



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110869361 B

(45) 授权公告日 2023.06.02

(21) 申请号 201880046448.3

(22) 申请日 2018.07.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110869361 A

(43) 申请公布日 2020.03.06

(30) 优先权数据
62/531,590 2017.07.12 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.10(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/041562 2018.07.11(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/014303 EN 2019.01.17(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 D·J·P·平托 T·K·玛莎勒

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108699038 A, 2018.10.23

WO 2016010950 A1, 2016.01.21

WO 2010032875 A2, 2010.03.25

审查员 郝鹏

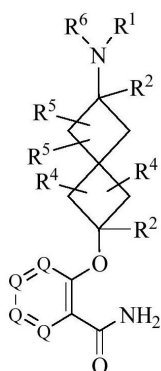
权利要求书10页 说明书67页
序列表1页

(54) 发明名称

用于治疗心力衰竭的ROCK的五元氨基杂环
和5,6元或6,6元双环氨基杂环抑制剂

(57) 摘要

本发明提供式(I)化合物:



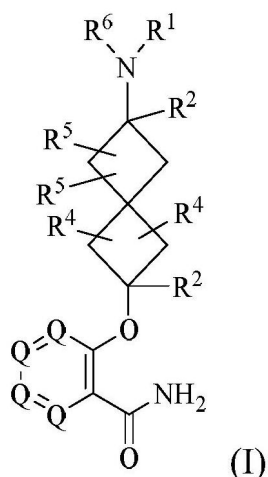
或其立体异构体、互变异构

(I)

体或其药学上可接受的盐,其中所有变量都如本

申请所定义。这些化合物是选择性ROCK抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物和使用所述药物组合物治疗心血管、平滑肌、肿瘤、神经病理、自身免疫、纤维化和/或炎症病症的方法。

1. 式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

Q在每次出现时都独立地选自CR³和N; 条件是Q不都是CR³并且不超过两个Q变量是N;

R¹是包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的4-15元杂环, 其中所述杂环取代有1-6个R⁷;

R²在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₅烷基, 所述烷基任选地取代有卤素、C₁₋₄烷氧基、-OH、CN、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)和-CON(C₁₋₄烷基)₂;

R³在每次出现时都独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基、-CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CH₂CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-OCH₂CO₂H、-NHCOC(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂、碳环和杂环, 其中所述烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

R⁴和R⁵在每次出现时都独立地选自H、OH、取代有0-4个R^d的-OC₁₋₃烷基、取代有0-4个R^d的C₁₋₃烷基;

R⁶选自H和C₁₋₄烷基;

R⁷在每次出现时都独立地选自H、=O、NO₂、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CN、OH、CF₃、-(CH₂)_n-CO₂H、-(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)_n-NR⁸R⁸、-NHCOC(C₁₋₄烷基)、-NHCOCF₃、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₃O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₂OH、-NHCOC₂(CH₂)₂NH₂、-NHCOC₂(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-NHCOC₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄烷基)、-SO₂N(C₁₋₄烷基)₂、-SO₂NH(CH₂)₂OH、-SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)_n-CONR⁸R⁸、-NHC(O)NR⁸R⁸、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-O(CH₂)_n-碳环、-O(CH₂)_n-杂环、-NHCOC-碳环、-NHCOC-杂环、-(CH₂)_n-碳环和包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-杂环, 其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

R⁸在每次出现时都独立地选自H、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-碳环和-(CH₂)_n-杂环, 其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

或者, R⁸和R⁸与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个R⁹的4至10元杂环;

R⁹在每次出现时都独立地选自卤素、CN、OH、NO₂、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CH₂OH、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)_nNR^aR^a、-(CH₂)_nCONR^aR^a、-O(CH₂)_n杂环、-O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a、-

$(\text{CH}_2)_n$ -4至10元杂环,其中所述烷基、烷氧基和杂环取代有0-4个 R^b ;

R^a 在每次出现时都独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 COCF_3 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 R^c 、 CO_2R^c 和 CONHR^c ;或者, R^a 和 R^a 与它们所连接的氮原子一起形成4至10元杂环,其中所述烷基、亚烷基和杂环取代有0-4个 R^b ;

R^b 在每次出现时都独立地选自 $=\text{O}$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{卤代烷基})$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CONH_2 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{亚烷基}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{NHCOC}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{R}^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c 和 CONHR^c ;

R^c 在每次出现时都独立地选自 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{苯基}$ 和包含碳原子和1-4个选自 N 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 O 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子的 $-(\text{CH}_2)_n$ -5至6元杂环;其中各环部分取代有0-2个 R^d ;

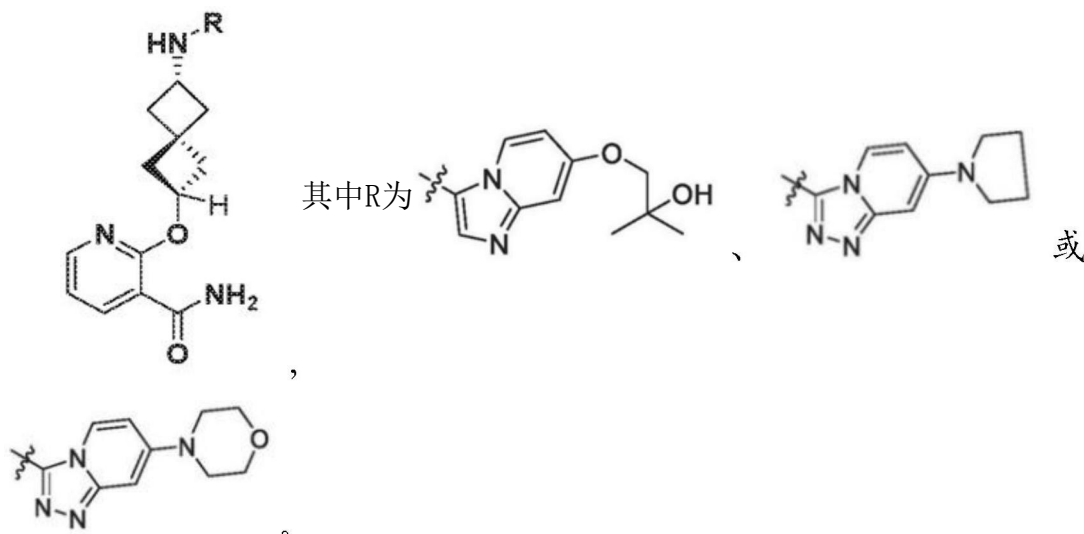
R^d 在每次出现时都独立地选自 $=\text{O}$ 、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基和 $-\text{NHCOC}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 和包含碳原子和1-4个选自 N 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 O 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子的杂环;

n 在每次出现时都独立地选自0、1、2、3和4;和

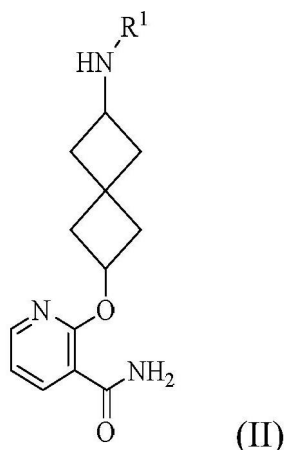
p 在每次出现时都独立地选自0、1和2;

其中碳环是3-13元碳环;并且除非另有说明,否则杂环是含有碳原子和1-4个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的3-14元杂环,

其中所述化合物不为以下化合物:



2. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(II):



或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中

R^1 是包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的4-10元杂环,其中所述杂环取代有1-5个 R^7 ;

R^7 在每次出现时都独立地选自H、=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCO$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOC_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_3O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2N$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCOC_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHSO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2N$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -碳环、 $-O(CH_2)_n$ -杂环、 $-NHCO$ -碳环、 $-NHCO$ -杂环、 $-(CH_2)_n$ -碳环和包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

R^8 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_n$ -碳环和 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

或者, R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个 R^9 的4至10元杂环;

R^9 在每次出现时都独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CH_2OH 、 CO_2H 、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ 杂环、 $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -4至10元杂环,其中所述烷基、烷氧基和杂环取代有0-4个 R^b ;

R^a 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 CO (C_{1-4} 烷基)、 $COCF_3$ 、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 亚烷基、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 R^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;或者, R^a 和 R^a 与它们所连接的氮原子一起形成4至10-元杂环,其中所述烷基、亚烷基和杂环取代有0-4个 R^b ;

R^b 在每次出现时都独立地选自=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 N (C_{1-4} 烷基)、 CO (C_{1-4} 烷基)、 CO (C_{1-4} 卤代烷基)、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 $CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_{1-4} 烷基)、 $-CON$ (C_{1-4} 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-N$ (C_{1-4} 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-N$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCOC_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;

R^c 在每次出现时都独立地选自 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -苯基和包含碳原子和1-4个选自N、NH、 N (C_{1-4} 烷基)、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n$ -5至6元杂环;其中各环部分取代有0-2个 R^d ;

