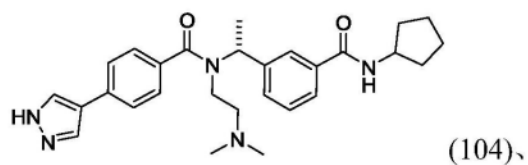
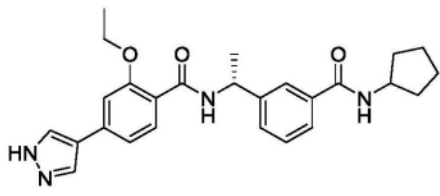
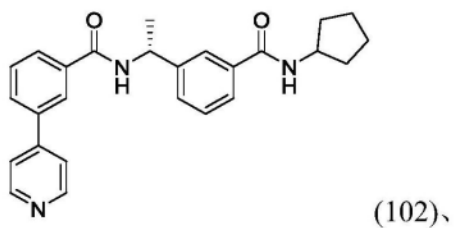
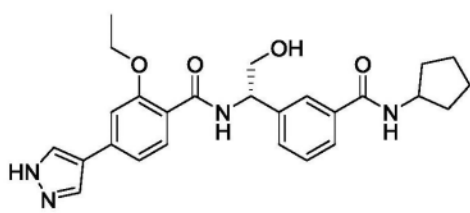
(82)、

[0052]

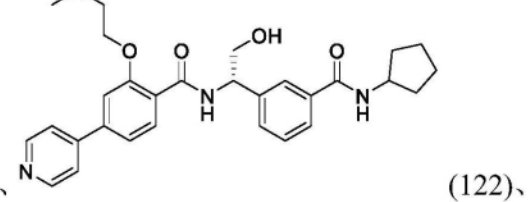
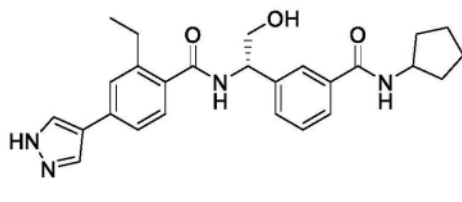
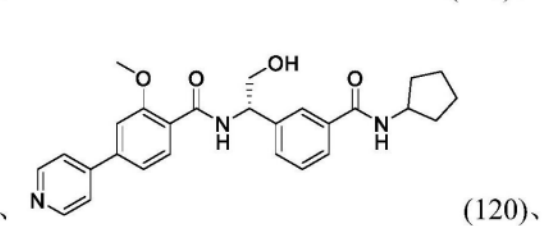
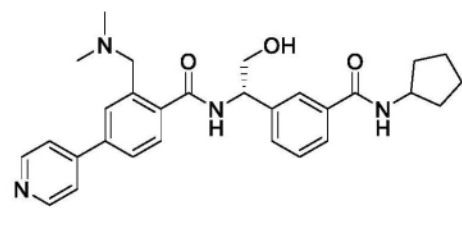
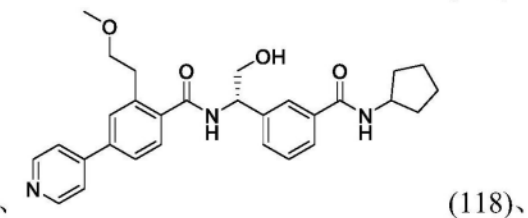
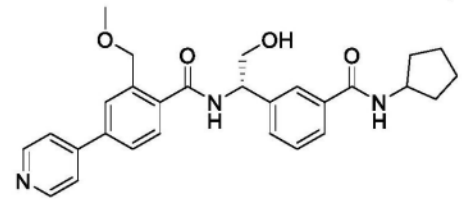
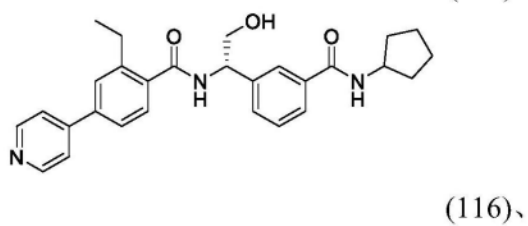
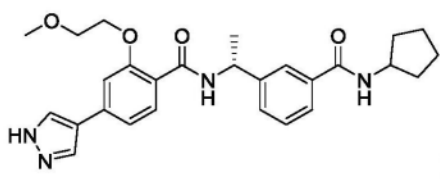


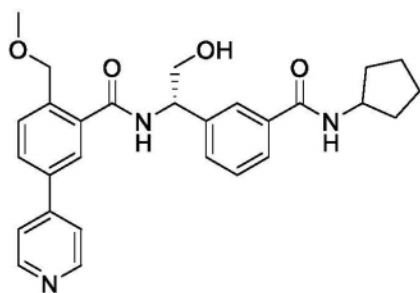
[0053]



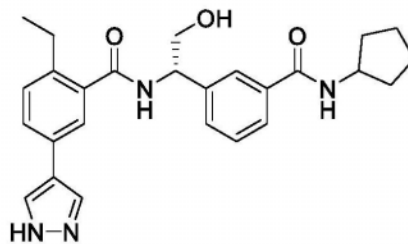


[0054]



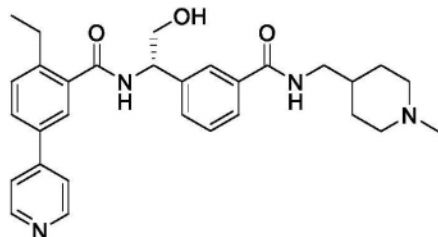


(123)、

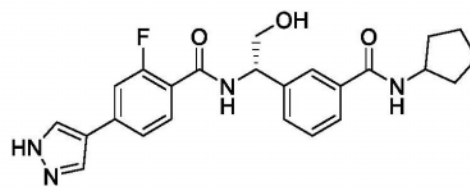


(124)、

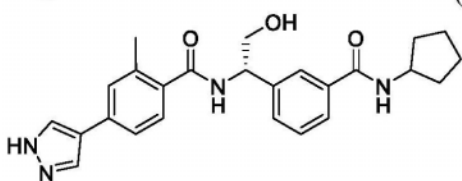
[0055]



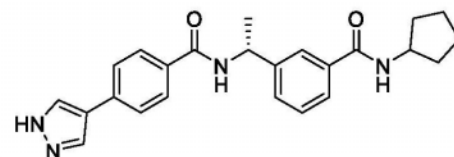
(125)、



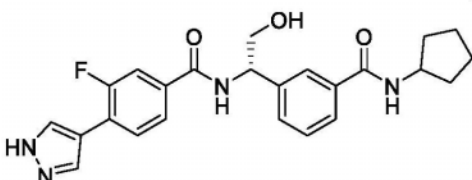
(126)、



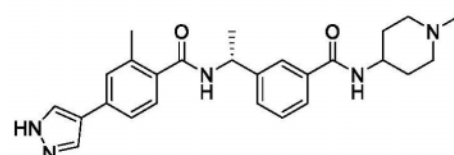
(127)、



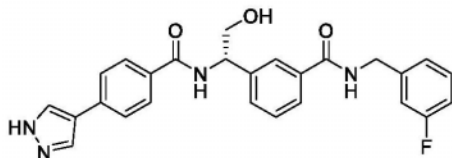
(128)、



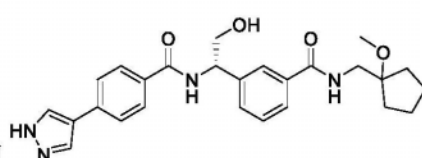
(129)、



(130)、

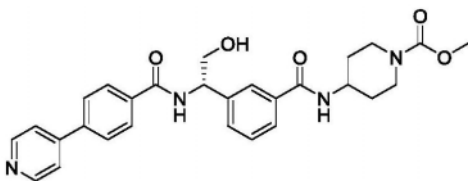


(131) 和

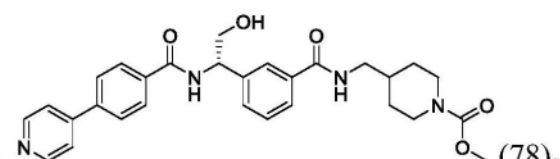


(132)。

[0056] 在其他非限制性实施方式中,所述化合物中的至少一种选自:

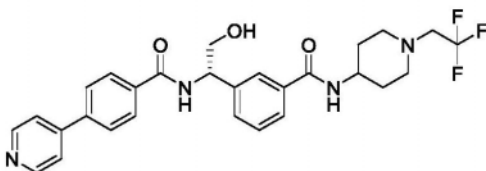


(77)、

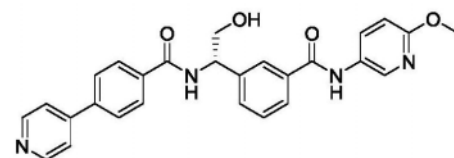


(78)、

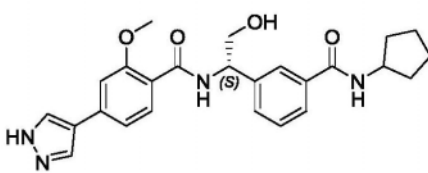
[0057]



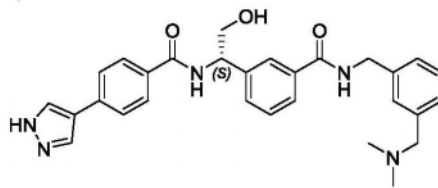
(79)、



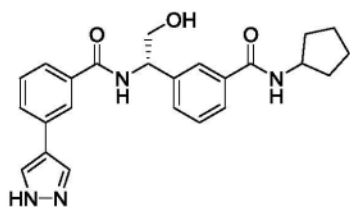
(80)、



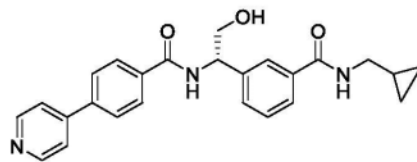
(81)、



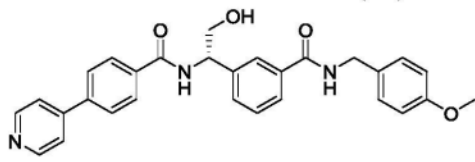
(82)、



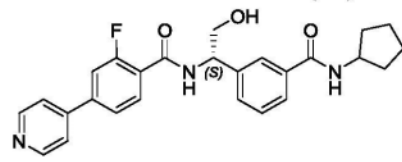
(83)、



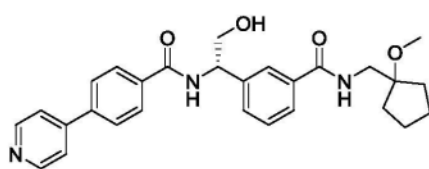
(84)、



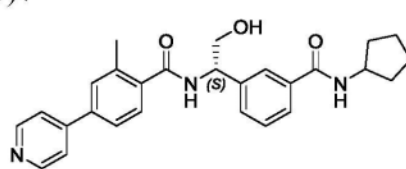
(85)、



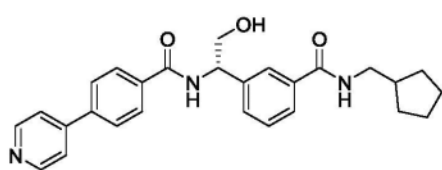
(86)、



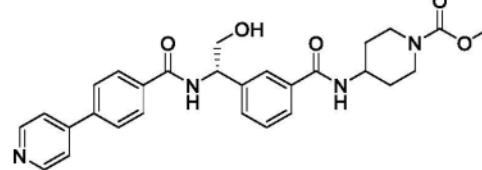
(87)、



(88)、

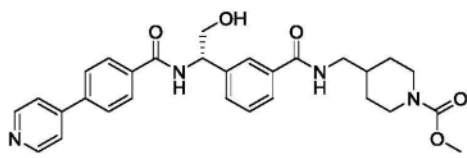


(89)、

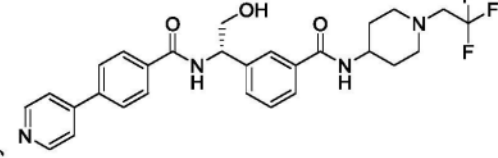


(90)、

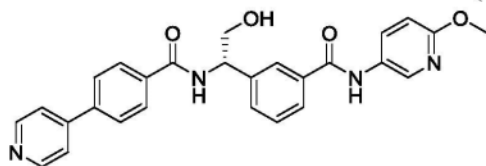
[0058]



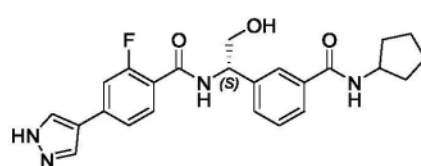
(91)、



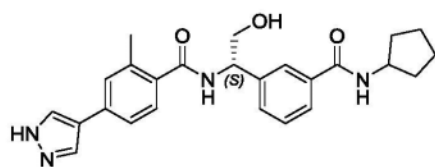
(92)、



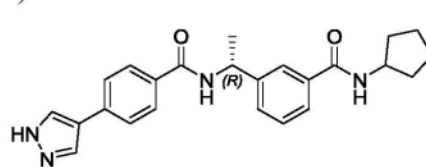
(93)、



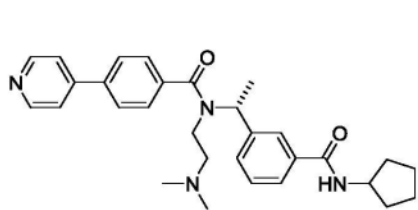
(95)、



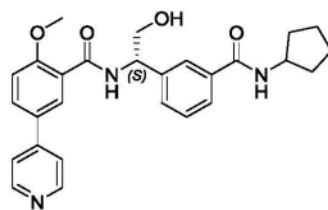
(96)、



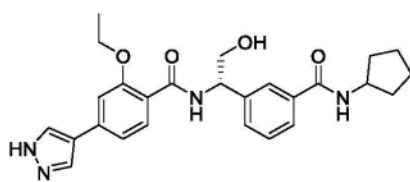
(97)、



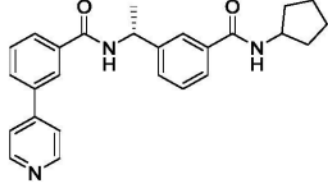
(98)、



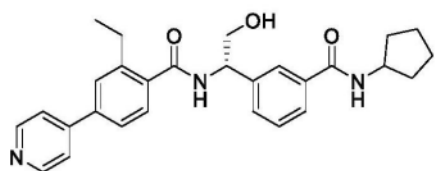
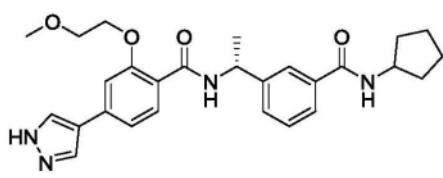
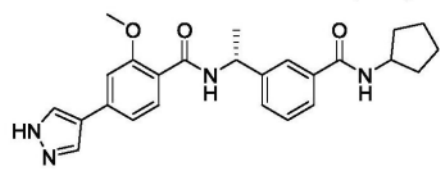
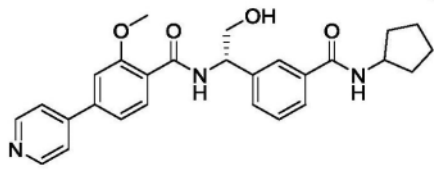
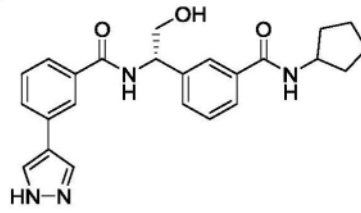
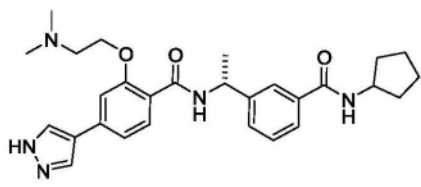
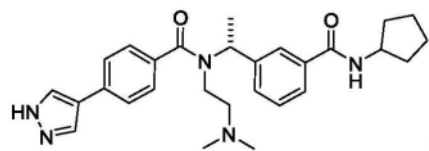
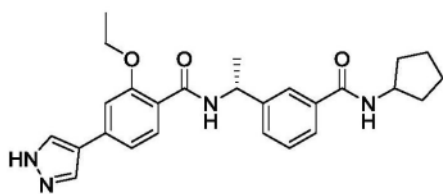
(100)、