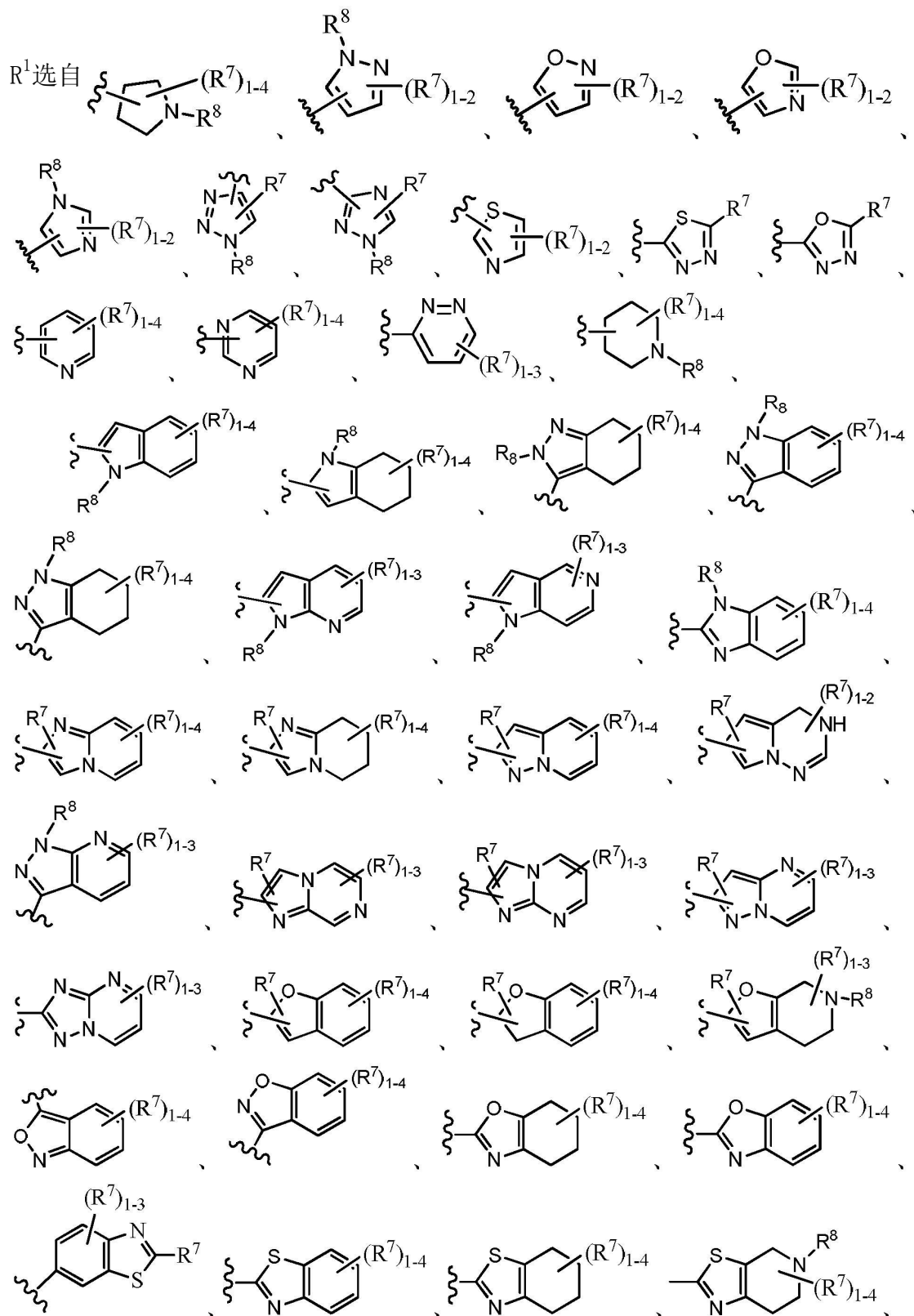
R^d 在每次出现时都独立地选自=O、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} 烷基)、 N (C_{1-4} 烷基)、

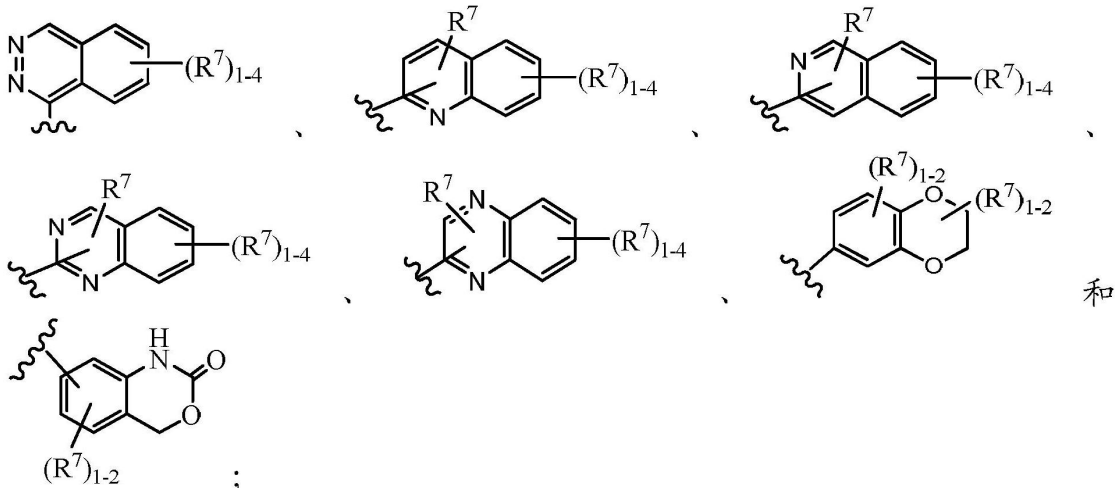
C₁₋₄烷氧基和-NHCO(C₁₋₄烷基)和包含碳原子和1-4个选自N、NH、N(C₁₋₄烷基)、O和S(O)_p的杂原子的杂环；

n在每次出现时都独立地选自0、1、2、3和4；

p在每次出现时都独立地选自0、1和2。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中





R^7 在每次出现时都独立地选自H、=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCO$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOC_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_3O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2N$ (C_{1-4} 烷基) $_2$ 、 $-NHCOC_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCOC_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHSO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-4} 烷基)、 $-SO_2N$ (C_{1-4} 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -碳环、 $-O(CH_2)_n$ -杂环、 $-NHC$ -碳环、 $-NHC$ -杂环、 $-(CH_2)_n$ -碳环和包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

R⁸在每次出现时都独立地选自H、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-碳环和-(CH₂)_n-杂环,其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

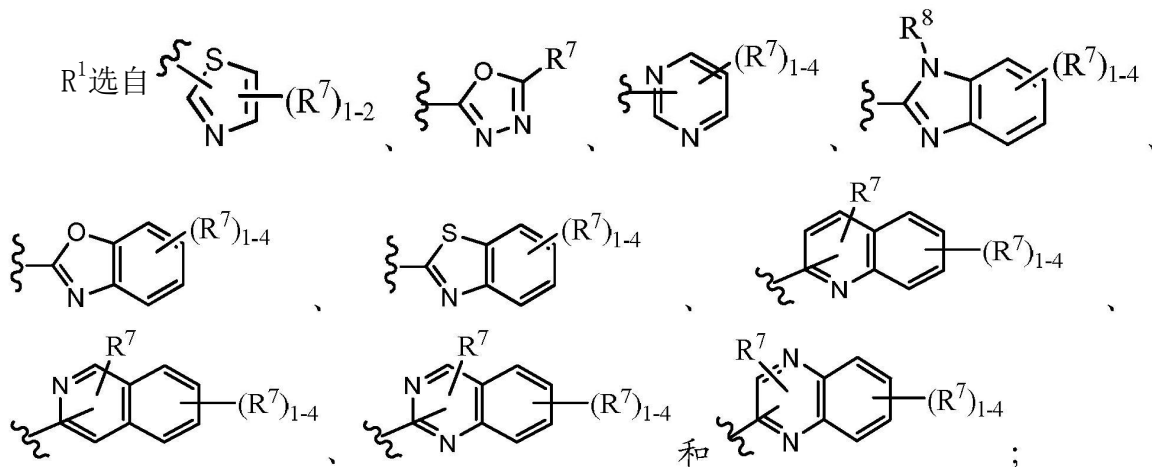
或者, R⁸和R⁸与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个R⁹的4至10元杂环;

R⁹在每次出现时都独立地选自卤素、OH、CN、NO₂、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CH₂OH、CO₂H、CO₂ (C₁₋₄烷基)、- (CH₂)_nNH₂、- (CH₂)_nCONR^aR^a、-O (CH₂)_n杂环、-O (CH₂)₍₂₋₄₎NH₂、- (CH₂)_n-4至10元杂环,其中所述烷基、烷氧基和杂环取代有0-4个R^b;

R^a在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₄烷基;和

R^b在每次出现时都独立地选自卤素和C₁₋₄烷基。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中



R⁷在每次出现时都独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NR⁸R⁸、碳环和包含

碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

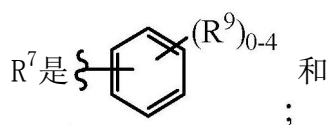
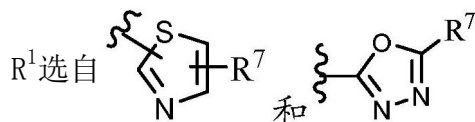
R⁸在每次出现时都独立地选自H、C₁₋₄烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基,其中所述烷基和环烷基取代有0-4个R⁹;