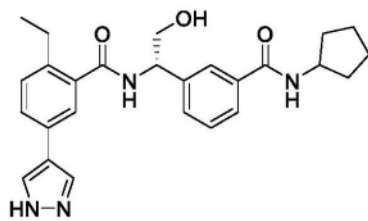
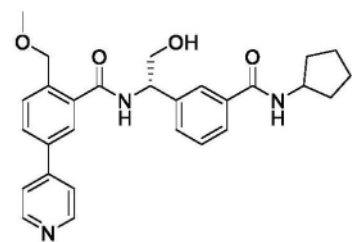
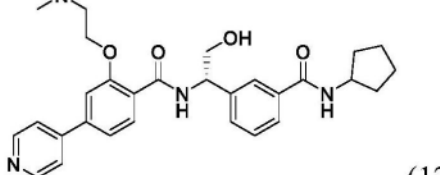
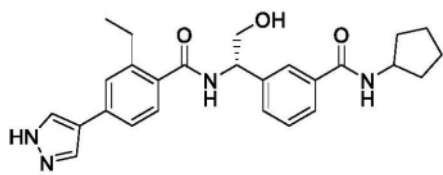
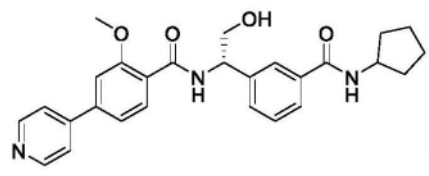
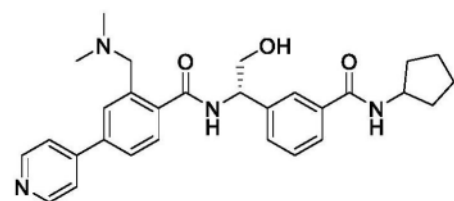
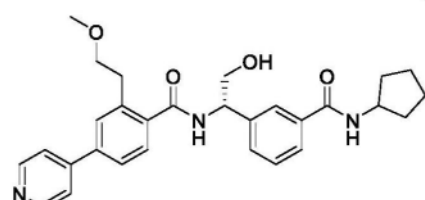
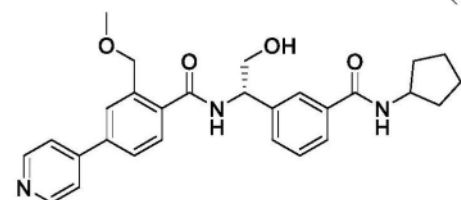
(101)、

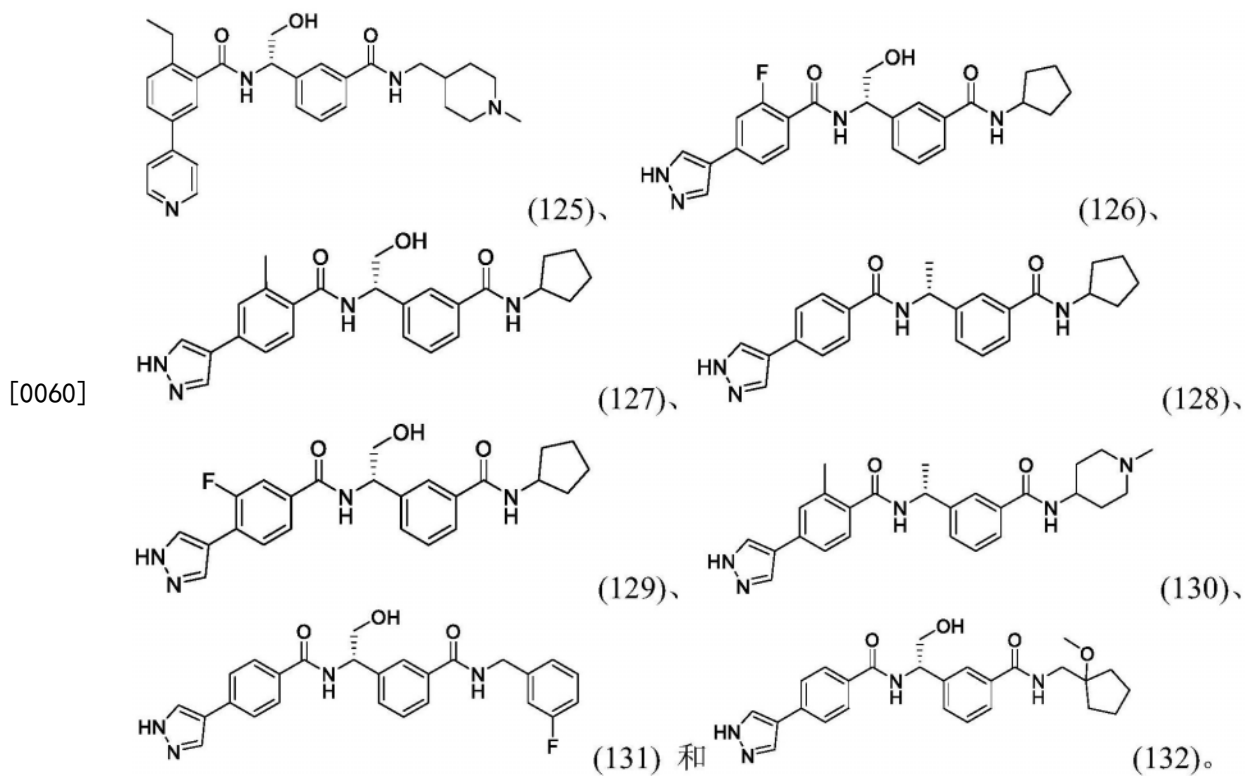


(102)、

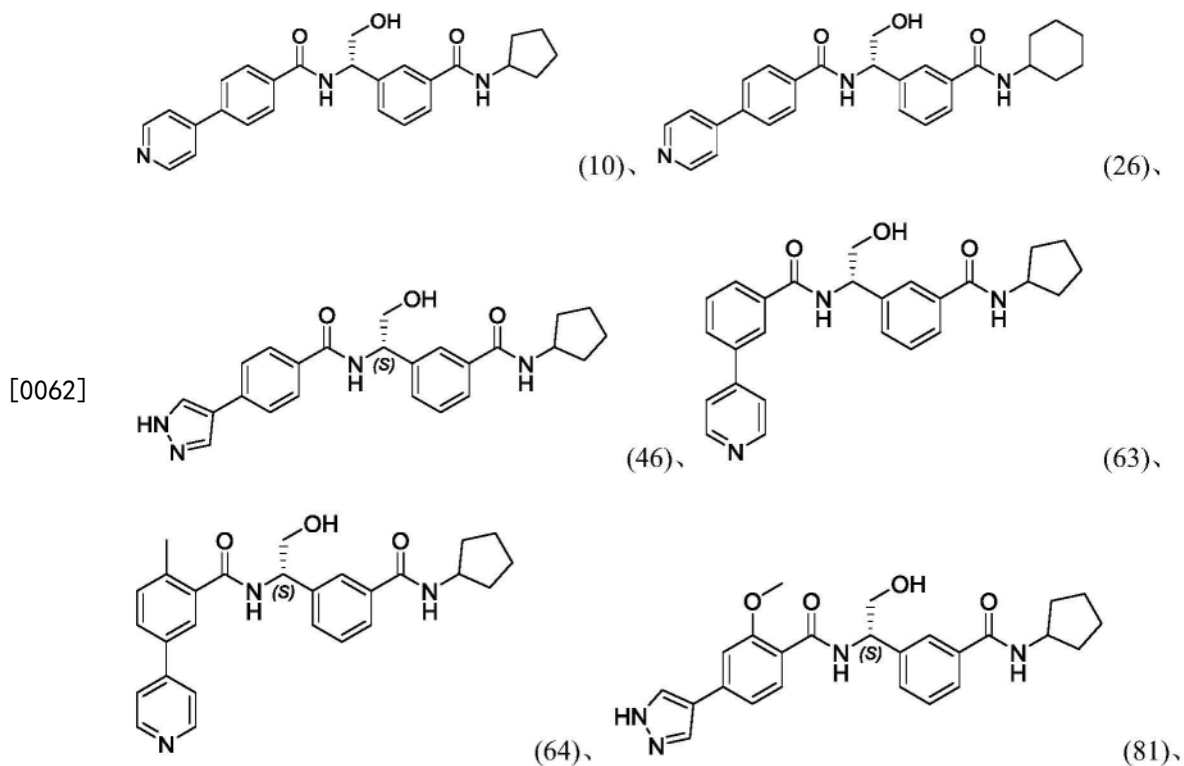


[0059]

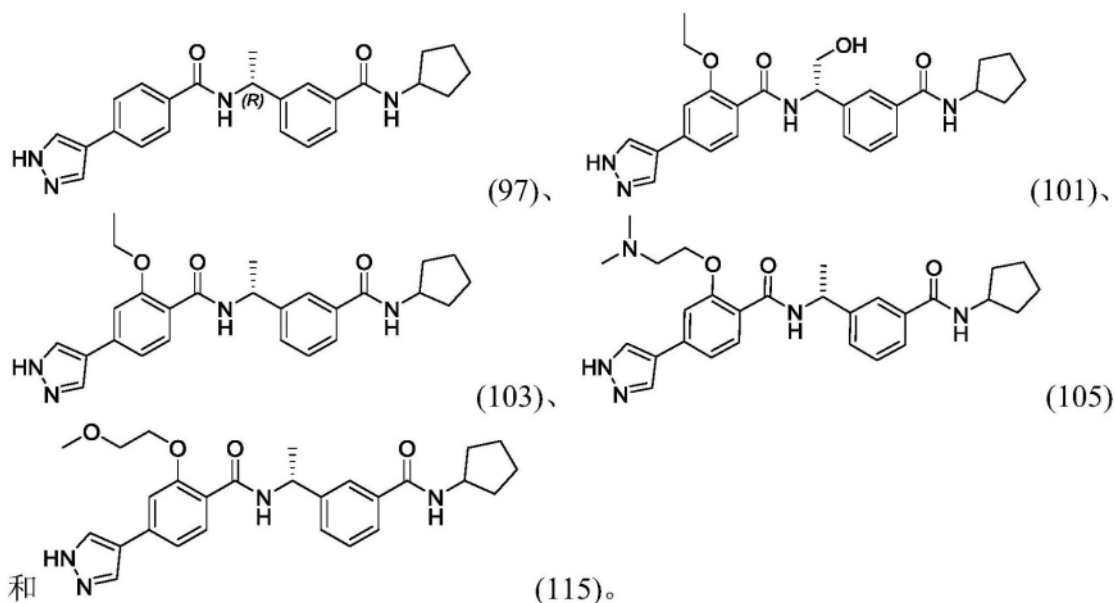




[0061] 在进一步的实施方式中,所述化合物中的至少一种选自:

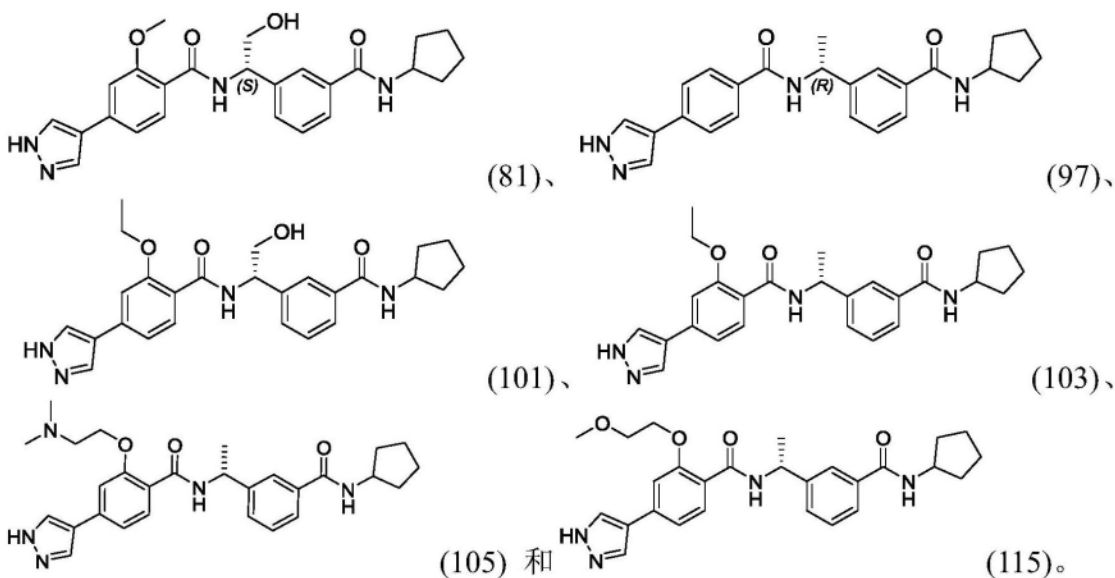


[0063]



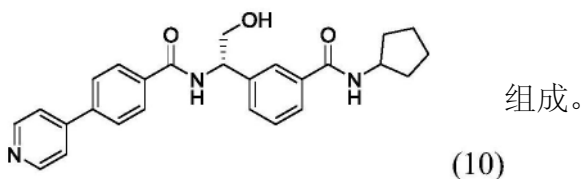
[0064] 在还进一步的实施方式中,所述化合物中的至少一种选自:

[0065]



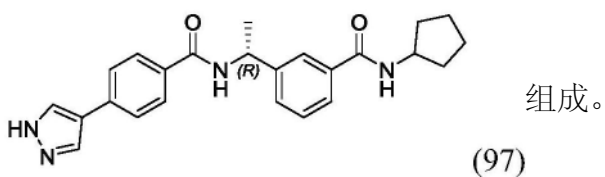
[0066] 在一个优选的非限制性实施方式中,所述化合物由

[0067]



[0068] 在一个不同的优选的非限制性实施方式中,所述化合物由

[0069]



[0070] 在本发明的第二方面,提供了一种药物组合物,其包含在本发明的第一方面中公开的化合物和药学上可接受的载体。

[0071] 在本发明的第三方面,提供了一种抑制Rho相关蛋白激酶的方法,其包括向需要其的受试者施用有效量的式I化合物。

[0072] 在本发明的第四方面,提供了一种包含式I化合物的组合物,其用于抑制Rho相关蛋白激酶的用途。

[0073] 在本发明的第五方面,提供了包含式I化合物的组合物在制备用于抑制Rho相关蛋白激酶的药物中的用途。

[0074] 在本发明的第六方面,提供了一种在有需要的受试者中治疗与Rho相关蛋白激酶(例如ROCK-1、ROCK2或两者)的调节相关的疾病或改善与Rho相关蛋白激酶的调节有关的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的式I化合物。

[0075] 在本发明的第七方面,提供了一种包含式I化合物的组合物,其用于治疗或预防与Rho相关蛋白激酶调节有关的疾病的用途。

[0076] 在本发明的第八方面,提供了包含式I化合物的组合物在制备用于治疗或预防与Rho相关蛋白激酶调节有关的疾病的药物中的用途。

[0077] 在一些非限制性实施方案中,所述化合物或(药物)组合物能够调节Rho相关蛋白激酶的活性,或所述化合物或(药物)组合物调节Rho相关蛋白激酶的活性。在某些非限制性实施方式中,调节Rho相关蛋白激酶的活性包括抑制Rho相关蛋白激酶的活性。在进一步的非限制性实施方式中,所述Rho相关蛋白激酶包含ROCK-1、ROCK2或两者。

[0078] 在一些非限制性实施方案中,所述(药物)组合物进一步包含其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0079] 在一些非限制性实施方案中,所述疾病选自:动脉血栓性疾病、癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病、葡萄糖耐受不良、血液系统疾病、血液系统恶性肿瘤性疾病、高胰岛素血症、感染、炎性或自身免疫性疾病、胰岛素抵抗、代谢综合征、肿瘤性疾病、神经变性疾病、神经发育障碍、眼部疾病、骨质疏松症、2型糖尿病、血管平滑肌功能障碍及其组合。

[0080] 在某些非限制性实施方式中,癌症选自:血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、乳腺癌、皮肤性T细胞淋巴瘤(CTCL)、肝细胞癌、胃癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、黑素瘤、变形虫样癌细胞(amoeboid cancer cell)、以变形虫样迁移为特征的癌症、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、前列腺癌、肾癌及其组合。在一些实施方式中,胃癌包含rhoA突变的胃癌。

[0081] 在其他非限制性实施方式中,所述神经变性疾病选自:阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿病、帕金森病、脊髓性肌萎缩及其组合。

[0082] 在还有的其他非限制性实施方式中,所述神经发育障碍包括雷特综合征(Rett syndrome)、C型尼曼匹克病(Niemann-Pick type C)或两者。

[0083] 在进一步的非限制性实施方式中,所述炎性或自身免疫性疾病选自:哮喘、心血管炎症、肾脏炎症、动脉硬化、类风湿性关节炎、脊椎炎性关节炎、银屑病性关节炎、银屑病、特应性皮炎、湿疹、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、炎性肠病、克罗恩病、移植物抗宿主病、移植排斥、纤维化疾病及其组合。在一个优选的非限制性实施方式中,所述纤维化疾病选自:肝纤维化、肺纤维化、皮肤纤维化、心脏纤维化、肾纤维化及其组合。在进一步优选的非限制性实施方式中,纤维化疾病包括肺纤维化。在还进一步优选的非限制性实施方式中,肺纤维化包含特发性肺纤维化。

[0084] 在某些实施方式中,所述心血管疾病或血管平滑肌功能障碍选自:动脉粥样硬化、心脏肥大、心血管应激、脑缺血、脑血管痉挛、慢性缺血、勃起功能障碍、心力衰竭、高血压、梗塞-再灌注损伤、高眼压症、外周动脉疾病、压力负荷过度、再狭窄及其组合。

[0085] 在一些非限制性实施方案中,与Rho相关蛋白激酶调节有关的疾病包括血液系统恶性肿瘤性疾病。在一些非限制性实施方式中,方法进一步包括鉴定需要血液系统恶性肿瘤性疾病治疗的受试者。

[0086] 在一些非限制性实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤性疾病选自:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、急性未分化白血病(AUL)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系增生异常(AML with trilineage myelodysplasia, AMLITMDS)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、原发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(MF)、霍奇金病、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、白血病、混合谱系白血病(MLL)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓瘤、骨髓增生性疾病、骨髓增生性肿瘤(MPN)、包括真性红细胞增多症(PV)的疾病种类(disease category that includes polycythemia vera (PV))、前淋巴细胞性白血病(PML)及其组合。在其他实施方案中,血液系统恶性肿瘤性疾病的特征在于FLT3受体酪氨酸激酶活性的失调。

[0087] 在一些非限制性实施方案中,所述眼部疾病选自:高眼压症、年龄相关性黄斑变性(AMD)、脉络膜新血管形成(CNV)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、虹膜新生血管形成、葡萄膜炎、青光眼、早产儿视网膜炎(ROP)及其组合。在一些实施方式中,青光眼选自:原发性开角型青光眼、急性闭角型青光眼、色素性青光眼、先天性青光眼、正常张力性青光眼、继发性青光眼、新生血管性青光眼及其组合。

[0088] 在一些非限制性实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:以FLT3受体酪氨酸激酶活性失调为特征的血液系统恶性肿瘤性疾病、眼部疾病及其组合。

[0089] 在一些非限制性实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自血液系统恶性肿瘤性疾病、眼部疾病、肺动脉高压(PAH)或其组合,并且其中所述血液系统恶性肿瘤性疾病的特征在于FLT3受体酪氨酸激酶活性失调。

[0090] 在一些非限制性实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:肺动脉高压、变形虫样癌细胞、以变形虫样癌细胞迁移为特征的癌症、特发性肺纤维化和原发性骨髓纤维化。

[0091] 在一些优选的非限制性实施方式中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:胃癌、胰腺癌、黑素瘤、变形虫样癌细胞、以变形虫样迁移为特征的癌症、移植物抗宿主病(GVHD)、银屑病、青光眼、原发性骨髓纤维化(MF)、肝纤维化、特发性肺纤维化及其组合。

[0092] 根据权利要求10所述的用途的权利要求1至8中任一项所述的化合物或权利要求9所述的药物组合物,其中所述疾病选自:胃癌、青光眼、移植物抗宿主病(GVHD)、黑素瘤、胰腺癌、原发性骨髓纤维化(MF)、银屑病、变形虫样癌细胞、以变形虫样癌细胞迁移为特征的癌症、肝纤维化及其组合。

[0093] 在其他优选的非限制性实施方式中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:rhoA突变型胃癌、特发性肺纤维化及其组合。

具体实施方式

[0094] 如本文所使用,冠词“一(a)”或“一个(an)”是指冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)语法对象。举例来说,“一个元素”表示一个元素或多于一个元素。

[0095] 如本文所使用,除非另有说明,术语“和/或”是指“和”或“或”。

[0096] 如本文所使用,术语“任选取代的”是指指定的化学部分(例如,烷基)可以(但不要求)与其他取代基(例如,杂原子)键合。例如,任选被取代的烷基可以为完全饱和的烷基链(例如,纯烃)。可替代地,同一任选被取代的烷基可以具有不同于氢的取代基。例如,其可以在链的任何位置与卤素原子、羟基或本文所描述的任何其他取代基键合。因此,术语“任选取代的”是指指定的化学部分具有包含其他官能团的可能,但不一定具有任何进一步的官能团。

[0097] 如本文所使用,术语“芳基”是指具有1至2个芳香环的环状芳香族烃基团,包括单环或双环基团,如苯基、联苯基或萘基。当含有两个芳香环(双环等)时,芳基的芳香环可以在单个点位连接(例如,联苯基),或稠合(例如,萘基)。芳基可以在任何连接点任选地被一个或多个取代基(例如1至5个取代基)取代。示例性取代基包括但不限于-H、-卤素、-O-Ci-C₆烷基、-C-C₆烷基、-OC₂-C₆烯基、-OC₂-C₆炔基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)Ci-C₆烷基、-C(O)Ci-C₆烷基、-OC(O)OCi-C₆烷基、-H₂、-H(Ci-C₆烷基)、-N(Ci-C₆烷基)₂、-S(O)₂-Ci-C₆烷基、-S(O)HCi-C₆烷基和-S(O)N(Ci-C₆烷基)₂。取代基自身可以任选地被取代。此外,当含有两个稠合环时,本文定义的芳基可以具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些芳基的示例性环系统包括茚满基、茚基、四氢萘基和四氢苯并轮烯基(tetrahydrobenzoannulenyl)。

[0098] 除非另外特别定义,“杂芳基”是指具有5至24个环原子的单价单环芳香族基团或多环芳香族基团,其含有一个或多个选自N、S、P和O的环杂原子,其余环原子为C。如本文所定义的杂芳基还表示双环杂芳香族基团,其中杂原子选自N、S、P和O。芳香族基团任选独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。示例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶并[3,2-b]噻吩、三唑基、三唑基、咪唑并[1,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶酮基(indolinonyl)、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻吩、二氢苯并环氧乙烷基(dihydrobenzoxanylyl)、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,

3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噻嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。

[0099] 此外,当含有两个稠合环时,本文定义的杂芳基可以具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些杂芳基的示例性环系统包括二氢吡啶基、吡啶酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃、二氢吡啶基、吡啶基和二氢苯并环氧乙烷基。

[0100] 如本文所使用,“烷基”是指直链或支链饱和烃。 C_1-C_6 烷基含有1至6个碳原子。 C_1-C_6 烷基的非限制性示例包括:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基和新戊基。

[0101] 如本文所使用,术语“烯基”是指含有碳-碳双键的脂肪族烃基团,其可以是直链的或支链的,在链中具有约2至约6个碳原子。烯基可以在链中具有2至约4个碳原子。支链的是指一个或多个低级烷基(如甲基、乙基或丙基)与直链烯基链连接。示例性的烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和异丁烯基。 C_2-C_6 烯基为含有2至6个碳原子的烯基。

[0102] 如本文所使用,术语“炔基”是指含有碳-碳三键的脂肪族烃基团,其可以是直链的或支链的,在链中具有约2至约6个碳原子。炔基可以在链中具有2至约4个碳原子。支链的是指一个或多个低级烷基(如甲基、乙基或丙基)与直链炔基链连接。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基和正戊炔基。 C_2-C_6 炔基为含有2至6个碳原子的炔基。

[0103] 如本文所使用,术语“环烷基”是指含有3至18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基(norboranyl)、降冰片烯基(norborenyl)、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。 C_3-C_8 环烷基为含有3至8个碳原子的环烷基。环烷基可以为稠合的(例如十氢化萘)或桥接的(例如降冰片烷)。

[0104] 如本文所使用,术语“环烯基”是指含有3至18个碳原子的单环、非芳香族不饱和碳环。环烯基的示例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和降冰片烯基。 C_3-C_8 环烯基为含有3至8个碳原子的环烯基。

[0105] 如本文所使用,术语“杂环烷基”是指含有碳和选自氧、氮或硫的杂原子的单环或多环3至24元环,其中环碳或杂原子之间没有共享离域的 π 电子(芳香性)。杂环烷基环包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂茛基(azepinyl)、氧杂茛基(oxepinyl)、二氮杂茛基、托品烷基(tropanyl)和高托品烷基(homotropanyl)。杂环烷基环也可以为稠合的或桥接的,例如可以为双环。

[0106] 术语“羰基”是指由与氧原子双键连接的碳原子组成的官能团。其在本文中可以简称为“氧代”、C(O)或C=O。

[0107] “螺环”或“螺环的”是指碳原子双环系统,其中两个环通过单个原子连接。环的尺寸和性质可以不同,或者尺寸和性质相同。示例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可以与另一个碳环、杂环、芳环或杂芳环稠合。螺环中

的一个或多个碳原子可以被杂原子(例如,O、N、S或P)取代。 C_3 - C_{12} 螺环为含有5至12个碳原子的螺环。一个或多个碳原子可以被杂原子取代。

[0108] 术语“螺环杂环”或“螺杂环”被理解是指螺环,其中至少一个环为杂环(例如,至少一个环为呋喃基、吗啉基或哌啶基)。

[0109] 如本文所使用,卤素基团包括任何卤素。非限制性示例包括-F、-Cl、-Br或-I。

[0110] $-C_1$ - C_6 烷基包括任何直链或支链、饱和的或不饱和的、取代的或未取代的烃,其包含一至六个碳原子。 $-C_1$ - C_6 烷基的非限制性示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、乙炔基、戊炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基和3-己炔基。取代的 $-C_1$ - C_6 烷基可以包括任何可应用的化学部分。可以被取代到任何上面所列 $-C_1$ - C_6 烷基上的基团的非限制性示例包括:卤素、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-O$ -(C_1 - C_6 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 。上面表示为 R' 的基团可以为-H、任何 $-C_1$ - C_6 烷基,或者当取代基为 $-N(R')_2$ 时,两个 R' 可以任选地与它们连接的氮或氧原子形成3、4、5、6、7元环系统。

[0111] 芳基包括任何未取代的或取代的苯基或萘基。可以被取代到芳基上的基团的非限制性示例包括:卤素、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-O$ -(C_1 - C_6 烷基)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 。上面表示为 R' 的基团可以为-H或任何 $-C_1$ - C_6 烷基。

[0112] C_3 - C_7 环烷基包括任何3、4、5、6或7元取代的或未取代的非芳香族碳环。 C_3 - C_7 环烷基的非限制性示例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,3-环庚二烯基和1,3,5-环庚三烯基。可以被取代到 C_3 - C_7 环烷基上的基团的非限制性示例包括:卤素、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-O$ -(C_1 - C_6 烷基)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 。上面表示为 R' 的基团包括-H或任何未取代的 $-C_1$ - C_6 烷基,其示例如上面所列。卤素基团包括任何卤素。非限制性示例包括-F、-Cl、-Br或-I。

[0113] 杂环可以为任何任选取代的饱和的、不饱和的或芳香的环状部分,其中所述环状部分被至少一个选自氧(O)、硫(S)和氮(N)的杂原子断开。杂环可以为单环或多环。例如,合适的取代基包括卤素、卤代 C_1 -6烷基、卤代 C_1 -6烷氧基、氨基、脒基、酰胺基、叠氮基、氰基、胍基、羟基、硝基、亚硝基、脲、 $OS(O)_2R$ 、 $OS(O)_2OR$ 、 $S(O)_2OR$ 、 $S(O)_2R$ 、 $C(O)OR$,其中R可以为H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或3至10元杂环、 $OP(O)OR_1OR_2$ 、 $P(O)OR_1OR_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_1SO_2R_2$ 、 $C(R_1)NR_2$ 、 $C(R_1)NOR_2$, R_1 和 R_2 可以独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或3至10元杂环、 $NR_1C(O)R_2$ 、 $NR_1C(O)OR_2$ 、 $NR_3C(O)NR_2R_1$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 。对于这些基团, R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或3至10元杂环,或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的原子一起形成3至10元杂环。

[0114] 杂环基的可能的取代基包括卤素(Br、Cl、I或F)、氰基、硝基、氧代、氨基、 C_1 -4烷基(例如 CH_3 、 C_2H_5 、异丙基)、 C_1 -4烷氧基(例如 OCH_3 、 OC_2H_5)、卤代 C_1 -4烷基(例如 CF_3 、 CHF_2)、卤代 C_1 -4烷氧基(例如 OCF_3 、 OC_2F_5)、 $COOH$ 、 COO - C_1 -4烷基、 CO - C_1 -4烷基、 C_1 -4烷基-S- (例如 CH_3S 、 C_2H_5S)、卤代 C_1 -4烷基-S- (例如 CF_3S 、 C_2F_5S)、苄氧基和吡唑基。

[0115] 杂环的非限制性示例包括:氮杂环庚烯基(azepinyl)、氮丙啶基、氮杂环丁烯基(azetyl)、氮杂环丁烷基、二氮杂萘基、二硫杂二嗪基(dithiadiazinyl)、二氧杂氮杂萘基(dioxazepinyl)、二氧戊环基、二噻唑基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吗啉基、吗

啉代、氧杂环丁烷基、噁二唑基、环氧乙烷基、噁嗪基、噁唑基、哌嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基(piperidyl)、哌啶并(piperidino)、吡啶基、吡喃基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、噻三唑基、四唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四嗪基、噻二嗪基、三嗪基、噻嗪基、噻喃基、呋喃并异噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并异噻唑基、噻吩并噻唑基、咪唑并吡唑基、环戊二烯并吡唑基(cyclopentapyrazolyl)、吡咯并吡咯基、噻吩并噻吩基、噻二唑并嘧啶基、噻唑并噻嗪基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、嘌呤基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并氧杂噻吩基(benzoxathioly1)、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二硫杂环戊烯基(benzodithiolyl)、吲嗪基、吲哚啉基、异吲哚啉基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡啶基、苯并噻吩基、环戊二烯并噁嗪基、环戊二烯并呋喃基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、喹啉基、萘并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并吡喃基、吡啶并哒嗪基和吡啶并嘧啶基。

[0116] 本发明进一步涵盖化合物可以采用的任何其他物理化学或立体化学形式。这些形式包括非对映异构体、外消旋体、分离的对映异构体、水合形式、溶剂化形式、任何已知或尚未公开的结晶或无定形形式,包括所有多晶型结晶形式。无定形形式缺乏可辨认的晶格,因此缺乏结构单元的有序排列。许多药物化合物具有无定形形式。产生这种化学形式的方法是本领域技术人员熟知的。

[0117] 本发明的另一方面在于式I、II或III中带有R或-CH₂OH或R₄的碳原子可以具有“S”或“R”构型。所有非对映异构体、外消旋体、分离的对映异构体均在本发明的范围内。

[0118] 化合物的外消旋体、单独的对映异构体或非对映异构体可以通过现在已知或尚未公开的任何方法通过特异性合成或拆分来制备。例如,可以通过使用光学活性酸成盐形成非对映体对,来将化合物拆分成对映异构体。将对映异构体分级结晶,并再形成游离碱。在另一个示例中,可以通过色谱法分离对映异构体。这种色谱法可以是现在已知的或尚未公开的、适用于分离对映体的任何合适的方法,如手性柱HPLC。

[0119] 在一些实施方案中,化合物为药学上可接受的盐的形式。药学上可接受的盐包括衍生自有机酸或无机酸的任何盐。这些盐的非限制性示例包括:氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸和硫酸的盐。有机酸加成盐包括,例如,乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、N-羟乙酰基阿散酸(N-glycolylarsanilic acid)、4-己基间苯二酚、马尿酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、3-羟基-2-萘甲酸、2-羟基乙磺酸、乳糖酸、正十二烷基硫酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、甲基硫酸、粘酸、2-萘磺酸、双羟萘酸、泛酸、磷脂酸((4-氨基苯基)膦酸)、苦味酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、对苯二甲酸、对甲苯磺酸、10-十一碳烯酸或现在已知或尚未公开的任何其他酸的盐。应理解,这些盐可以用于治疗,条件是它们是药学上可接受的。可以通过本领域技术人员已知的方式使化合物与合适的酸反应来制备这些盐。