或者,R⁸和R⁸与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个R⁹的4至10元杂环;

R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、OH、CN、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、OCHF₂、OCF₃、OCH₂F、CH₂OH、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)和CONR^aR^a;和

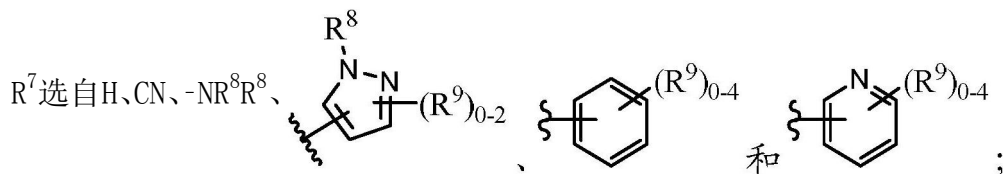
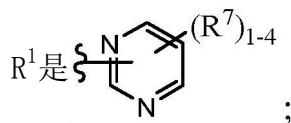
R^a在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₄烷基。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中

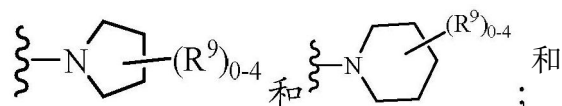
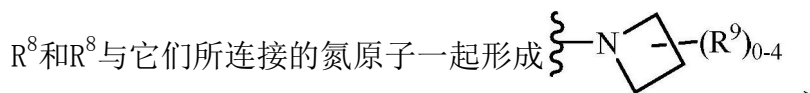


R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、OCHF₂、OCF₃、OCH₂F和CH₂OH。

6. 根据权利要求4所述的化合物,其中

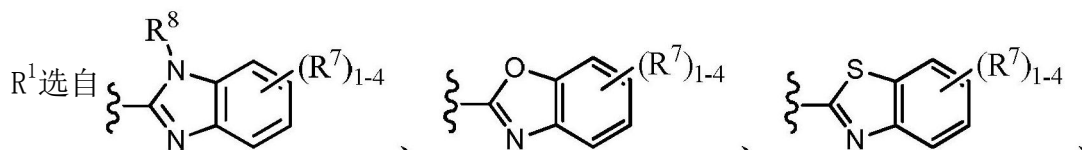


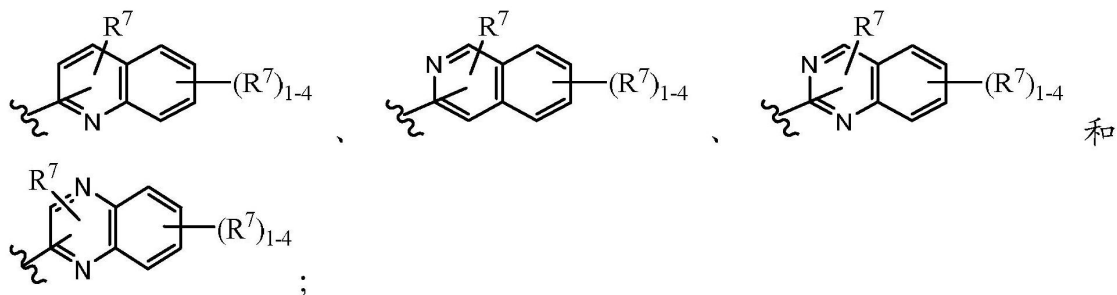
R⁸在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基,其中所述烷基和环烷基取代有0-4个R⁹;



R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、OCHF₂、OCF₃、OCH₂F、CH₂OH和C(O)N(C₁₋₄烷基)₂。

7. 根据权利要求4所述的化合物,其中





R⁷在每次出现时都独立地选自H、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的杂环,其中所述烷基、烷氧基和杂环取代有0-4个R⁹;

R⁸独立地选自H和C₁₋₄烷基;和

R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl和Br。

8. 药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1-7中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其用于疗法中。

10. 一种化合物,所述化合物选自:

2-(((2S,4s,6S)-6-((6-溴-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氯苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氯苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4,6-二氯苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氯-4-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-氟苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-苯基噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(3,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2,3,4-三氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-甲氧基喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-氯喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-甲氧基喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-(喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-甲基异喹啉-1-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((3,6-二甲氧基异喹啉-1-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-溴喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;
- 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4r,6S)-6-((4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-((6-((5-氰基嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-氰基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;

2-(((2S,4r,6S)-6-((2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺;和

2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-氟苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺

或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1-7中任一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗与异常Rho激酶活性有关的病症的药物中的用途。

12.根据权利要求11所述的用途,其中所述病症选自心血管病症、与平滑肌有关的病症、纤维化疾病、炎性疾病、神经病性病症、肿瘤病症和自身免疫病症。

13.根据权利要求12所述的用途,其中所述心血管病症选自心绞痛、动脉粥样硬化、中风、脑血管疾病、心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞、周围血管疾病、狭窄、血管痉挛、高血压和肺高血压。

用于治疗心力衰竭的ROCK的五元氨基杂环和5,6元或6,6元双 环氨基杂环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e) 有权享有于2017年7月12日提交的美国临时专利申请No.62/531,590的优先权,将其全部内容合并于本申请。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及作为Rho激酶抑制剂的新型单环或双环氨基杂环化合物及其类似物、包含它们的组合物和使用它们(例如)用于治疗或预防与异常Rho激酶活性有关的病症的方法。

背景技术

[0004] Rho激酶(ROCK)是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的成员。ROCK存在两种同工型, ROCK1和ROCK2(Ishizaki,T.等人,EMBO J.,15:1885-1893(1996))。ROCK已确定为在多种细胞信号传导途径中起关键作用的RhoA的效应分子,RhoA是一种小的GTP结合蛋白(G蛋白)。ROCK和RhoA在组织中广泛表达。RhoA/ROCK信号传导途径涉及许多细胞功能,例如ACTIN®组织、细胞粘着、细胞迁移和胞质分裂(Riento,K.等人,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.,4:446-456(2003))。RhoA/ROCK信号传导途径也直接参与调节平滑肌收缩(Somlyo,A.P.,Nature,389:908-911(1997))。在RhoA受体活化后,RhoA被活化,RhoA进而活化ROCK。经活化的ROCK使肌凝蛋白轻链磷酸酶的肌凝蛋白结合亚单位磷酸化,从而抑制磷酸酶的活性并且导致收缩。脉管系统中平滑肌的收缩会增加血压,从而导致高血压。

[0005] 文献中有相当多的证据表明,Rho A/ROCK信号传导途径在多种血管活性因子引发的信号转导中起着重要作用,所述血管活性因子例如为血管紧张素II(Yamakawa,T.等人,Hypertension,35:313-318(2000))、尾加压素(urotension)II(Sauzeau,V.等人,Circ.Res.,88:1102-1104(2001))、内皮素-1(Tangkijvanich,P.等人,Hepatology,33:74-80(2001))、血清素(Shimokawa,H.,Jpn.Circ.J.,64:1-12(2000))、去甲肾上腺素(Martinez,M.C.等人,Am.J.Physiol.,279:H1228-H1238(2000))和血小板源性生长因子(PDGF)(Kishi,H.等人,J.Biochem.,128:719-722(2000))。这些因子中的许多参与心血管疾病的发病机制。

[0006] 文献的其它研究中,使用已知ROCK抑制剂法舒地尔(Asano,T.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,241:1033-1040(1987))或Y-27632(Uehata,M.等人,Nature,389:990-994(1997))的一些研究进一步说明ROCK与心血管疾病之间的联系。例如,,已显示ROCK的表达和活性在自发性高血压大鼠中升高,这表明与这些动物高血压的发生的联系(Mukai,Y.等人,FASEB J.,15:1062-1064(2001))。ROCK抑制剂Y-27632(Uehata,M.等人,Nature,ibid.)在三种大鼠高血压模型(包括自发性高血压大鼠、肾性高血压大鼠和乙酸去氧皮质酮盐高血压大鼠模型)中显示可显著降低血压,而对于对照组大鼠的血压影响很小。这加强ROCK与高血压之间的联系。

[0007] 其它研究表明,ROCK与动脉粥样硬化之间存在联系。例如,ROCK的显性负形式的基因转移抑制猪股动脉中气球损伤后的新内膜形成(Eto,Y.等人,Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.,278:H1744-H1750(2000))。在类似模型中,ROCK抑制剂Y-27632还抑制大鼠中的新生内膜形成(Sawada,N.等人,Circulation,101:2030-2033(2000))。在猪IL-1 β 诱导的冠状动脉狭窄模型中,使用ROCK抑制剂法舒地尔的长期治疗显示可逐渐减少冠状动脉狭窄,并且促进冠状动脉收缩性重塑的消退(Shimokawa,H.等人,Cardiovascular Res.,51:169-177(2001))。