[0120] 本公开还包括药物组合物,其包含有效量的本公开的化合物和药学上可接受的载体。代表性的“药学上可接受的盐”包括例如水溶性和水不溶性盐,如乙酸盐、氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸

盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐 (edisylate)、依托酸盐 (estolate)、乙磺酸盐 (esylate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙二醇对氨基苯砷酸盐 (glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、胍胺 (hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐 (1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐, 依伯酸盐 (einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、次水杨酸盐、苏拉酸盐 (suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐 (teoclata)、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

[0121] 如本文所使用,术语“立体异构体”是指一组化合物,其具有相同数量和类型的原子,并且在那些原子之间具有相同键连接性,但在三维结构上不同。术语“立体异构体”是指该化合物组的任何成员。

[0122] 如本文所使用,术语“非对映异构体”是指一组立体异构体,其不能通过围绕单键的旋转而重叠。例如,顺式和反式双键、双环系统中的环内和环外取代,以及含有多个立体中心具有不同相对构型的化合物被认为是非对映异构体。如本文所使用,术语“非对映异构体”是指该组化合物的任何成员。在所呈现的一些示例中,合成路线可以产生单一非对映异构体或非对映异构体的混合物。在一些情况下,这些非对映异构体被分离,在其他情况下,使用波状键来指示构型可变的结构元素。

[0123] 如本文所使用,术语“对映异构体”是指一对立体异构体,它们彼此为不可重叠的镜像。如本文所使用,术语“对映异构体”是指这对立体异构体中的单个成员。如本文所使用,术语“外消旋”是指一对对映体的1:1混合物。

[0124] 如本文所使用,术语“互变异构体”是指一组化合物,其具有相同数量和类型的原子,但键连接性不同并且彼此处于平衡状态。“互变异构体”为该组化合物中的单个成员。典型地,绘制单个互变异构体,但应理解,该单个结构意在代表所有可能存在的互变异构体。示例包括烯醇-酮互变异构。当绘制酮时,应理解烯醇和酮形式都是本公开的一部分。

[0125] 当与化合物结合使用时,“有效量”为有效治疗或预防如本文所描述的受试者中疾病的量。

[0126] 如本文所使用,术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂,是指材料、组分或载体 (vehicle),如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料,其涉及将药剂从受试者身体的一个器官或一部分携带或运输到身体的另一个器官或一部分。

[0127] 如本文所使用,对于受试者,术语“治疗”是指改善受试者的疾病的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分地减轻疾病。

[0128] 如本文所使用,除非另有说明,在本公开中使用术语“疾病 (disorder)”来表示术语疾病 (disease)、病症 (condition) 或疾患 (illness),并且可与其互换使用。

[0129] 如本文所使用,如本公开中所使用的术语“施用 (administer)”、“施用 (administering)”或“施用 (administration)”是指将本公开的化合物或本公开的化合物的药学上可接受的盐或组合物直接施用于受试者,或者将化合物或化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物施用于受试者,所述前药衍生物或类似物可以在受试

者体内形成等量的活性化合物。

[0130] 如本文所使用,术语“前药”是指一种化合物,其可以通过代谢方式(例如通过水解)在体内转化为本公开的化合物。此外,如本文所使用,前药是一种药物,其在体内无活性,但典型地在胃肠道吸收期间或吸收后在体内转化为活性化合物。前药可以通过化学或生物学方式(例如,使用酶)在体内转化为活性化合物。

[0131] 如本文所使用,术语“溶剂化物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。出于本公开的目的,这种溶剂将不干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的示例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水为溶剂分子的溶剂化物典型地被称为水合物。水合物包括含有化学计量的水的组分,以及含有可变量的水的组分。

[0132] 如本文所使用,术语“异构体”是指具有相同组成和分子量,但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可以为构造上的差异(几何异构体)或旋转偏振光平面的能力上的差异(立体异构体)。对于立体异构体,本公开的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子,并且可以作为外消旋体、外消旋混合物和单独的对映异构体或非对映异构体而存在。

[0133] “患者”或“受试者”为哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0134] 如本文所使用,术语“FLT3突变的增殖性疾病”、“与FLT3有关的疾病”、“与FLT3受体有关的疾病”、“与FLT3受体酪氨酸激酶有关的疾病”、“失调的FLT3受体酪氨酸激酶疾病”或“FLT3驱动的细胞增殖性疾病”包括与FLT3活性相关或牵涉FLT3活性的疾病,例如,导致FLT3的组成性活化的突变。“FLT3突变的增殖性疾病”的非限制性示例包括由于FLT3的突变导致的FLT3过度刺激引起的疾病,或者由于FLT3中异常大量的突变导致的异常高的FLT3活性引起的疾病。已知FLT3的过度活性牵涉许多疾病的发病机理,包括下面列出的细胞增殖性疾病、肿瘤性疾病和癌症。用本发明治疗的增殖性疾病的非限制性示例包括白血病、骨髓瘤、骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、CNS癌、结肠癌、食道癌、头颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和恶性血液病。

[0135] 如本文所使用,术语“增殖性疾病”和“细胞增殖性疾病”是指在多细胞生物体中一种或多种细胞子集(subset)的过度细胞增殖,其导致对多细胞生物体的伤害(即,不适或预期寿命降低)。细胞增殖性疾病可以发生在不同类型的动物和人类中。如本文所使用,“细胞增殖性疾病”包括肿瘤性疾病。

[0136] 如本文所使用,术语“肿瘤性疾病”是指由异常或不受控制的细胞生长引起的肿瘤。肿瘤性疾病的示例包括但不限于以下疾病,例如:骨髓增生性疾病,如血小板减少症、原发性血小板增多症(ET)、原因不明的髓样化生、骨髓纤维化(MF)、骨髓纤维化伴髓样化生(myelofibrosis with myeloid metaplasia,MMM)、慢性特发性骨髓纤维化(UIMF)和真性红细胞增多症(PV)、血球减少症和恶变前骨髓增生异常综合征;癌症,如胶质瘤、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌和恶性血液病,包括骨髓增生异常、多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤。恶性血液病的示例包括例如白血病、淋巴瘤、霍奇金病和骨髓瘤。以及,急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性骨髓白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血

病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴细胞白血病(PML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系增生异常(AMLITMDS)、混合谱系白血病(MLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)和多发性骨髓瘤(MM)。在某些实施方案中,本发明涉及足量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗肿瘤性疾病的用途。

[0137] 某些实施方案包括一种特异性抑制失调的受体酪氨酸激酶的方法,其包括:获得受试者样品,确定样品中何种受体酪氨酸激酶是失调的,和向受试者施用有效量的式I化合物或其盐,其中失调的受体酪氨酸激酶为FLT3受体酪氨酸激酶。在一些实施方式中,式I化合物或其盐的有效量为减少受试者循环外周血原始细胞(circulating peripheral blood blast)数的量。在其他实施方式中,式I化合物或其盐的有效量为减少受试者骨髓原始细胞(bone marrow blast)数的量。在还有的其他实施方式中,所述增殖性疾病选自:白血病、骨髓瘤、骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、CNS癌、结肠癌、食道癌、头颈癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、神经内分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、小细胞肺癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、恶性血液病及其组合。

[0138] 在一些实施方案中,式I化合物为对映异构体。在一些实施方式中,所述化合物为(S)-对映异构体。在其他实施方式中,化合物为(R)-对映异构体。在一些实施方案中,将(R)-或(S)-对映异构体构型指定给分子。在其他实施方案中,不将(R)-或(S)-对映异构体构型指定给分子,尽管进行了分子的对映异构体纯化或分离。在还有的其他实施方案中,本公开的化合物为(+)或(-)对映异构体。

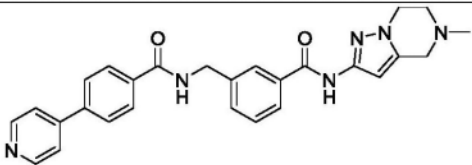
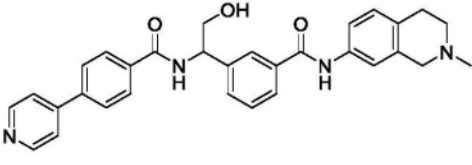
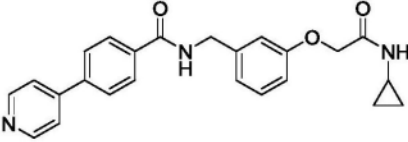
[0139] 应理解,所有异构形式都包括在本公开内,包括其混合物。如果化合物含有双键,则取代基可以为E或Z构型或者顺式或反式构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。所有互变异构形式也包括在内。在一些实施方案中,可以将顺式或反式构型指定给每个分子。在其他实施方案中,可以不将顺式或反式构型指定给分子,尽管进行了非对映异构体的化学纯化或分离。

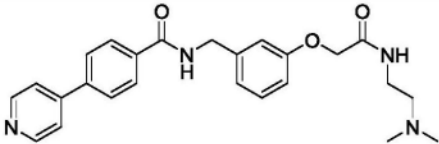
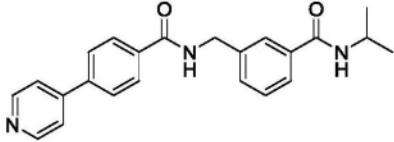
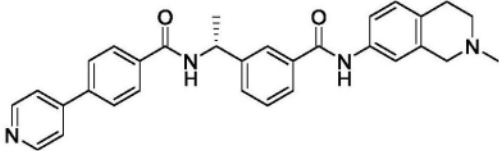
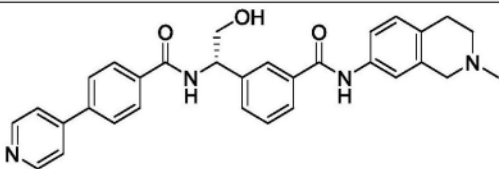
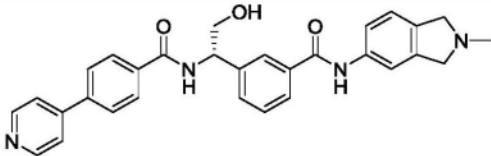
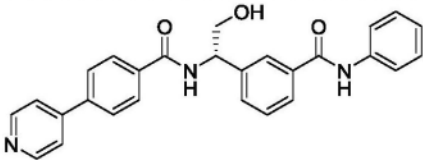
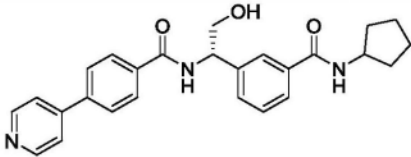
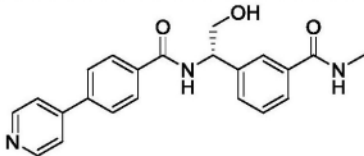
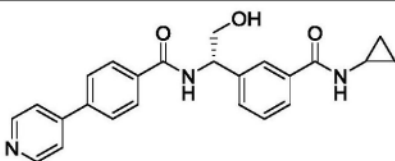
[0140] 以下是代表本发明不同方面的示例。这些示例不应被解释为限制本公开的范围。本发明范围内的替代机理途径和类似结构对于本领域技术人员是显而易见的。

[0141] 示例中的元素(elements)和行为(acts)旨在为了简化而阐明本发明,并且不一定根据任何特定的顺序或实施方案来呈现。

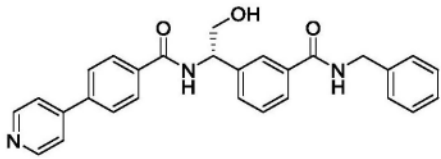
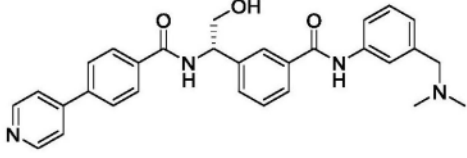
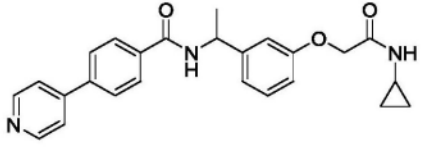
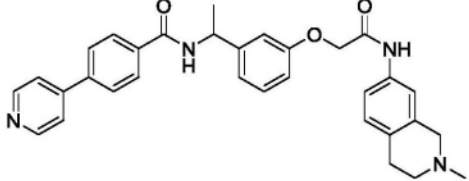
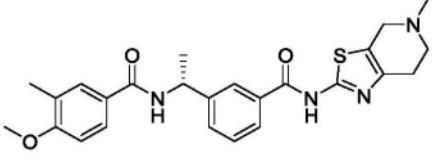
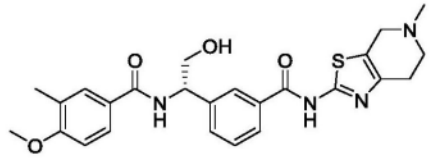
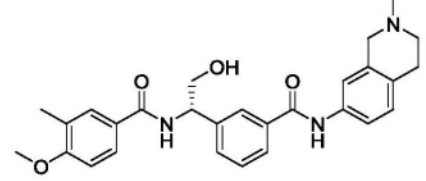
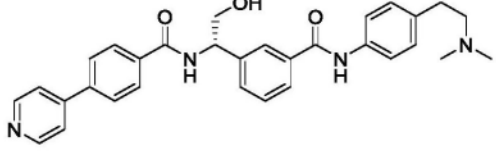
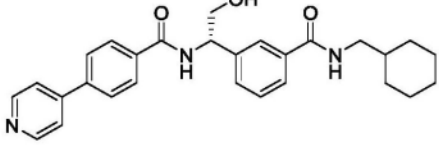
[0142] 表1、激酶抑制剂化合物的非限制性示例。

[0143]

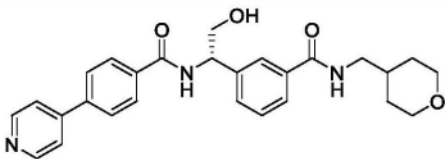
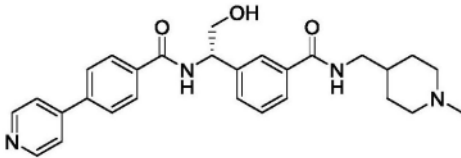
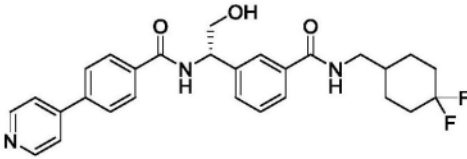
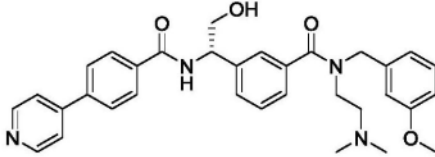
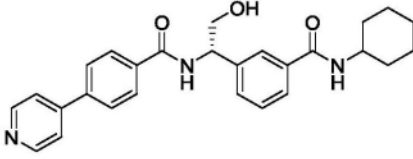
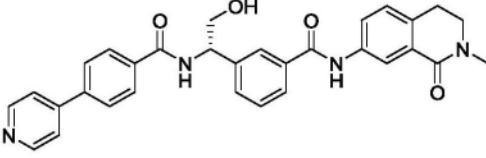
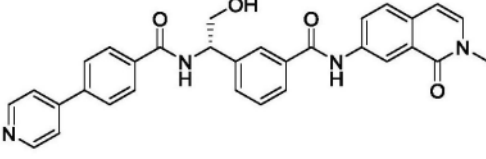
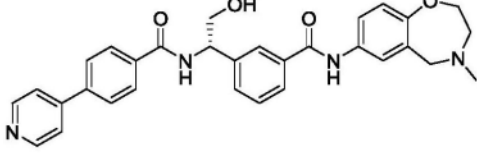
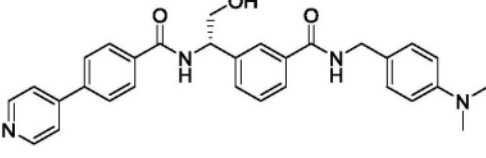
ID	结构	M+1
1		467
2		507
3		402