[0008] 另外的研究表明,ROCK抑制剂在治疗其它心血管疾病方面将是有益的。例如,在大鼠中风模型中,法舒地尔显示可以减少梗塞大小(infarct size)和神经缺损(Toshima,Y.,Stroke,31:2245-2250(2000))。在Dahl盐敏感性大鼠的充血性心力衰竭模型中,ROCK抑制剂Y-27632显示改善心室肥厚、纤维化和功能(Kobayashi,N.等人,Cardiovascular Res.,55:757-767(2002))。

[0009] 其它动物或临床研究涉及包括以下的其他疾病中的ROCK,包括冠状血管痉挛(Shimokawa,H.等人,Cardiovasc.Res.,43:1029-1039(1999))、脑血管痉挛(Sato,M.等人,Circ.Res.,87:195-200(2000))、缺血/再灌注损伤(Yada,T.等人,J.Am.Coll.Cardiol.,45:599-607(2005))、肺高血压(Fukumoto,Y.等人,Heart,91:391-392(2005))、心绞痛(Shimokawa,H.等人,J.Cardiovasc.Pharmacol.,39:319-327(2002))、肾脏疾病(Sato H.S.等人,Eur.J.Pharmacol.,455:169-174(2002))和勃起功能障碍(Gonzalez-Cadavid,N.F.等人,Endocrine,23:167-176(2004))。

[0010] 在另一项研究中,已证明抑制RhoA/ROCK信号传导途径允许形成扰乱单核细胞的产生性迁移的多个竞争性片状伪足(Worthylake,R.A.等人,J.Biol.Chem.,278:13578-13584(2003))。还已经报道Rho激酶的小分子抑制剂能够在体外抑制MCP-1介导的趋化性(Iijima,H.,Bioorg.Med.Chem.,15:1022-1033(2007))。由于免疫细胞迁移对RhoA/ROCK信号传导途径的依赖性,将会预期Rho激酶的抑制也应该为疾病例如类风湿关节炎、银屑病和炎性肠病提供益处。

[0011] 上述研究为ROCK与心血管疾病以及肾脏疾病和勃起功能障碍之间的联系提供证据,所述心血管疾病包括高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、冠状血管痉挛、脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺高血压和心绞痛。鉴于ROCK对平滑肌具有明显的作用,ROCK抑制剂在涉及平滑肌高反应性的其它疾病(包括哮喘和青光眼)中也可以是有用的(Shimokawa,H.等人,Arterioscler.Thromb.Vase.Biol.,25:1767-1775(2005))。此外,Rho激酶已指定为治疗多种其它疾病的药物靶标,所述疾病包括气道炎症和高反应性(Henry,P.J.等人,Pulm.Pharmacol Ther.,18:67-74(2005))、癌症(Rattan,R.等人,J.Neurosci.Res.,83:243-255(2006);Lepley,D.等人,Cancer Res.,65:3788-3795(2005))、纤维化疾病(Jiang,C.等人,Int.J.Mol.Sci.,13:8293-8307(2012);Zhou,L.等人,Am.J.Nephrol.,34:468-475(2011))以及神经系统病症,例如脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风和神经性疼痛(Mueller,B.K.等人,Nat.Rev.Drug Disc.,4:387-398(2005);Sun,X.等人,J.Neuroimmunol.,180:126-134(2006))。

[0012] 对于治疗心血管疾病的新药仍存在迫切的医学需要。在2012年更新的来自美国心脏协会的心脏病与中风统计资料(Circulation,125:e2-e220(2012))中,据报道,心血管疾

病占美国所有死亡的32.8%，其中在美国，冠状动脉心脏病占全部死亡的约1/6。根据这些数字，发现约有33.5%的美国成年人患有高血压，据估计，2010年约有660万美国成年人患有心力衰竭。因此，尽管有许多药物可用于治疗心血管疾病(CVD)，所述药物包括利尿药、 β 阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素阻断剂和钙通道阻断剂，但对CVD的控制仍然较差或许多患者对当前药物具有抗性。

[0013] 有许多关于正在研究中的ROCK抑制剂的报道(参见例如,US2012/0122842 A1、US 2010/0041645 A1、US 2008/0161297 A1和Hu,E.等人,Exp.Opin.Ther.Targets,9:715-736 (2005))。报道还包括W02014/113620、W02014/134388、W0 2014/134391、W02015/002915、W02015/002926、W02016/010950、W02016/028971、W02016/112236和W02016/144936,所有这些都转让给本申请人。然而,法舒地尔是目前唯一销售的ROCK抑制剂。静脉注射(i.v.)制剂在日本批准用于治疗脑血管痉挛。因此,仍然需要包括ROCK抑制剂在内的新疗法,用于治疗心血管疾病、癌症、神经疾病、肾脏疾病、纤维化疾病、支气管哮喘、勃起功能障碍和青光眼。

发明内容

[0014] 本发明提供新型单环或双环氨基杂环化合物及其类似物,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物,它们可用作Rho激酶的选择性抑制剂。

[0015] 本发明还提供用于制备本发明的化合物的方法和中间体。

[0016] 本发明还提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一种。

[0017] 本发明的化合物可用于治疗和/或预防与异常ROCK活性有关的病况。

[0018] 本发明的化合物可以用于疗法中。

[0019] 本发明的化合物可用于制备用于治疗 and/或预防与异常ROCK活性有关的病况的药物。

[0020] 在另一方面,本发明涉及治疗心血管或相关疾病的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给药如上所述的本发明的化合物。可以治疗的这种疾病的实例包括,例如高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、肾衰竭、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、冠状血管痉挛、大脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺高血压、心绞痛、勃起功能障碍和肾脏疾病。

[0021] 在另一方面,本发明涉及治疗与平滑肌反应过度有关的疾病的方法,所述疾病包括哮喘、勃起功能障碍和青光眼,所述方法包括向需要这种治疗的患者给药如上所述的本发明的化合物。

[0022] 在另一方面,本发明涉及治疗至少部分由Rho激酶介导的疾病的方法,所述疾病包括纤维化疾病、肿瘤、脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风、神经病性疼痛、类风湿关节炎、银屑病和炎性肠病,所述方法包括向需要这种治疗的患者给药如上所述的本发明的化合物。

[0023] 在再一方面,本发明涉及包含上述化合物的药物组合物、制备上述化合物的方法以及在这些方法中使用的中间体。

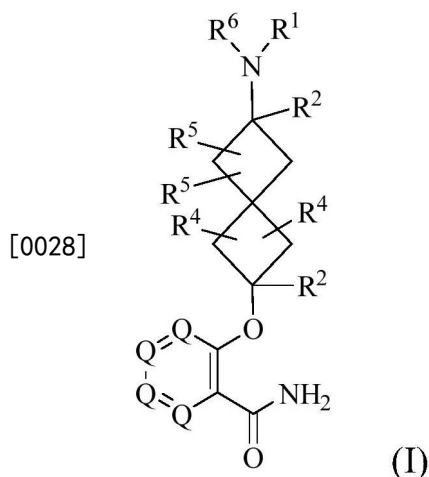
[0024] 本发明的化合物可以单独使用,也可以与本发明的其它化合物组合使用,或者与一种或多种、优选一种至两种其它试剂组合使用。

[0025] 下文公开内容将以展开形式阐述本发明的这些和其它特征。

具体实施方式

[0026] I. 本发明的化合物

[0027] 在一方面, 本发明特别提供式 (I) 化合物:



[0029] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中

[0030] Q在每次出现时都独立地选自CR³和N; 条件是Q不都是CR³并且不超过两个Q变量是N;

[0031] R¹是包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的4-15元杂环, 其中所述杂环取代有1-6个R⁷;

[0032] R²在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₅烷基, 所述烷基任选地取代有卤素、C₁₋₄烷氧基、-OH、CN、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)和-CON(C₁₋₄烷基)₂;

[0033] R³在每次出现时都独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基、-CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CH₂CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-OCH₂CO₂H、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂、碳环和杂环, 其中所述烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

[0034] R⁴和R⁵在每次出现时都独立地选自H、OH、取代有0-4个R^d的-OC₁₋₃烷基、取代有0-4个R^d的C₁₋₃烷基;

[0035] R⁶选自H和C₁₋₄烷基;

[0036] R⁷在每次出现时都独立地选自H、=O、NO₂、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CN、OH、CF₃、-(CH₂)_n-CO₂H、-(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)_n-NR⁸R⁸、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCOCF₃、-NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₂OH、-NHCO₂(CH₂)₂NH₂、-NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-NHCO₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)NR⁸R⁸、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄烷基)、-SO₂N(C₁₋₄烷基)₂、-SO₂NH(CH₂)₂OH、-SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)_n-CONR⁸R⁸、-O(CH₂)_n-碳环、-O(CH₂)_n-杂环、-NHCO-碳环、-NHCO-杂环、-(CH₂)_n-碳环和包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_n-杂环, 其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个R⁹;

[0037] R^8 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)$ 碳环、 $-(CH_2)_n-C(O)$ 杂环、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -碳环、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -杂环、 $-(CH_2)_n-SO_2$ 烷基、 $-(CH_2)_n-SO_2$ 碳环、 $-(CH_2)_n-SO_2$ 杂环、 $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -碳环和 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0038] 或者, R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个 R^9 的4至10元杂环;

[0039] R^9 在每次出现时都独立地选自卤素、CN、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CH_2OH 、 $CO(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ 碳环、 $-O(CH_2)_n$ 杂环、 $-O(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4至10元杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^b ;

[0040] R^{10} 选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0041] R^a 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-4} 亚烷基、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 R^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;或者, R^a 和 R^a 与它们所连接的氮原子一起形成4至10-元杂环,其中所述烷基、亚烷基和杂环取代有0-4个 R^b ;

[0042] R^b 在每次出现时都独立地选自 $=O$ 、OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $CO(C_{1-4}$ 卤代烷基)、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;

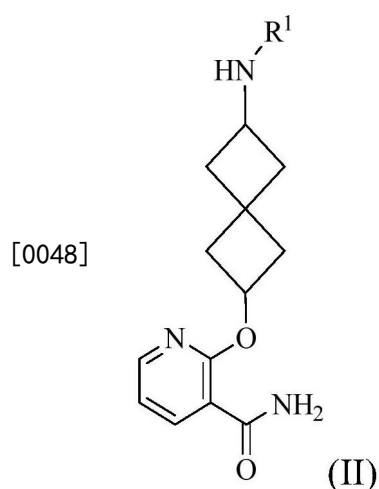
[0043] R^c 在每次出现时都独立地选自 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -苯基和包含碳原子和1-4个选自N、NH、 $N(C_{1-4}$ 烷基)、O和S(O_p)的杂原子的 $-(CH_2)_n$ -5至6-元杂环;其中各环部分取代有0-2个 R^d ;

[0044] R^d 在每次出现时都独立地选自 $=O$ 、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基和 $-NHCO(C_{1-4}$ 烷基)和包含碳原子和1-4个选自N、NH、 $N(C_{1-4}$ 烷基)、O和S(O_p)的杂原子的杂环;

[0045] n在每次出现时都独立地选自0、1、2、3和4;和

[0046] p在每次出现时都独立地选自0、1和2。

[0047] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物:



[0049] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中

[0050] R^1 是包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的4至10元杂环,其中所述杂环取代有1-5个 R^7 ;

[0051] R^7 在每次出现时都独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHC(O_2)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHC(O_2)(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHC(O_2)(CH_2)_3O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHC(O_2)(CH_2)_2OH$ 、 $-NHC(O_2)(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHC(O_2)(CH_2)_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHC(O_2)CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHC(O_2)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHSO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n-碳环$ 、 $-O(CH_2)_n-杂环$ 、 $-NHC(O)-碳环$ 、 $-NHC(O)-杂环$ 、 $-(CH_2)_n-碳环$ 和包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n-杂环$,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0052] R^8 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_n-碳环$ 和 $-(CH_2)_n-杂环$,其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0053] 或者, R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个 R^9 的4至10元杂环;

[0054] R^9 在每次出现时都独立地选自卤素、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CH_2OH 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n杂环$ 、 $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-4至10元杂环$,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^b ;

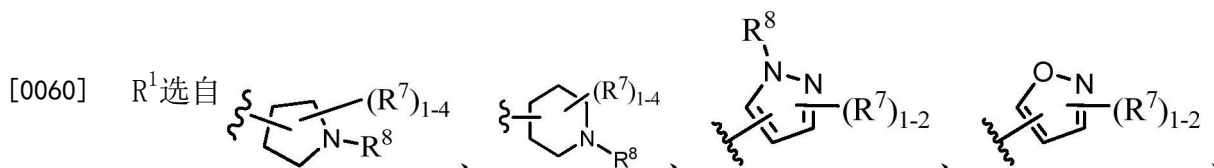
[0055] R^a 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $CO(C_{1-4}烷基)$ 、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基$ 、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $C_{1-4}亚烷基-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 R^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;或者, R^a 和 R^a 与它们所连接的氮原子一起形成4至10元杂环,其中所述烷基、亚烷基和杂环取代有0-4个 R^b ;

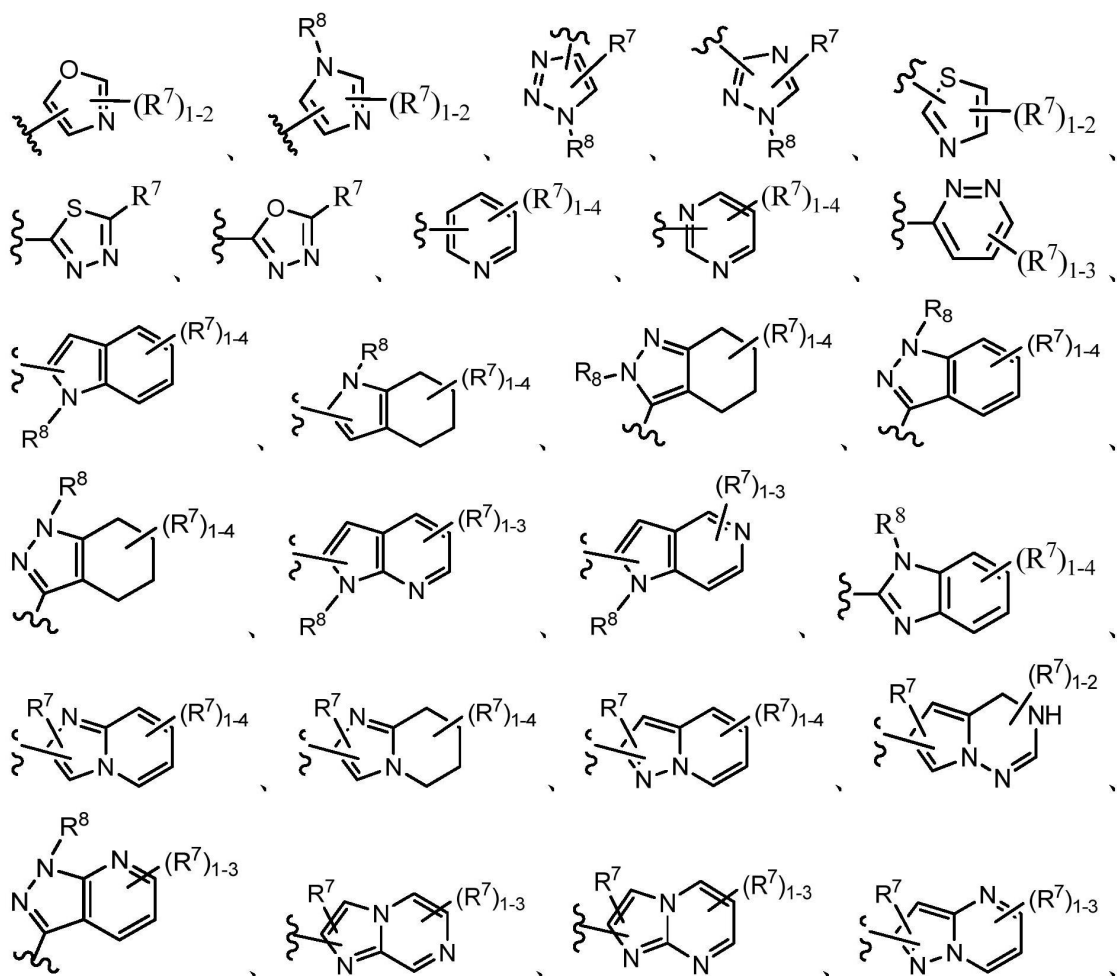
[0056] R^b 在每次出现时都独立地选自=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、N($C_{1-4}烷基$)₂、 $CO(C_{1-4}烷基)$ 、 $CO(C_{1-4}卤代烷基)$ 、 $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CON(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}亚烷基-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-C_{1-4}亚烷基-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHC(O_2)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c 和 $CONHR^c$;