ID	结构	M+1
4		433
5		374
6		491
7		507
8		493
9		438
10		430
11		376
12		402

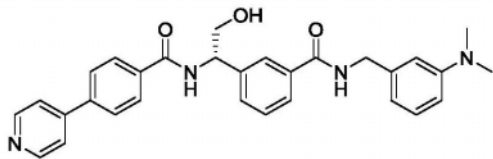
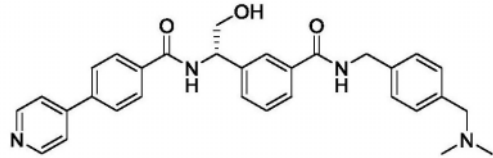
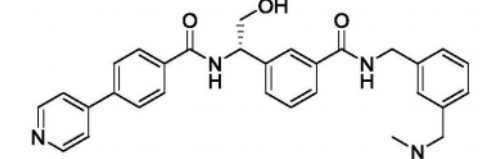
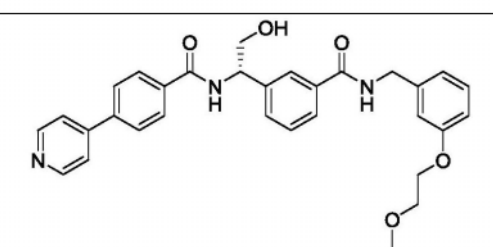
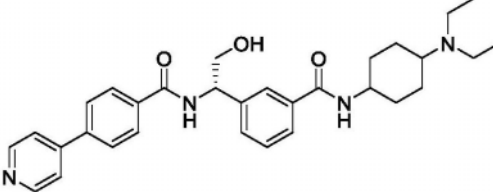
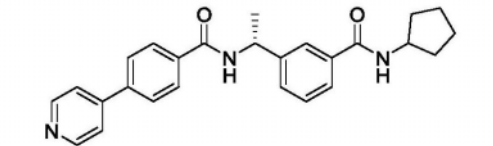
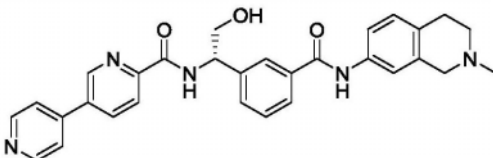
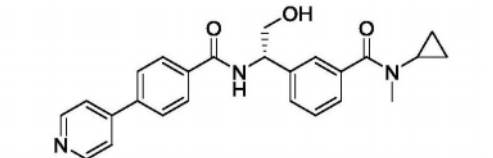
[0144]

ID	结构	M+1
13		452
14		495
15		416
16		521
17		465
18		481
19		474
20		509
21		458

[0145]

ID	结构	M+1
22		460
23		473
24		494
25		553
26		444
27		521
28		519
29		523
30		495

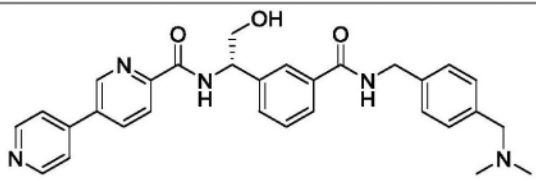
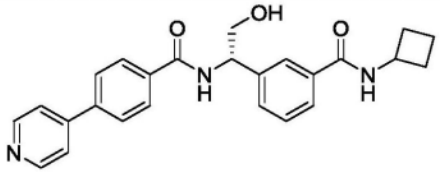
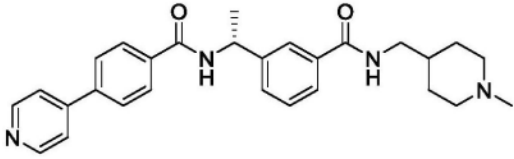
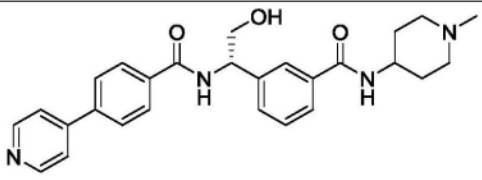
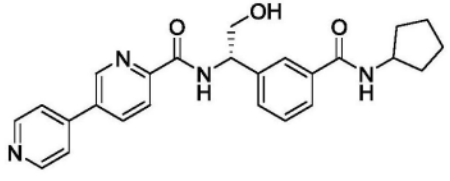
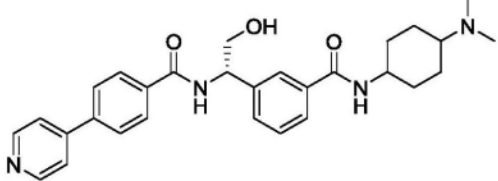
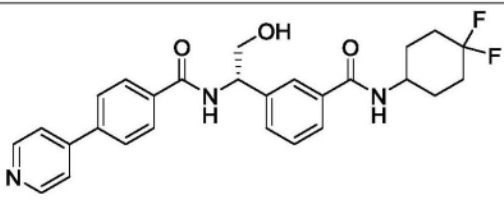
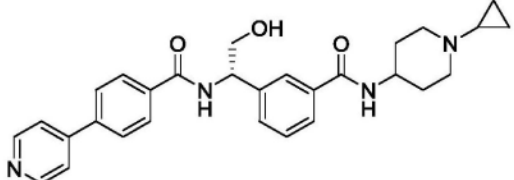
[0146]

ID	结构	M+1
31		495
32		509
33		509
34		526
35		515
36		413
37		508
38		416

[0147]

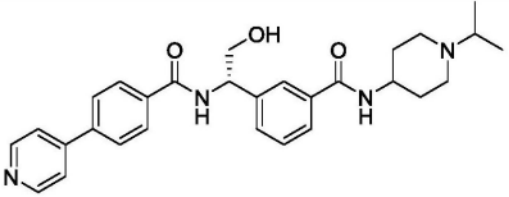
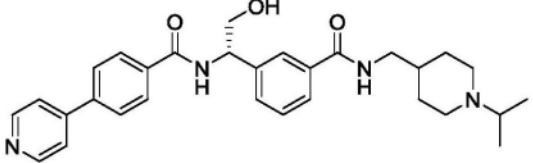
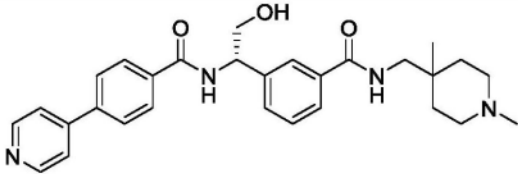
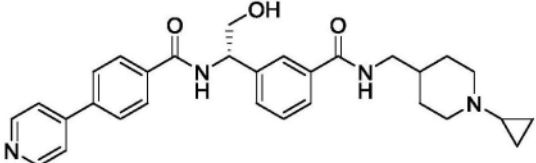
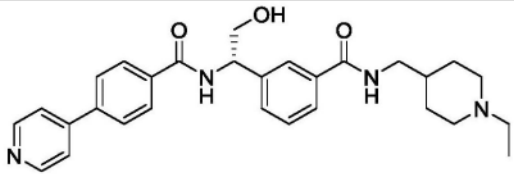
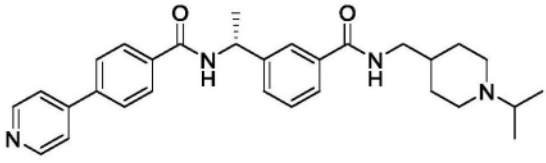
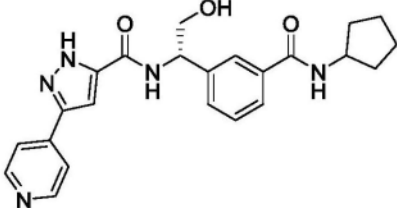
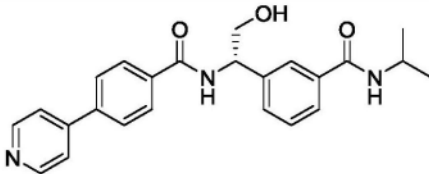
ID	结构	M+1
39		493
40		478
41		507
42		496
43		496
44		507
45		444
46		419

[0148]

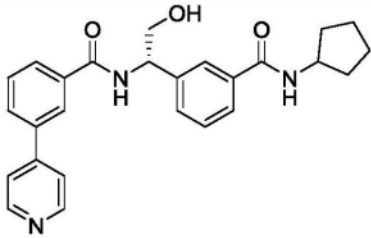
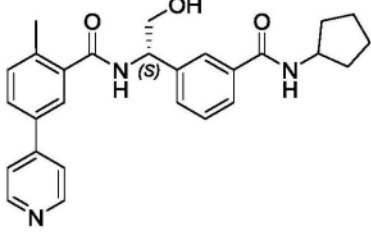
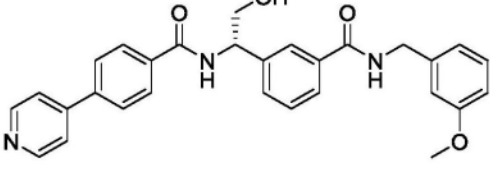
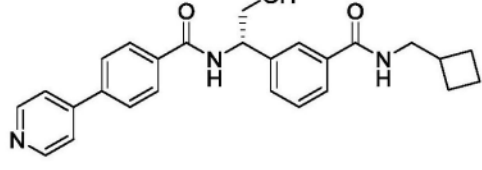
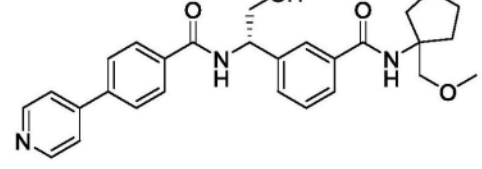
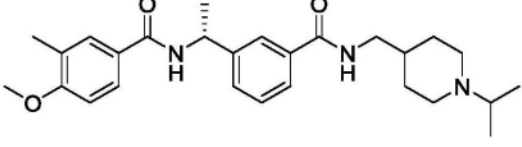
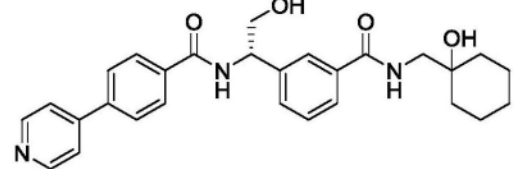
ID	结构	M+1
47		510
48		416
49		457
50		459
51		431
52		487
53		480
54		485

[0149]

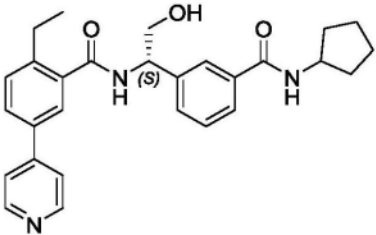
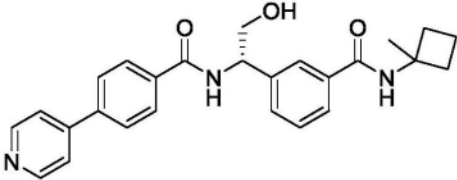
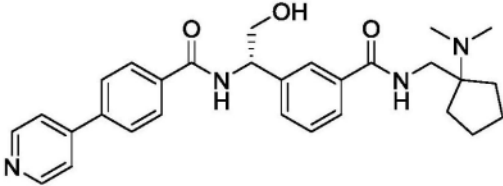
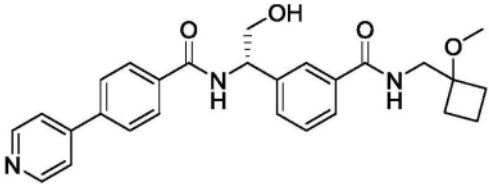
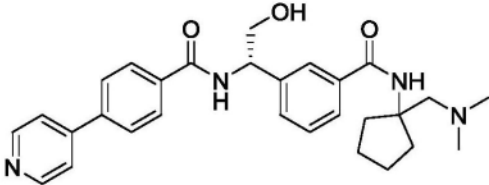
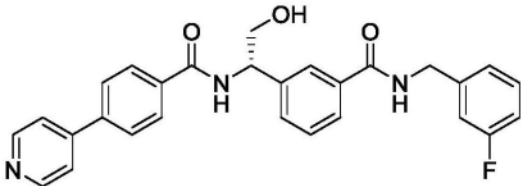
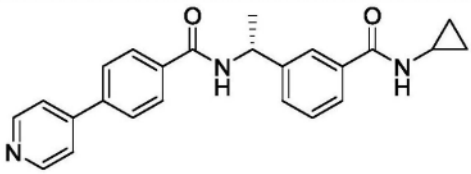
[0150]

ID	结构	M+1
55		487
56		501
57		487
58		499
59		487
60		485
61		420
62		404

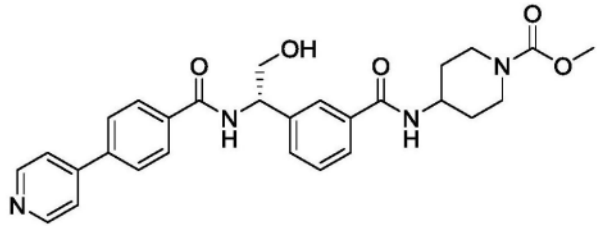
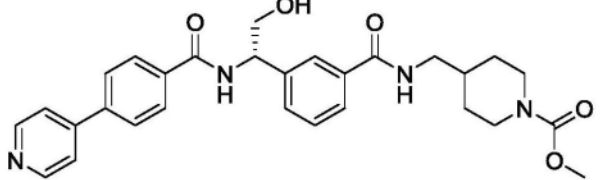
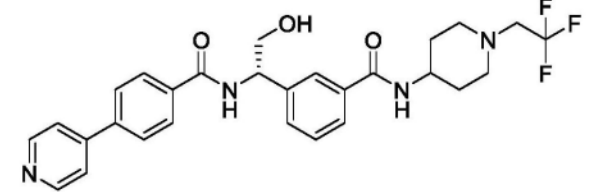
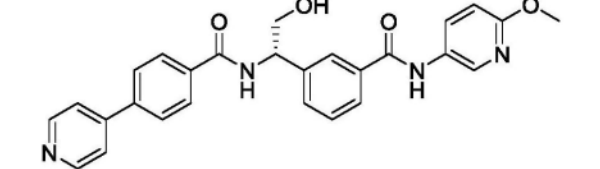
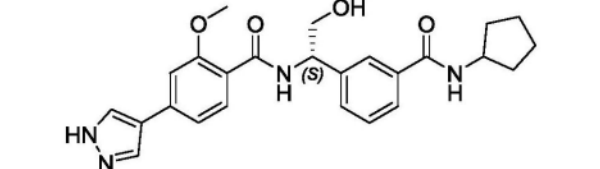
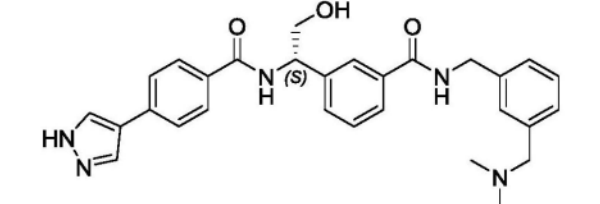
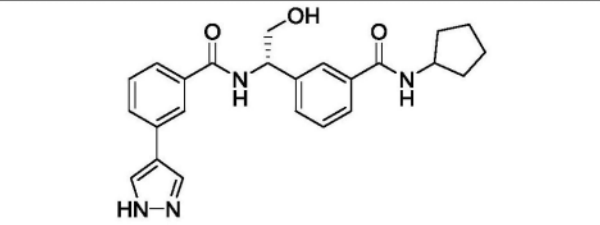
[0151]

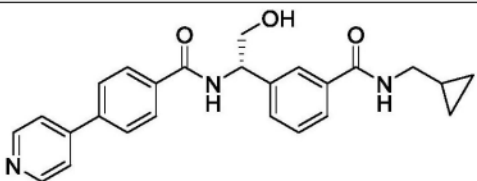
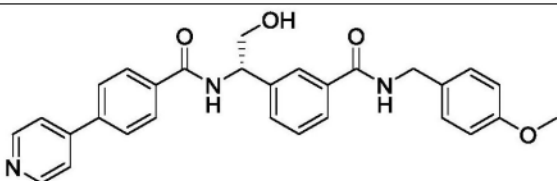
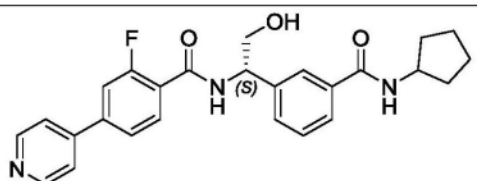
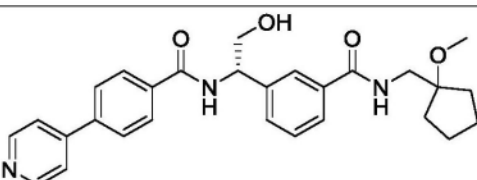
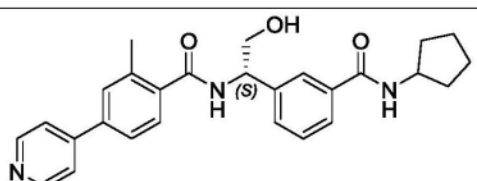
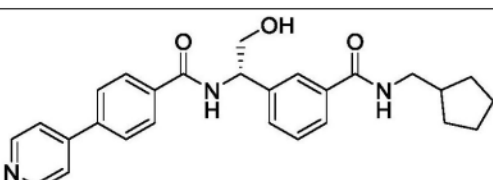
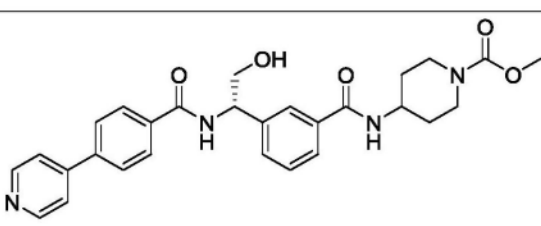
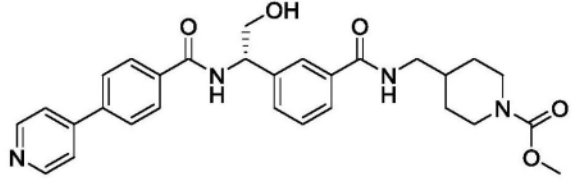
ID	结构	M+1
63		430
64		444
65		482
66		430
67		474
68		452
69		474

[0152]

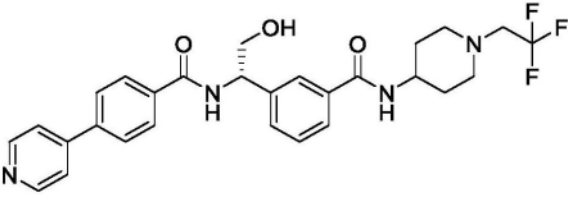
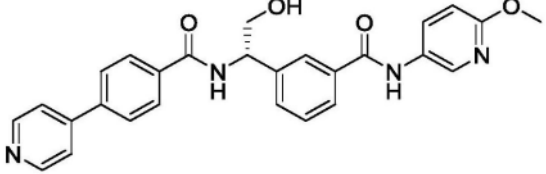
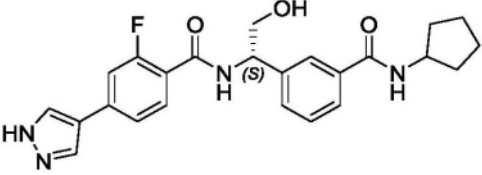
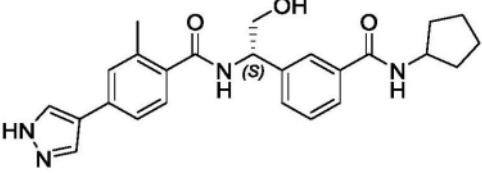
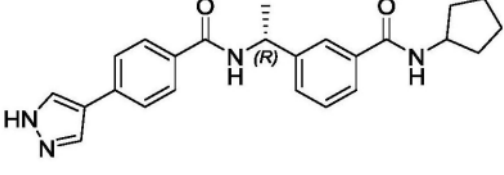
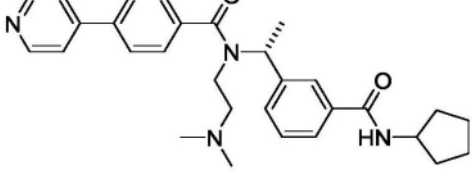
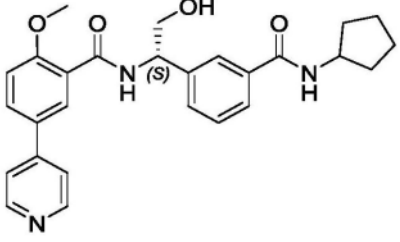
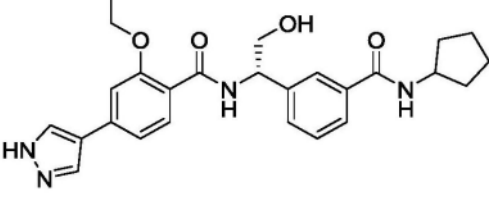
ID	结构	M+1
70		458
71		430
72		487
73		460
74		487
75		470
76		386

[0153]

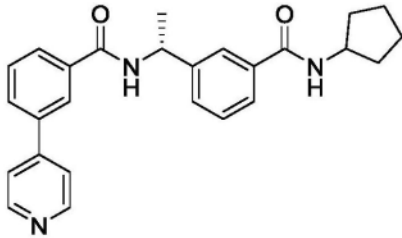
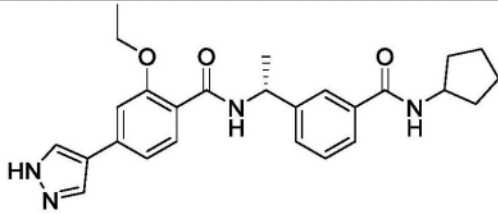
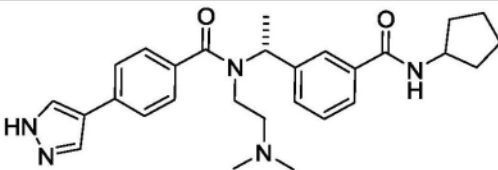
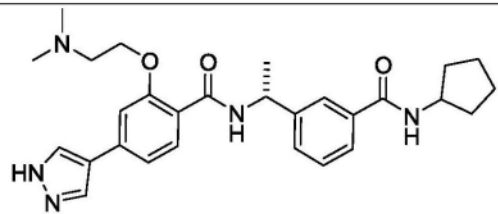
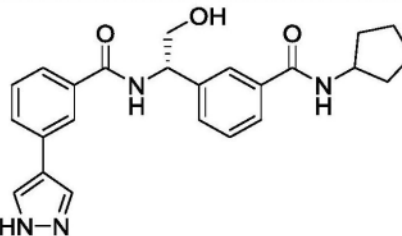
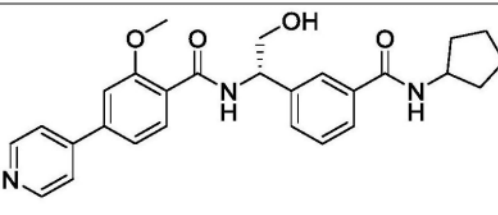
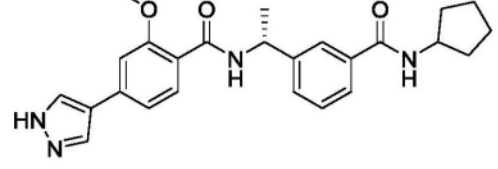
ID	结构	M+1
77		503
78		517
79		527
80		469
81		449
82		498
83		419

ID	结构	M+1
84		416
85		482
86		448
87		474
88		444
89		444
90		503
91		517

[0154]

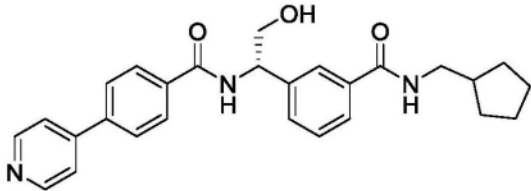
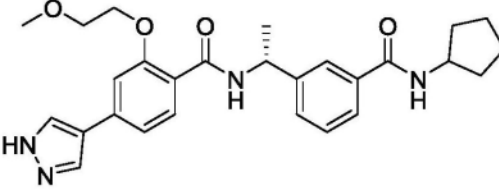
ID	结构	M+1
92		527
93		469
95		437
96		433
97		403
98		485
100		460
101		463

[0155]

ID	结构	M+1
102		414
103		447
104		474
105		490
106		419
110		460
113		433

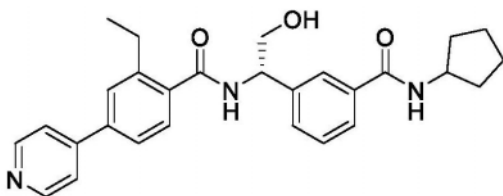
[0156]

[0157]

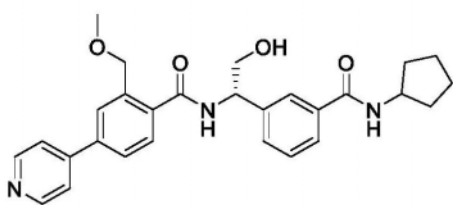
ID	结构	M+1
114		444
115		477

[0158] 除非另有说明,具有手性中心的示例化合物代表相应的R和S对映异构体的外消旋混合物,并且所有外消旋体和分离的对映异构体均在本发明的范围内。

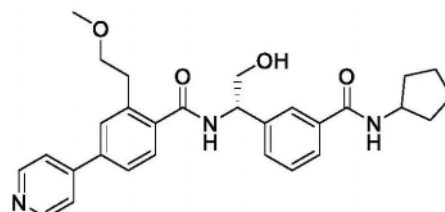
[0159] 另外的非限制性示例为:



(116)、

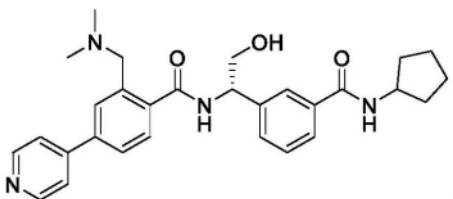


(117)、

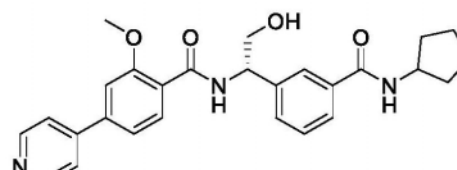


(118)、

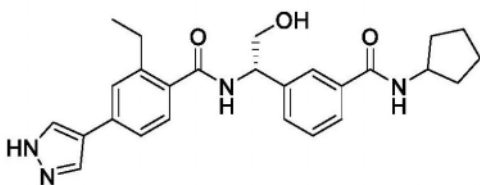
[0160]



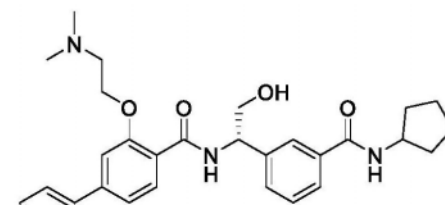
(119)、



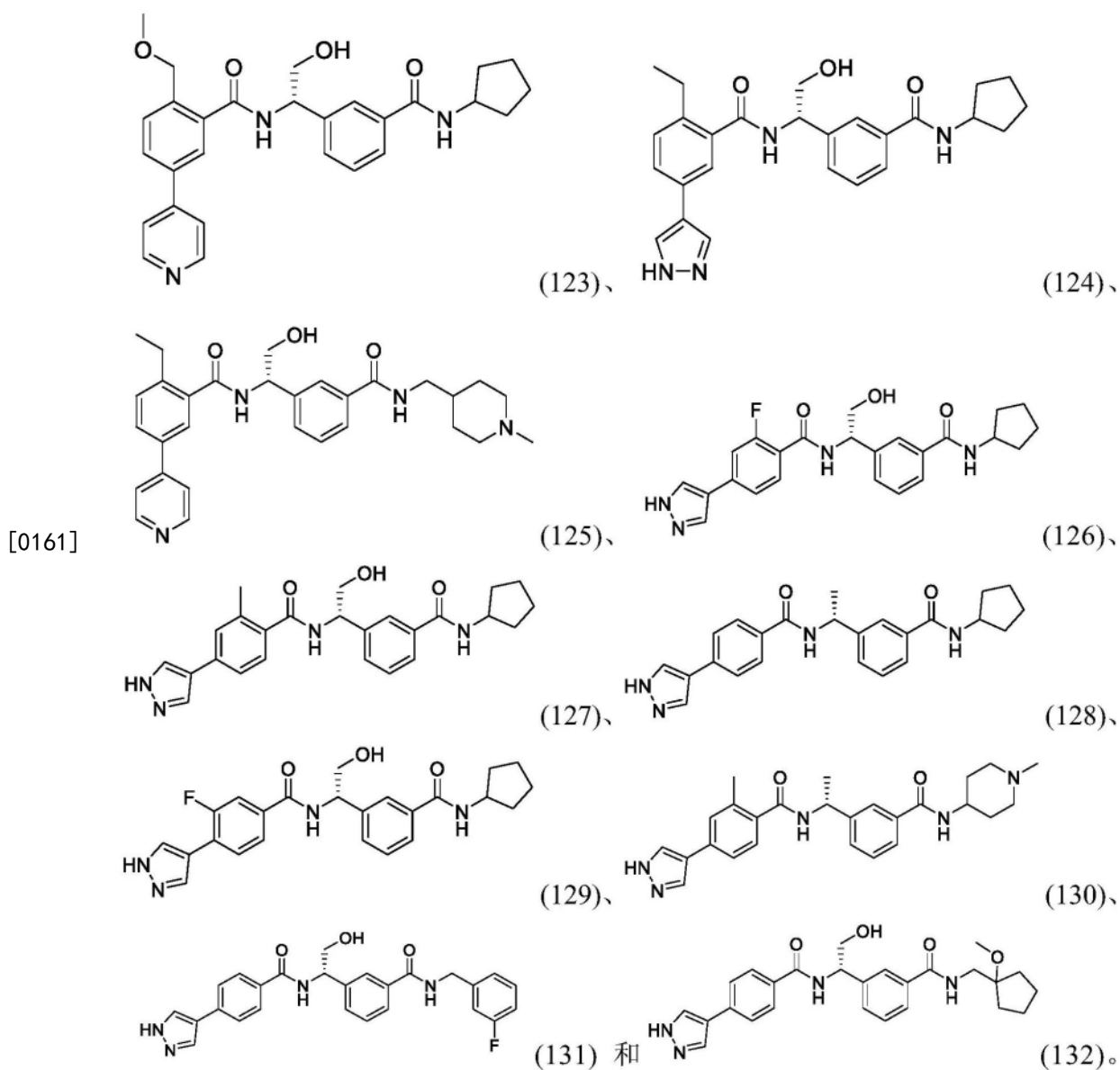
(120)、



(121)、



(122)、



[0162] 本发明化合物显示出改进的ROCK酶抑制活性,癌细胞生长和活力的抑制,和FLT3-ITD突变体选择性。此外,所述化合物显示出优异的药代动力学性质。作为参考,分析了两种先前表征过的化合物(即表2中的化合物A和B)。此外,本文公开的化合物普遍表现出比临床ROCK抑制剂Ripasudil更强的ROCK抑制,所述Ripasudil具有相对弱的活性(ROCK1 IC_{50} = 51nM和ROCK2 IC_{50} = 19nM)。

[0163] 本公开的化合物可以通过多种方法制备,包括标准化学方法。在下面给出的方案中描述了合适的合成路线。

[0164] 可以通过有机合成领域中已知的方法制备化合物,所述方法部分地通过以下合成方案和实施例阐述。在下面描述的方案中,应理解在根据一般原理或化学认为必要时,将采用敏感性基团或反应性基团的保护基。根据有机合成的标准方法操纵保护基(T.W.Greene和P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, Wiley, 纽约1999)。使用对本领域技术人员显而易见的方法,在化合物合成的方便阶段去除这些基团。选择过程以及反应条件和它们的实施顺序应当与式I化合物的制备相一致。

[0165] 本领域技术人员将确认式I化合物中是否存在立体中心。因此,本公开包括两种可

能的立体异构体(除非在合成中指定),并且不仅包括外消旋化合物,还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当期望化合物作为单个对映异构体或非对映异构体时,可以通过立体选择合成或通过拆分终产物或任何方便的中间体来获得所述化合物。可以通过本领域已知的任何合适方法影响终产物、中间体或起始材料的拆分。参见,例如,E.L.Eliel、S.H.Wilen和L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-Interscience,1994)。

[0166] 本文所描述的化合物可以由市售起始材料制备,或者使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0167] 本公开的第二方面涉及能够调节(例如,抑制)Rho相关蛋白激酶(例如,ROCK-1、ROCK2或两者)的活性的组合物。本公开还涉及这种组合物的治疗用途。

[0168] 本公开的第三方面涉及一种抑制Rho相关蛋白激酶的方法,其包括向需要其的受试者施用有效量的式I化合物。在一些实施方案中,Rho相关蛋白激酶包含ROCK1。

[0169] 本公开的第四方面涉及式I化合物和其任选地药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其用于抑制Rho相关蛋白激酶的用途。

[0170] 本公开的第五方面涉及式I化合物和其任选地药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于抑制Rho相关蛋白激酶的药物中的用途。