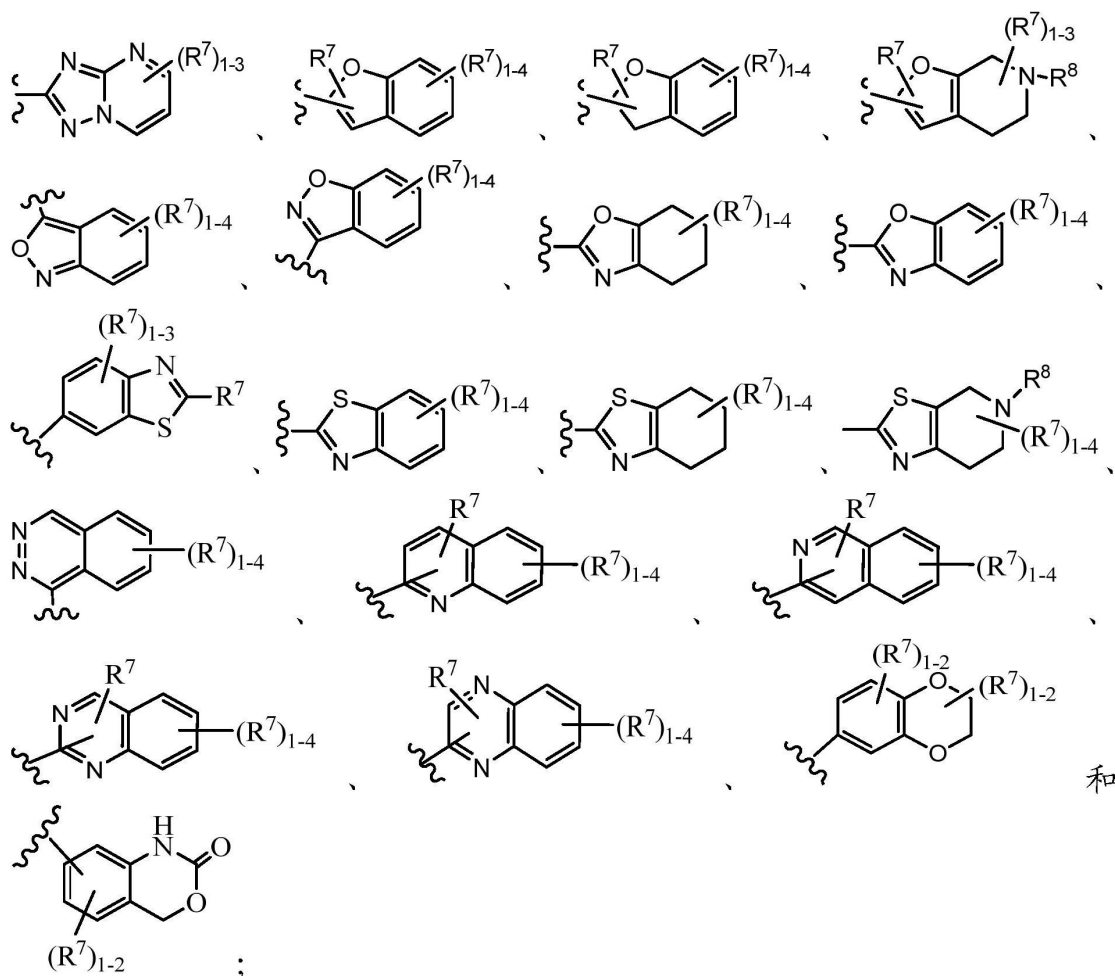
[0057] R^c 在每次出现时都独立地选自 $-(CH_2)_n-C_{3-6}环烷基$ 、 $-(CH_2)_n-苯基$ 和包含碳原子和1-4个选自N、NH、N($C_{1-4}烷基$)、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n-5至6元杂环$;其中各环部分取代有0-2个 R^d ;

[0058] R^d 在每次出现时都独立地选自=O、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 、N($C_{1-4}烷基$)₂、 C_{1-4} 烷氧基和 $-NHC(O)(C_{1-4}烷基)$ 和包含碳原子和1-4个选自N、NH、N($C_{1-4}烷基$)、O和S(O)_p的杂原子的杂环;

[0059] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中







[0061] R^7 在每次出现时都独立地选自H、=O、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCOC(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOC_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_3O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCOC_2(CH_2)_2N$ (C_{1-4} 烷基)、 $-NHCOC_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCOC_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHSO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -碳环、 $-O(CH_2)_n$ -杂环、 $-NHCOC$ -碳环、 $-NHCOC$ -杂环、 $-(CH_2)_n$ -碳环和包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0062] R^8 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_n$ -碳环和 $-(CH_2)_n$ -杂环,其中所述烷基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0063] 或者, R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个 R^9 的4至10元杂环;

[0064] R^9 在每次出现时都独立地选自卤素、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CH_2OH 、 CO_2H 、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ -杂环、 $-O(CH_2)_{(2-4)}NH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -4至10元杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^b ;

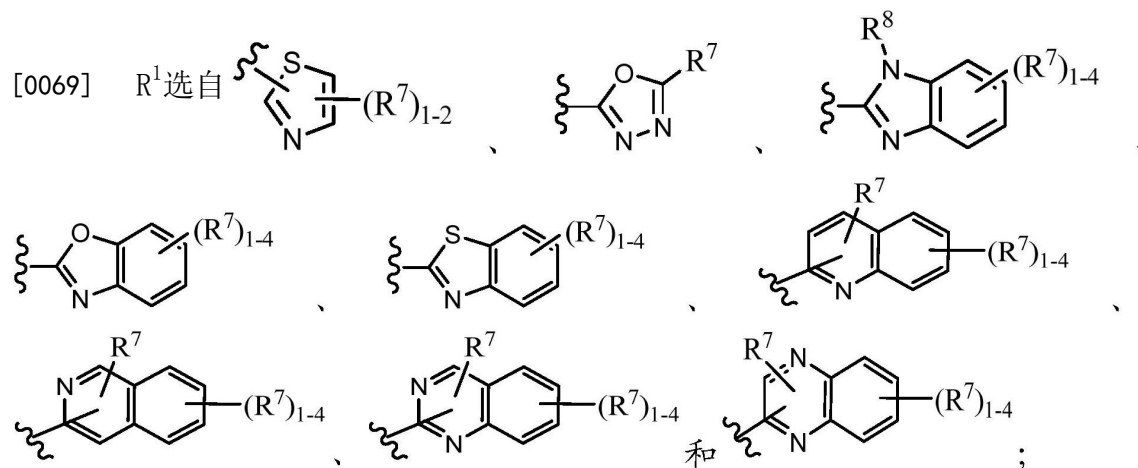
[0065] R^a 在每次出现时都独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0066] R^b 在每次出现时都独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基;和

[0067] 其它变量如上式(II)中所定义。

[0068] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接

受的盐、溶剂合物或前药,其中



[0070] R^7 在每次出现时都独立地选自H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^8R^8$ 、碳环和包含碳原子和1-4个选自N、 NR^8 、O和S(O)_p的杂原子的杂环,其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环取代有0-4个 R^9 ;

[0071] R^8 在每次出现时都独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基;

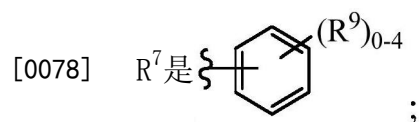
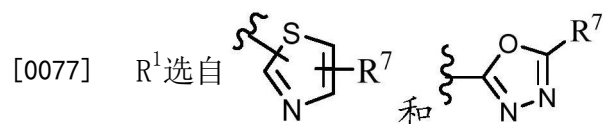
[0072] 或者, R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成取代有0-4个 R^9 的4至10元杂环;

[0073] R^9 在每次出现时都独立地选自卤素、OH、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CH_2OH 、 CO_2H 、 CO_2 (C_{1-4} 烷基)和 $CONR^aR^a$;

[0074] R^a 在每次出现时都独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;和

[0075] 其它变量如上式(II)中所定义。

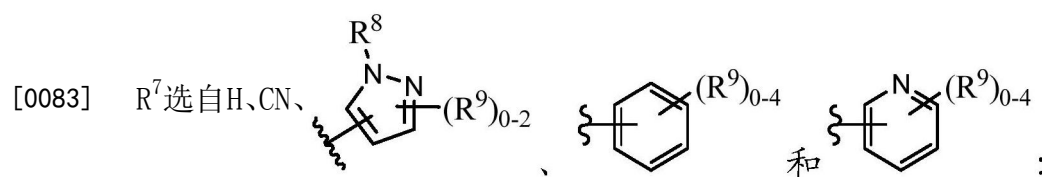
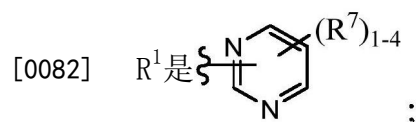
[0076] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



[0079] R^9 在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、OH、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;和

[0080] 其它变量如上式(II)中所定义。

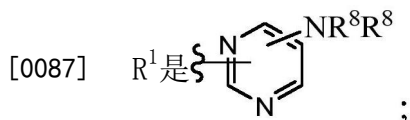
[0081] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



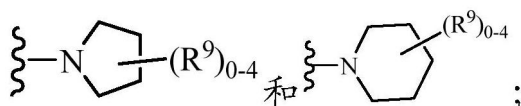
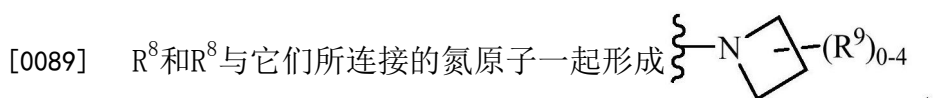
[0084] R^9 在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、OCHF₂、OCF₃、CHF₂、OCH₂F、CH₂OH和C(O)N(C₁₋₄烷基)₂；和

[0085] 其它变量如上式(II)中所定义。

[0086] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



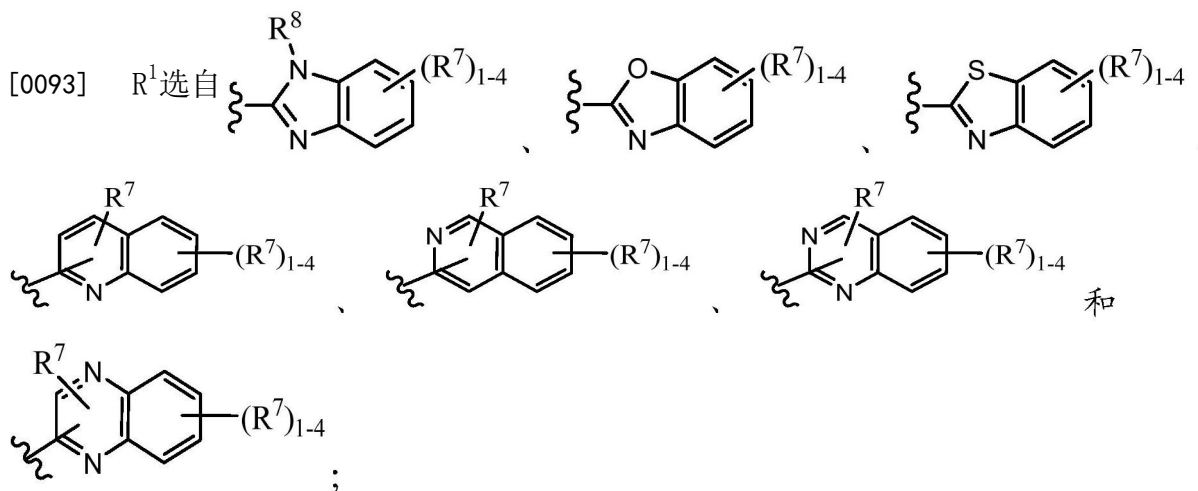
[0088] R^8 在每次出现时都独立地选自H和C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基,其中所述烷基和环烷基取代有0-4个 R^9 ;或



[0090] R^9 在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基、OCHF₂、OCF₃、CHF₂、OCH₂F和CH₂OH;和

[0091] 其它变量如上式(II)中所定义。

[0092] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



[0094] R^7 在每次出现时都独立地选自H、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、包含碳原子和1-4个选自N、NR⁸、O和S(O)_p的杂原子的杂环,其中所述烷基、烷氧基和杂环取代有0-4个 R^9 ;

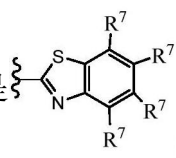
[0095] R^8 独立地选自H和C₁₋₄烷基;

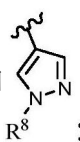
[0096] R^9 在每次出现时都独立地选自F、Cl和Br;和

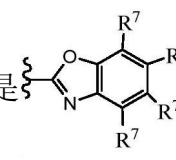
[0097] 其它变量如上式(II)中所定义。

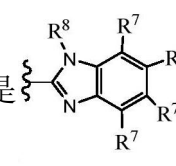
[0098] 在不脱离本发明的精神或实质属性的情况下,本发明可以以其它特定形式实施。本发明还涵盖本申请所述本发明的替代方面的所有组合。应该理解,本发明的任何和所有实施方案可以与任何其它实施方案结合以描述本发明的另外实施方案。此外,一个实施方

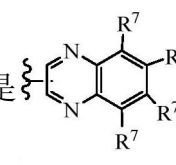
案的任何元素(包括单独的变量定义)意在与来自任何实施方案的任何和所有其它元素组合以描述另外的实施方案。

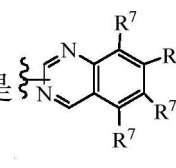
[0099] 例如,在式(II)的一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都

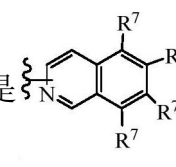
独立地选自H、卤素和  R^8 选自H和 C_{1-4} 烷基。

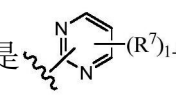
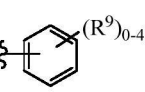
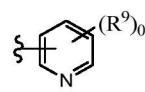
[0100] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H和卤素。

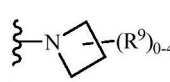
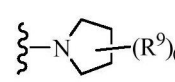
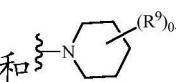
[0101] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H和卤素; R^8 选自H和 C_{1-4} 烷基。

[0102] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H和卤素。

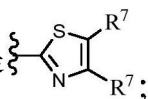
[0103] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H和卤素。

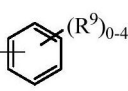
[0104] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H和卤素。

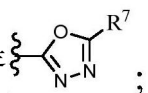
[0105] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R^1 是  R^7 在每次出现时都独立地选自H、-NR⁸R⁸、、; R^8 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成

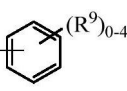
、和; R^9 在每次出现时都独立地选自CN、F、Cl、Br、OH、

CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0106] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R¹是 ; R⁷在每次出现时都独立地

选自H、C₁₋₄烷基和 ; R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0107] 在式(II)的另一个非限制性实施方案中, R¹是 ; R⁷在每次出现时都独立地

选自H和 ; R⁹在每次出现时都独立地选自F、Cl、Br、OH、OCHF₂、OCF₃、CHF₂、CF₃和C₁₋₄烷基。

[0108] 在另一方面, 本发明提供选自本申请中示例的化合物的任何子集列表中的化合物。

[0109] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物具有≤10μM的ROCK IC₅₀值。

[0110] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物具有≤1μM的ROCK IC₅₀值。

[0111] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物具有≤0.1μM的ROCK IC₅₀值。

[0112] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物具有≤0.05μM的ROCK IC₅₀值。

[0113] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物具有≤0.01μM的ROCK IC₅₀值。

[0114] II. 本发明的其它实施方案

[0115] 在另一个实施方案中, 本发明提供组合物, 其包含至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0116] 在另一个实施方案中, 本发明提供药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0117] 在另一个实施方案中, 本发明提供药物组合物, 包括: 药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0118] 在另一个实施方案中, 本发明提供用于制备本发明的化合物的方法。

[0119] 在另一个实施方案中, 本发明提供用于制备本发明的化合物的中间体。

[0120] 在另一个实施方案中, 本发明提供进一步包含一种或多种其它治疗剂的药物组合物。

[0121] 在另一个实施方案中, 本发明提供用于治疗 and/或预防与异常ROCK活性有关的病况的方法, 所述方法包括向需要这种治疗和/或预防的患者给药治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一种。如本申请所用, 术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0122] 如本申请所用, “治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物、特别是人的疾病状态, 包括: (a) 抑制疾病状态, 即阻止疾病状态发展; 和/或 (b) 缓解疾病状态, 即引起疾病状态消退。

[0123] 如本申请所用, “预防(prophylaxis)”或“预防(prevention)”涵盖预防性治疗哺

乳动物、特别是人的亚临床疾病状态,旨在减少临床疾病状态发生的可能性。根据与一般人群相比增加患临床疾病状态的风险的已知因素来选择患者进行预防性治疗。“预防”疗法可分为(a)初级预防和(b)次级预防。初级预防定义为对尚未出现临床疾病状态的患者的治疗,而次级预防定义为防止相同或相似临床疾病状态的第二次发生。在另一个实施方案中,本发明提供本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂的组合制剂,其用于在治疗中同时、分别或按顺序使用。

[0124] 在不脱离其精神或实质属性的情况下,本发明可以以其它特定形式实施。本发明涵盖本申请所述本发明的优选方面的所有组合。应该理解,本发明的任何和所有实施方案可以与任何一个或多个其它实施方案结合以描述另外的实施方案。还应当理解,实施方案的每个单独元素是其自身的独立实施方案。此外,实施方案的任何元素意在与来自任何实施方案的任何和所有其它元素组合以描述另外的实施方案。

[0125] III. 化学

[0126] 在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应该涵盖所有立体和光学异构体和其外消旋物(若存在所述异构体)。除非另有说明,否则所有手性(对映体和非对映异构体)和消旋形式都在本发明的范围内。化合物中还可以存在C=C双键、C=N双键、环体系等的许多几何异构体,并且预想所有这些稳定的异构体都在本发明中。描述本发明的化合物的顺式和反式(或E型和Z型)几何异构体,并且可分离成异构体混合物或分离异构型式。本发明的化合物可以光学活性或消旋形式进行分离。光学活性形式可以通过拆分消旋形式或由光学活性原料的合成来制备。用于制备本发明的化合物的所有方法和其中制得的中间体都认为是本发明的一部分。当制备对映体或非对映异构体产物时,它们可以通过常规方法,例如通过色谱法或分步结晶法进行分离。取决于工艺条件,本发明的终产物可以游离(中性)或盐的形式得到。这些终产物的游离形式和盐这两者都在本发明的范围内。如果需要,可以将化合物的一种形式转化为另一种形式。游离碱或酸可转化为盐;盐可以转化为游离化合物或另一种盐;可以将本发明异构化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明的化合物、其游离形式及其盐可以多种互变异构形式存在,其中氢原子转位到分子的其它部分,因此分子的原子之间的化学键进行重排。应当理解,所有互变异构形式,只要它们可能存在,都包括在本发明之内。

[0127] 术语“立体异构体”是指其原子在空间中的排列不同的相同成分的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指一对互为镜像且不可重叠的分子物质中的一者。术语“非对映异构体”是指不是镜像的立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映体构成的组合物,其中所述组合物没有旋光活性。

[0128] 符号“R”和“S”表示手性碳原子周围的取代基的构型。如本申请所述,异构体描述符“R”和“S”用于指示相对于核心分子的原子构型,并且意在如文献(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))中所定义地使用。