[0171] 在其他实施方案中,Rho相关蛋白激酶包含ROCK2。在还有的其他实施方案中,Rho相关蛋白激酶包含ROCK1和ROCK2。

[0172] 本公开的第六方面涉及一种在有需要的受试者中治疗与Rho相关蛋白激酶(例如ROCK-1、ROCK2或两者)的调节有关的疾病或改善与Rho相关蛋白激酶的调节有关的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的式I化合物。

[0173] 本公开的第七方面涉及式I化合物和其任选地药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其用于治疗或预防与Rho相关蛋白激酶调节有关的疾病的用途。

[0174] 本公开的第八方面涉及式I化合物和其任选地药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗或预防与Rho相关蛋白激酶调节有关的疾病或抑制Rho相关蛋白激酶的药物中的用途。

[0175] 与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病的非限制性示例包括动脉血栓性疾病、心血管疾病、中枢神经系统疾病、葡萄糖耐受不良、血液系统疾病、血液系统恶性肿瘤性疾病、高胰岛素血症、感染、炎性或自身免疫性疾病、胰岛素抵抗、代谢综合征、肿瘤性疾病、神经变性疾病、神经发育障碍、眼部疾病、骨质疏松症、增生性疾病或病症如癌症、肺动脉高压(PAH)、2型糖尿病、血管平滑肌功能障碍等。

[0176] 与Rho相关蛋白激酶的调节有关的病症的非限制性示例包括促进骨形成和调节眼压等。

[0177] 如本文所使用,术语“癌症”是指受试者体内异常或不受调节的细胞生长。癌症的非限制性示例包括变形虫样癌细胞、以变形虫样迁移为特征的癌症、乳腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胃癌(包括rhoA突变的胃癌)、肝细胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、周围性T细胞淋巴瘤(PTCL)、前列腺癌、肾癌、T细胞淋巴瘤等。胃癌包含rhoA突变的胃癌。白血病的非限制性示例包括急性髓细胞性白血病和急性成淋巴细胞性

白血病等。T细胞淋巴瘤的非限制性示例包括血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤和外周T细胞淋巴瘤等。在一些实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:胃癌、胰腺癌、黑色素瘤、变形虫样癌细胞(以变形虫样迁移为特征的癌症)及其组合。在一些实施方式中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病为rhoA突变的胃癌。

[0178] 肿瘤性疾病的非限制性示例包括星形细胞瘤、肾腺癌、肺腺癌、膀胱癌、母细胞瘤、脑癌、乳腺癌、癌(carcinoma)、腹膜癌、宫颈癌、胆管癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌(endometrial cancer)、子宫内膜癌(endometrial carcinoma)、食道癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肝癌(hepatic carcinoma)、肝细胞癌、肝癌(hepatoma)、肾癌、白血病、肝癌(liver cancer)、淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、垂体癌、前列腺癌、唾液腺癌、肉瘤、小细胞肺癌、软组织肉瘤、肾鳞癌、肺鳞癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌等。

[0179] 眼部疾病的非限制性示例包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、脉络膜新血管形成(CNV)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、青光眼、虹膜新血管形成、高眼压、早产儿视网膜病变(ROP)和葡萄膜炎等。青光眼的非限制性示例包括急性闭角型青光眼、先天性青光眼、新血管性青光眼、正常张力性青光眼、色素性青光眼、原发性开角型青光眼和继发性青光眼等。在一些实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病为青光眼。在一些实施方案中,治疗调节眼内压。在一些实施方案中,眼部疾病具有血管生成组分,并且方法进一步包括向受试者施用血管生成抑制剂。在某些实施方式中,眼部疾病选自:年龄相关性黄斑变性(AMD)、脉络膜新血管形成(CNV)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、虹膜新生血管形成、葡萄膜炎、新血管性青光眼、早产儿视网膜病变(ROP)及其组合。

[0180] 如本文所使用,术语“神经系统疾病”是指神经系统(例如,脑和脊髓)的疾病。神经系统疾病或神经变性疾病的非限制性示例包括阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、注意力缺陷障碍(ADD)、癫痫、原发性震颤、亨廷顿病、多发性硬化症、帕金森病、脊髓性肌萎缩症、组织损伤引起的中枢神经系统创伤、氧化应激诱导的神经元或轴突变性等。

[0181] 神经发育障碍的非限制性示例包括雷特综合征、C型尼曼匹克病等。

[0182] 在一些实施方案中,中枢神经系统疾病包括神经元变性,脊髓损伤或两者。在另一个方面,中枢神经系统疾病为亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)或多发性硬化症。

[0183] 如本文所使用,术语“炎症”是指宿主对初始损伤或感染的反应。炎症症状的非限制性示例包括发热、功能丧失、疼痛、发红、肿胀等。炎症原因的非限制性示例包括促炎细胞因子如IL-1 β 的上调、FOXp3转录因子的表达增加等。

[0184] 如本文所使用,术语“自身免疫性疾病”是指宿主自身的免疫系统对宿主体内天然存在的组织和物质产生反应的疾病。

[0185] 炎性或自身免疫性疾病的非限制性示例包括动脉硬化、类风湿性关节炎、脊椎性关节炎、银屑病性关节炎、哮喘、特应性皮炎、心血管炎症、克罗恩病、湿疹、纤维化疾病、移植物抗宿主病(GVHD)、炎性肠病、多发性硬化症、银屑病、肾炎、系统性红斑狼疮(SLE)、1型糖尿病、移植排异等。纤维化疾病的非限制性示例包括肝纤维化、肺纤维化、皮肤纤维化、心脏纤维化、肾纤维化等。肺纤维化的非限制性示例包括特发性肺纤维化。在一些实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病选自:GVHD、纤维化疾病及其组合。在一些实施方

式中,纤维化疾病为肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化或其组合。在一些实施方式中,肺纤维化为特发性肺纤维化。

[0186] 在一些实施方案中,与Rho相关蛋白激酶的调节有关的疾病为由外来病原体(例如,细菌、真菌或病毒等)的入侵引起的感染(例如,传染性疾病或病症)。在一些实施方式中,细菌感染是由大肠杆菌(E.coli)引起的。

[0187] 如本文所使用,术语“代谢障碍”或“代谢疾病”是指受试者存储能量的方式中的异常。代谢障碍的非限制性示例包括代谢综合征、糖尿病、肥胖症、高血压和心力衰竭等。

[0188] 血液系统疾病主要影响血液,血液系统疾病的非限制性示例包括贫血、淋巴瘤、白血病等。

[0189] 心血管疾病、病症或病状或血管平滑肌功能障碍影响受试者的心脏和血管。非限制性示例包括动脉粥样硬化、心脏肥大、心血管应激、脑缺血、脑血管痉挛、慢性缺血、勃起功能障碍、心力衰竭、高血压、梗塞-再灌注损伤、高眼压、压力负荷过度、周围动脉疾病、再狭窄等。

[0190] 在一些实施方式中,所述疾病选自:眼部疾病、胃癌、胰腺癌、黑素瘤、移植物抗宿主病、肝纤维化、骨髓纤维化(MF)、骨髓纤维化骨髓样化生(MMM)、慢性特发性骨髓纤维化(UIMF)、以FLT3受体酪氨酸激酶活性失调为特征的血液系统恶性肿瘤性疾病及其组合。

[0191] 在某些实施方式中,所述疾病与Rho激酶信号传导通路的上调有关。

[0192] 在一个实施方案中,动脉血栓性疾病为血小板聚集、白细胞聚集或两者。

[0193] 在一些实施方案中,以有效量施用式I化合物以在受试者中治疗疾病或病症,预防疾病或病症,或预防其发展。

[0194] 可以经由用于治疗剂的任何施用方式完成式I化合物的施用。方式的非限制性示例包括全身或局部施用,如口服、鼻腔、肠胃外、透皮、皮下、阴道、口腔、直肠或局部施用方式。

[0195] 根据期望的施用方式,本公开的组合物可以为固体、半固体或液体剂型,例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酏剂、酹剂、乳剂、糖浆、粉末剂、液体剂、混悬剂等,有时为单位剂量并与常规药物实践一致。同样,它们还可以以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌肉形式施用,所有这些都使用药学领域技术人员熟知的形式。

[0196] 示例性的药物组合物为片剂和明胶胶囊,其包含本公开的化合物和药学上可接受的载体,如a) 稀释剂,例如纯化水、甘油三酯油、如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、向日葵油、红花油、鱼油、如EPA或DHA或它们的酯或甘油三酯或其混合物、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂如果需要,还有c) 粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然的和合成的树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮;d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;e) 吸附剂、着色剂、调味剂和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,如吐温80、Labrasol、HPMC、DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g) 增强化合物吸收的

试剂,如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0197] 可以例如通过溶解、分散等制备液体组合物(特别是可注射的液体组合物)。例如,将本公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂(例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中或与药学上可接受的溶剂混合,从而形成可注射的等渗溶液或混悬液。可以使用蛋白质如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白质以溶解本公开的化合物。

[0198] 本公开的化合物也可以被配制成栓剂,其可以由脂肪乳剂或混悬剂制备;使用聚亚烷基二醇如丙二醇作为载体。

[0199] 还可以以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用本公开的化合物。脂质体可以由多种磷脂形成,所述磷脂包括胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,如美国专利号No.5,262,564中所描述,脂质组分的膜与药物的水溶液水合以形成包封药物的脂质层。

[0200] 还可以通过使用单克隆抗体作为单独载体来递送本公开的化合物,本公开的化合物与所述单克隆抗体偶联。本公开的化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可以包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚(polyhydroxyethylaspanamidephenol)或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸(polyethyleneoxidepolylysine)。此外,本公开的化合物可以与一类可用于实现药物控制释放的可生物降解聚合物偶联,例如聚乳酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。在一个实施方案中,本公开的化合物不与聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[0201] 肠胃外可注射施用通常用于皮下、肌肉内或静脉内注射和输注。注射剂可以以常规形式制备,所述常规形式为液体溶液或混悬液或适合于在注射前溶解在液体中的固体形式。

[0202] 本公开的另一个方面涉及一种药物组合物,其包含本公开的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0203] 可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法制备组合物,并且本发明药物组合物可以含有以重量或体积计约0.1%至约99%,约5%至约90%,或约1%至约20%的本公开的化合物。

[0204] 根据多种因素选择使用本公开的化合物的给药方案,所述因素包括患者的类型、种族、年龄、体重、性别和医疗状况,待治疗的病症的严重程度,施用途径,患者的肾功能或肝功能,和所采用的具体的本公开化合物。本领域普通医师或兽医可以容易地确定和规定预防、对抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0205] 当用于指定的作用时,本公开的化合物的有效剂量范围为治疗病症所需的约0.5mg至约5000mg的本公开的化合物。用于体内或体外使用的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的本公开的化合物,或者,为剂量列表中的一个量至另一个量的范围。在一个实施方案中,所述组合物为可以刻痕的片剂的形式。

[0206] 不希望受到任何特定理论的束缚,本公开的化合物可以抑制Rho相关蛋白激酶如ROCK-1和ROCK-2。

[0207] 实施例

[0208] 通过以下实施例和合成实施例进一步阐明本公开,所述实施例和合成实施例不应解释为将本公开的范围或精神限定于本文所描述的具体程序。应理解,提供实施例以阐明某些实施方案,并且因此不旨在限制本公开的范围。应进一步理解,在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,本领域技术人员可以求解出他们可以想到的各种其他实施方案,修改及其等同方案。

[0209] 实施例1、化合物ID#1的合成

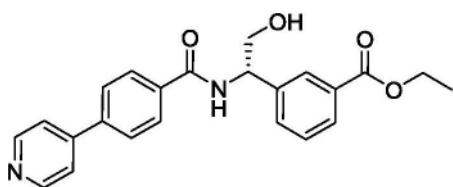
[0210]



Chemical structure of compound 10: A molecule consisting of a 4-pyridyl group connected to a benzene ring, which is linked via an amide bond to a methylene group, which is further linked via another amide bond to a benzimidazole ring system.

ID#1

[0222]

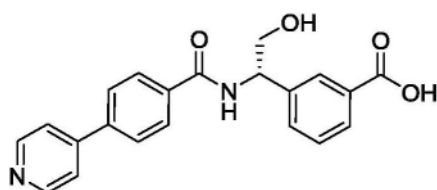


2A

[0223] 向4-(吡啶-4-基)苯甲酸(50mg, 0.25mmol)和3-((1S)-1-氨基-2-羟乙基)苯甲酸甲酯HCl盐(75mg, 0.3mmol)的DMF溶液中加入二异丙基乙胺(DIEA, 0.13mL, 0.75mmol)和HATU(123mg, 0.32mmol)。将反应在室温搅拌2小时,并用水稀释。将混合物浓缩,并通过C-18柱色谱法纯化,以获得2A(68mg)。

[0224] 第2步

[0225]



2B

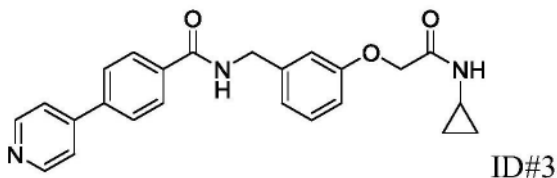
[0226] 向1A(68mg, 0.17mmol)的THF溶液中加入LiOH溶液(1M, 0.85mL)。将反应在室温搅拌过夜,并用HCl溶液中和。将混合物浓缩,并通过C-18柱色谱法纯化,以获得2B(40mg)。

[0227] 第3步

[0228] 向2B(5mg, 0.014mmol)和环戊胺(3mg, 0.035mmol)的DMF溶液中加入二异丙基乙胺(DIEA, 5μL, 0.028mmol)和HATU(7mg, 0.018mmol)。将反应在室温搅拌2小时,并用水稀释。将混合物浓缩,并通过C-18柱色谱法纯化,以获得ID#10(5mg)。

[0229] 实施例3、化合物ID#3的合成

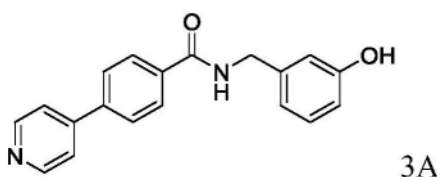
[0230]



ID#3

[0231] 第1步

[0232]

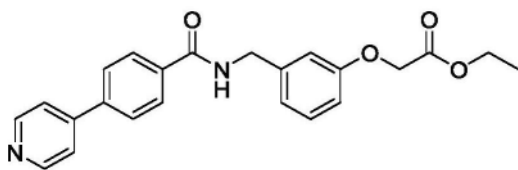


3A

[0233] 向4-(吡啶-4-基)苯甲酸(50mg, 0.25mmol)和3-(氨基甲基)苯酚(37mg, 0.3mmol)的DMF溶液中加入二异丙基乙胺(DIEA, 0.13mL, 0.75mmol)和HATU(123mg, 0.32mmol)。将反应在室温搅拌2小时,并用水稀释。将混合物浓缩,并通过C-18柱色谱法纯化,以获得3A(62mg)。

[0234] 第2步

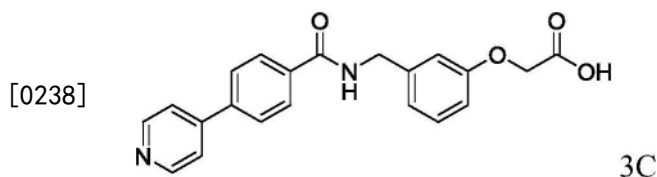
[0235]



3B

[0236] 向3A (62mg, 0.20mmol) 和氯乙酸乙酯 (25mg, 0.20mmol) 的乙腈混合物中加入碳酸钾 (33mg, 0.24mmol)。将反应加热至55℃, 搅拌过夜, 过滤并浓缩。将残余物通过C-18柱色谱法纯化, 以获得3B (55mg)。

[0237] 第3步



[0239] 向3B (55mg, 0.14mmol) 的THF溶液中加入LiOH溶液 (1M, 0.7mL)。将反应在室温搅拌过夜, 并用HCl溶液中和。将混合物浓缩, 并通过C-18柱色谱法纯化, 以获得3C (50mg)。

[0240] 第4步

[0241] 向3C (10mg, 0.028mmol) 和环丙胺 (5mg, 0.084mmol) 的DMF溶液中加入HATU (13mg, 0.034mmol)。将反应在室温搅拌2小时, 并用水稀释。将混合物浓缩, 并通过C-18柱色谱法纯化, 以获得ID#3 (10mg)。

[0242] 实施例4-ROCK1和ROCK2激酶抑制试验

[0243] 以下试验方案用于测量肽底物 (FAM-KKLRRTLSVA-OH, 其中FAM为羧基荧光素) 的磷酸化。通过毛细管电泳, 肽的纯度>98%。肽被蛋白激酶ROCK1或ROCK2磷酸化。将ROCK1或ROCK2酶、底物和辅因子 (ATP和 Mg^{2+}) 合并在微量滴定板的孔中, 并在存在或不存在抑制剂化合物的情况下在25℃孵育3小时。在孵育结束时, 通过加入含有EDTA的缓冲液将反应淬灭。使用Caliper Life Sciences (Hopkinton, 马萨诸塞州) 的基于微流体的LABCHIP® 3000Drug Discovery System, 将底物和产物通过电泳分离和定量。

[0244] 试验混合物的组分为:

[0245] 100mM HEPES, pH 7.5

[0246] 0.1% BSA

[0247] 0.01% Triton X-100

[0248] 1mM DTT

[0249] 10mM $MgCl_2$

[0250] 10 μ M原钒酸钠

[0251] 10 μ M β -磷酸甘油

[0252] 5 μ M ATP (对于ROCK1) 或7 μ M ATP (对于ROCK2)

[0253] 1% DMSO (来自化合物)

[0254] 1.25 μ M FAM-KKLRRTLSVA-OH

[0255] 3nM ROCK1或2.5nM ROCK2酶

[0256] 使用LABCHIP® 3000毛细管电泳仪, 将每个样品中存在的底物和产物肽通过电泳分离。当底物和产物肽分离时, 观察到两个荧光峰。底物和产物峰的相对荧光强度的变化是反映酶活性的测量参数。使用HTS Well Analyzer软件 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, 马萨诸塞州) 分析毛细管电泳图 (RDA采集文件)。将每个样品的激酶活性确定为产物与总和比 (the product to sum ratio, PSR): $P/(S+P)$, 其中P为产物肽的峰高度, S为底物肽的峰高度。对于每种化合物, 在各浓度 (以3X稀释间隔隔开的化合物的12个浓度) 测

量酶活性。将阴性对照样品(在不存在抑制剂时的0%-抑制)和阳性对照样品(在存在20mM EDTA时的100%-抑制)重复收集(assembly)四次,并用于计算每种化合物在每种浓度的%-抑制值。使用以下等式确定百分比抑制(Pinh):

$$[0257] \quad \text{Pinh} = (\text{PSR0\%} - \text{PSRinh}) / (\text{PSR0\%} - \text{PSR100\%}) * 100$$

[0258] 其中PSRinh为在存在抑制剂时的产物与总和比,PSR0%为在不存在抑制剂时的平均产物与总和比,PSR100%为100%-抑制对照样品中的平均产物与总和比。使用XLfit 4软件(IBDS),通过4-参数S形剂量-应答模式通过拟合抑制曲线(Pinh相比于抑制剂浓度)来确定抑制剂的IC₅₀值。

[0259] 该试验可以用于测试表2中被鉴定的每种示例性化合物的活性。预期这些化合物中的每一种都将显示抑制蛋白激酶ROCK1和/或ROCK2。

[0260] 实施例5、细胞活力试验

[0261] 使用在不同时间点存在不同浓度的上面所列化合物时的细胞活力以评估细胞毒性和化合物对细胞增殖的作用。表2总结了本发明的化合物在K562或MV411细胞系中的IC₅₀(或百分比活性)数据。

[0262] 细胞活力试验-通过Promega (Madison, WI)的CELLTITER-GIO®细胞活力试验测量细胞活力。CELLTITER-GIO®发光细胞活力试验是一种均质方法,所述方法基于定量存在的ATP来确定培养物中存活细胞的数量,所述存在的ATP标志着代谢活性细胞的存在。在处理,将CELLTITER-GIO®加入到处理孔中并在37℃孵育。使用Molecular Devices Spectramax酶标仪测量发光值。

[0263] 实验设计

[0264] 单个试剂研究-使细胞生长至70%融合,胰蛋白酶消化,计数,并以 2.5×10^3 - 5×10^3 细胞/孔的终浓度接种于96孔平底板中(第0天)。使细胞在生长介质中孵育24小时。在第1天开始用测试试剂或标准试剂处理,并持续72小时。在第72小时时间点,去除含有介质的处理。如上面所描述通过CELLTITER-GIO®细胞活力试验定量活细胞数。使用这些研究的结果以计算每种化合物的IC₅₀值(抑制对照的50%细胞生长的药物浓度)。

[0265] 数据收集-对于单个试剂和组合研究,收集每个实验的数据,并使用以下计算将其表示为细胞生长%:

$$[0266] \quad \text{细胞生长\%} = (f_{\text{测试}} / f_{\text{载体}}) \times 100$$

[0267] 其中 $f_{\text{测试}}$ 为测试的样品的发光, $f_{\text{载体}}$ 为药物溶解在其中的载体的发光。使用Prism 6软件(GraphPad)使用以下等式来生成剂量应答图和IC₅₀值:

$$[0268] \quad Y = (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) \cdot \text{斜率})})$$

[0269] 其中X为浓度的对数,Y为应答。Y从底部(Bottom)开始以S形状延伸至顶部(Top)。

[0270] 实施例6、ROCK1和ROCK2激酶抑制和细胞活力试验结果

[0271] 通常,激酶调节许多重要的细胞活动,包括细胞生长、信号传导、代谢等。不同的激酶具有不同的功能和通路。ROCK1和ROCK2的选择性抑制避免了可能引起不期望的副作用(如毒性)的脱靶活性。

[0272] 按照实施例5和6中概述的方案,用表1中的化合物测试ROCK1和ROCK2激酶抑制和

癌细胞活力。如表2所示,所述化合物显示出对ROCK1和ROCK2激酶和癌细胞的生长的抑制。

[0273] 实验还评价了化合物抑制在Flt3基因中携带突变的癌细胞生长的选择性。MV411细胞系表达Flt3的突变等位基因,具有基因的内部串联重复(ITD)。参见Quentmeier等人,“FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines,”Leukemia17(1),2003,120-124。K562为一种慢性髓性白血病细胞系,其不表达FLT3蛋白。参见Grafone等人,“Monitoring of FLT3 Phosphorylation Status and Its Response to Drugs By Flow Cytometry in AML Blast Cells,”Hematol Oncol.26(3),2008,159-166。通过表2中更高的K562/MV411比例来确定表现出FLT3-ITD⁺选择性的化合物。

[0274] 在急性髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性期慢性粒细胞白血病(CML)(CML-CP)、原始细胞危象(blast crisis)的CML病例(CML-BC)、慢性淋巴性白血病(CLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、多发性骨髓瘤(MM)病例和骨髓浸润的非霍奇金淋巴瘤(NHL)中,通过聚合酶链反应(PCR)检测到FLT3/ITD基因突变。患有ITD-FLT3⁺急性髓性白血病(AML)的患者预后极差。

[0275] 令人惊讶地,许多化合物显示对MV11细胞的功效高于K562细胞,提示这些化合物可以用于有效治疗FLT3-ITD⁺癌症,包括ITD-FLT3⁺AML。

[0276] 表2、ROCK1和ROCK2激酶抑制和细胞活力

化合物 ID	ROCK1 IC ₅₀	ROCK2 IC ₅₀	K562*	MV411*	FLT3-ITD ⁺ 选择性
	(nM)	(nM)	(μM)	(μM)	(K562/MV411)
1	11.6	6.0	>100	8.9	>11

[0278]

化合物 ID	ROCK1 IC ₅₀ (nM)	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	K562* (μM)	MV411* (μM)	FLT3-ITD ⁺ 选择性 (K562/MV411)
2	2.8	2.8			
3	38.8	14.2	>100	2.4	>42
4	56.1	18.9			
5	21.7	6.7	>100	1.5	>68
6		1.2	8.0	0.2	40
7		1.5	20.4	0.06	333
8		1.3			
9		1.7	35	0.8	47
10	4.8	0.87	17	0.17	100
11		2.7	>100	12.3	>8
12		1.8	>100	0.54	>187
13		1.7	27	3.0	9
14		1.6	48	0.09	532
15		9	>100	4.0	>25
16		3.6	30	1.5	20
17		22.5	>100	13.5	>7
18		19.6	>100	15.9	>6
19			44	13.2	3
20		1.2	16	0.01	1585
21	3.1	1.0	39	2.1	19
22		0.57	>100	3.8	>27
23		0.3	56	0.09	632
24	2.2	1.2	28	1.5	19
25				18.9	
26	3.7	1.5	48	7.4	6
27		0.39	25	4.4	6
28	1.6	1.1	>100	2.4	>42
29				65.1	
30	2.9	1.5			
31	2.1	1.0			
32	1.4	0.9	37	0.06	619
33		0.38			
34		0.69			
35	1.6	1.2			
36		1.2			
37		3.0		1.7	

[0279]

化合物 ID	ROCK1 IC ₅₀ (nM)	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	K562* (μM)	MV411* (μM)	FLT3-ITD ⁺ 选择性 (K562/MV411)
38		56		20	
39		0.3	9.4	0.01	940
40		0.41		3.4	
41		6.53			
42		72.6			
43		9.3			
44		240			
45		257			
46		1.88	11	0.09	122
47		0.54	36	0.10	360
48		1.01	>100	0.44	>230
49		0.30	>100	0.02	>5050
50		0.33	>100	0.10	>1010
51		4.38	>100	1.45	>70
52		0.61	>100	0.12	>842
53		0.66	>100	0.22	>459
54		0.54	>100	0.07	>1443
55		0.47	>100	0.12	>842
56		0.31	>100	0.09	>1122
57		0.63	>100	0.09	>1122
58		0.44	>100	0.04	>2525
59		0.46	>100	0.28	>361
60		0.53	>100	0.04	>2525
61		2.12	>100	2.5	>40
62		2.85	65	1.03	63
63	14	4.1	>100	0.14	>721
64	16.8	5.2	>100	1.49	>68
65		0.6	28	0.07	393
66		0.6	36	0.13	279
67		9.1	41	2.67	15
68		104			
69		0.7	52	0.15	350
70	3.84	0.9	85	0.31	275
71		9.0	34	0.91	37
72		0.5	89	0.10	891
73		0.6	27	0.08	337

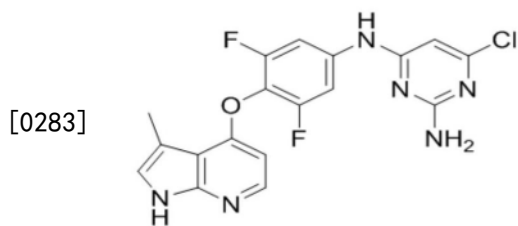
[0280]

化合物 ID	ROCK1 IC ₅₀ (nM)	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	K562* (μM)	MV411* (μM)	FLT3-ITD ⁺ 选择性 (K562/MV411)
74		27.1	74	9.12	8
75		0.5	33	0.16	207
76	2.4	1.2	58	0.48	120
77	2.1	0.94	>100	0.02	>5000
78	1.7	0.57	>100	0.03	>3333
79	1.9	0.68	>100	0.03	>3333
80	1.7	0.51	85	0.09	935
81	3.2	0.88	>100	0.12	833
82	2.0	0.65	>100	0.61	166
83		20	>100	3.6	>28
84		1.2	33	0.27	123
85		0.6	33	0.09	368
86		2.7	>100	1.7	>58
87		0.8	23	0.27	85
88		7.5	>100	8.5	>12
89		0.72	66	0.28	236
90		0.64	>100	0.02	>5050
91		0.57	>100	0.03	>4040
92		0.68	>100	0.03	>3061
93		0.51	85	0.09	935
94		0.65	>100	0.61	166
95		2.34	76	0.89	86
96		53.1	101	0.71	142
97		0.74	17	0.11	154
98		0.23			
101		0.25	15	0.08	194
103	1.51	0.52	8	0.14	59
106		20			
110		2.5	>100	0.41	246
115	3.91	1.02	45	0.24	188
化合物 A**	3.3	2.8	0.8	0.7	1
化合物 B***	9.9	8.7	20	1.3	15

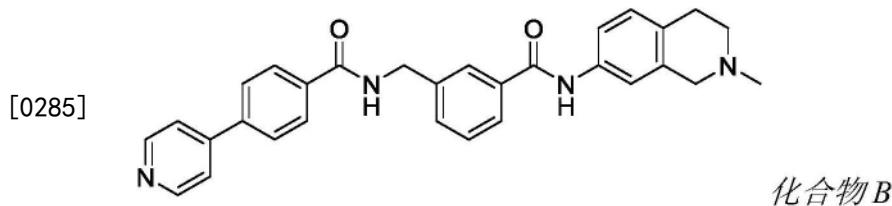
[0281] *MV411为ITD-FLT3⁺, K562不表达ITD-FLT3。如Onish等人, “Internal Tandem Duplication Mutations in FLT3 Gene Augment Chemotaxis to Cxcl12 Protein by Blocking the Down-regulation of the Rho-associated Kinase via the Cxcl12/Cxcr4 Signaling Axis,” J. Biol. Chem. 289(45), 2014, 31053-31065所报道, 可以操纵Rho相关激酶用于治疗ITD-FLT3⁺ AML。

[0282] **化合物A为阳性对照 (如下所示, 并且由Schirok等人, “Design and Synthesis

of Potent and Selective Azaindole-Based Rho Kinase (ROCK) Inhibitors,” ChemMedChem 3,2008,1893-1904描述)。



[0284] ***化合物B为另一个阳性对照(如下所示,并且由Cook等人,“RHO KINASE INHIBITORS”美国专利号8,697,911描述)。



[0286] 实施例7、药代动力学活性

[0287] 分别精确称量化合物,以2mg/mL的浓度在二甲基亚砜(DMSO)中制备储备溶液,并在-20℃储存。通过将储备溶液在甲醇-水50:50(v/v)中稀释为20μg/mL来制备工作储备液,用于校准曲线制备,并在4℃储存。在样品处理的同一天,使用由未处理的小鼠获得的空白血浆来制备用于定量的标准品和质量控制样品(QCs)。对于每种分析物,通过工作储备液的连续稀释以0.1、0.5、1.0、10、50、100、500和1000ng/mL的浓度来制备标准品;以0.75、7.5、75和750ng/mL的中间浓度制备QCs。将血浆样品储存在-80℃直至准备分析,然后置于冰上进行解冻。根据预定义的设计,将一份(aliquot)的20μL样品、标准品或QCs转移到96孔提取板中。向每个孔中加入适当体积的含有内标(25ng/mL的维拉帕米)的甲醇-甲酸99.9-0.1,并在真空下提取样品。然后,将洗脱液转移到LCMS板中,使用用于分离和MRM检测的合适的柱进行分析。基于校准曲线计算分析物的浓度,并通过使用非隔室分析(NCA)分析药代动力学参数。报告了参数如C_{max}、T_{max}、半衰期、AUC(0-最终)、AUC(0-∞)、分布容积(V_{ss})和清除率(C_l/F)。

[0288] 表3:7、10和36在小鼠中的药代动力学活性

[0289]

PK 参数	7		10		36	
	IV - 1 mg/kg	PO - 5 mg/kg	IV - 1 mg/kg	PO - 5 mg/kg	IV - 1 mg/kg	PO - 5 mg/kg
R-sq	0.88	0.47	0.90	0.93	0.72	1.00
半衰期 (hr)	6.43	N/A	3.86	2.32	2.59	2.96
T _{max} (hr)	0.25	1.00	0.25	1.00	0.25	1.00
C _{max} (ng/mL)	190.02	5.30	4179.80	13132.60	4344.78	2501.58

[0290]

C0 (ng/mL)	411.06		7001.17		5905.04	
AUC ₀₋₈ (hr*ng/mL)	234.71	81.60	5346.72	51413.43	5854.70	8887.72
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	242.69	N/A	5367.78	51459.94	6067.28	10491.23
AUC %Extrap	3.29	N/A	0.39	0.09	0.35	0.33
Vss (L/kg)	16.31		0.32		0.27	
Vz/F obs (L/kg)		N/A		0.30		2.04
Cl/F obs (L/hr/kg)	4.12	N/A	0.17	0.09	0.16	0.48
%F ^a		N/A		> 100		34.58

[0291] 除非另外定义,本文中的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。出于所有目的,引用的所有出版物、专利和专利出版物通过引用整体并入本文。

[0292] 应理解,本公开的发明不限于所描述的特定方法学、方案和材料,因为这些可以变化。还应理解,本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅受所附权利要求的限制。

[0293] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规的实验确定本文所描述的本发明具体实施方案的许多等同方案。这些等同方案旨在由所附权利要求所涵盖。