[0129] 术语“手性”是指分子的使其不可能与其镜像重叠的结构特征。术语“同手性”是指对映体纯度的状态。术语“光学活性”是指同手性分子或手性分子的非消旋混合物旋转偏振光平面的程度。

[0130] 如本申请所用,术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定碳原子数的具支链和直链饱和脂肪族烃基二者。例如,“C₁至C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和C₁₀烷基基团。另外,例如,“C₁至C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未取代的或经取代,其中至少一个氢由另一化学基团替换。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时,意在表示直接键。

[0131] “烯基”或“亚烯基”意在包括具有指定碳原子数和一个或多个、优选一个至两个可沿链的任何稳定点存在的碳-碳双键的直链或支链构型的烃链。例如,“C₂至C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”(或亚烯基)意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烯基基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

[0132] “炔基”或“亚炔基”意在包括具有直链或具支链构型且具有一或多个、优选一至三个可在沿链任一稳定点存在的碳-碳三键的烃链。例如,“C₂至C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”(或亚炔基)意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基基团;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0133] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基基团。“C₁至C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷氧基基团。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷硫基”或“硫代烷氧基”表示指定数目的碳原子经由硫桥连接的如上文所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0134] “卤代”或“卤素”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。“卤代烷基”意指包括具有指定碳原子数且经一或多个卤素取代的具支链和直链饱和脂肪族烃基二者。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟烷基”,其意指包括具有指定碳原子数且经一或多个氟原子取代的具支链和直链饱和脂肪族烃基二者。

[0135] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定碳原子数的经由氧桥连接的如上文所定义的卤烷基。例如,“C₁至C₆卤代烷氧基”或“C₁₋₆卤代烷氧基”意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆卤代烷氧基基团。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基(pentafluorothoxy)。类似地,“卤代烷硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定碳原子数的经由硫桥连接的如上文所定义的卤烷基;例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0136] 术语“环烷基”是指环状烷基,包括单环、双环或多环体系。“C₃至C₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基”意在包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基基团。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片基。支链环烷基基团例如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。

[0137] 如本申请所用,“碳环”或“碳环残基”意在表示任何稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或双环烃环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13-元双环或三环烃环,其任何一个可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。这种碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]双环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(四氢化萘)。如上

所述,桥接环也包括在碳环的定义中(例如,[2.2.2]双环辛烷)。除非另有说明,否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茚满基。当使用术语“碳环”时,其意在包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时,产生桥接环。优选的桥是一个或两个碳原子。注意,桥总是将单环转换成三环。当环进行桥接时,针对该环列举的取代基也可存于桥上。

[0138] 如本申请所用,术语“双环碳环”或“双环碳环基团”意在表示包含两个稠环并且由碳原子构成的稳定的9元或10元碳环系统。两个稠环中,一个环是稠合到第二个环上的苯并环;第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5或6元碳环。双环碳环基团可在任一碳原子连接至其侧基从而得到稳定结构。如果所得化合物是稳定的,则本申请所述的双环碳环基团可在任何碳上进行取代。双环碳环基团的实例为但不限于,萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茚满基。

[0139] “芳基”是指单环或多环芳族烃,包括例如苯基、萘基和菲基(phenanthryl)。芳基部分是众所周知的并且描述例如于Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997) 中。“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”是指苯基和萘基。除非另有说明,否则“芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”或“芳族残基”可以是未取代的或取代有1个至5个基团、优选1个至3个以下基团:OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0140] 如本申请所用,术语“苄基”是指其中一个氢原子由苯基替代的甲基,其中所述苯基可以任选地取代有1个至5个基团、优选1个至3个以下基团:OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0141] 如本申请所用,术语“杂环”或“杂环基”欲指饱和、部分不饱和或完全不饱和的稳定3元、4元、5元、6元或7元单环或二环杂环或7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元多环杂环,且其含有碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子;且包括任一上文所定义的杂环稠合至苯环的任何多环基团。氮和硫杂原子可以任选地氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p是0、1或2)。氮原子可以是取代的或未取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。杂环可在任一杂原子或碳原子连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物是稳定的,则本申请所述的杂环可以在碳或氮原子上进行取代。杂环中的氮可任选地进行季铵化。优选地,当杂环中的S和O原子的总数超过1个时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是杂环中的S和O原子的总数不超过1个。当使用术语“杂环”时,其意在包括杂芳基。

[0142] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、吡嗪基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基(chromenyl)、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡嗪基(indoliziny)、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉

基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑基吡啶基、噻唑烷基吡啶基(perimidinyl)、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。也包括包含例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0143] 5至10元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、羟吡啶基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、酞红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噻唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。

[0144] 5至6元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。也包括包含例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0145] 如本申请所用,术语“双环杂环”或“双环杂环基团”意在表示稳定的9元或10元杂环体系,所述杂环体系包含两个稠环并且由碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子构成。两个稠环中,一个环是包含5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环的5或6元单环芳族环,5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环各自都稠合到第二个环上。第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5或6元单环,并且包含5元杂环、6元杂环或碳环(条件是当第二个环是碳环时,第一个环不是苯并环)。

[0146] 双环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,从而得到稳定结构•。如果所得化合物是稳定的,则本申请所述的双环杂环基团可以在碳或氮原子上进行取代。优选地,当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中的S和O原子的总数不超过1。

[0147] 双环杂环基团的实例是但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和1,2,3,4-四氢-喹啉基。

[0148] 如本申请所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意在表示包括至少一个诸如硫、氧或氮等杂原子环成员的稳定单环和多环芳香族烃。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、

吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯甲酰基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧戊环基 (benzodioxolanyl) 和苯并二噁烷基。杂芳基是取代的或未取代的。氮原子是取代的或未取代的 (即, N或NR, 其中R为H或另一个取代基, 如果定义的话)。氮和硫杂原子可任选地氧化 (即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$, 其中为0、1或2)。

[0149] 桥接环也包括在杂环的定义中。当一个或多个原子 (即, C、O、N或S) 连接两个不相邻的碳原子或氮原子时, 就出现桥接环。桥接环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氮基团。注意的是, 桥总是将单环转换成三环。当环进行桥接时, 针对该环列举的取代基也可存于桥上。

[0150] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物质, 例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根。

[0151] 当在环结构内使用虚线环时, 这表明所述环结构可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0152] 如本申请所提及, 术语“取代的”意指至少一个氢原子由非氢基团替代, 条件是维持正常的化合价并且所述取代产生稳定的化合物。当取代基为酮基 (即, $=O$) 时, 则原子上的2个氢被替代。酮基取代基不存在于芳族部分上。当据说环体系 (例如, 碳环或杂环) 取代有羰基或双键时, 其意指所述羰基或双键为环的一部分 (即, 在环内)。如本申请所用的环双键是在两个相邻的环原子之间形成的双键 (例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

[0153] 在本发明的化合物上存在氮原子 (例如胺) 的情况下, 这些氮原子可通过用氧化剂 (例如, mCPBA和/或过氧化氢) 处理而转化为N-氧化物, 以提供本发明的其它化合物。因此, 所显示和要求保护的氮原子应视为涵盖所显示氮及其N-氧化物 ($N \rightarrow O$) 衍生物二者。

[0154] 当化合物的任何构成或式中的任何变量出现多于一次时, 则其在每次出现时的定义独立于其在每个其它出现时的定义。因此, 例如, 如果基团显示为取代有0-3个R基团, 则所述基团可以任选地取代有至多三个R基团, 并且每次出现时, R都独立地选自R的定义。此外, 取代基和/或变量的组合仅在此类组合得到稳定化合物时才被允许。

[0155] 当至取代基的键展示为与连接环中两个原子的键交叉时, 则这样的取代基可以键合至环上的任何原子。当列出取代基而未指明其中这样的取代基键合至给定式的化合物的其余部分的原子时, 则这样的取代基可经由这样的取代基中的任何原子进行键合。取代基和/或变量的组合仅在此类组合得到稳定化合物时才被允许。

[0156] 本申请所用短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应和/或其它问题或并发症, 与合理的获益/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0157] 如本申请所用, “药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物, 其中母体化合物通过制备其酸式或碱式盐而进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团例如胺的无机盐或有机酸盐; 和酸性基团例如羧酸的碱式盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如, 这样的常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些盐, 所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸; 和由有机酸制备的盐, 所述有机酸例如为乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、

乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟乙磺酸。

[0158] 本发明的药学上可接受的盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,可以通过将这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或有机溶剂中或在水和有机溶剂两者的混合物中反应来制备这些盐;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适宜的盐的例举可得自 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), 将其公开内容通过引用并入本申请中。

[0159] 另外,式I化合物可具有前药形式。将在体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任何化合物是本发明的范围和精神内的前药。各种形式的前药在本领域中是众所周知的。这样的前药衍生物中,例如参见:

[0160] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 和 Widder, K. 等人, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0161] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. 等人, eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

[0162] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0163] d) Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 和

[0164] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

[0165] 含有羧基的化合物可形成用作前药的生理学上可水解的酯,其通过在体内水解以产生式I化合物本身。这样的前药优选口服给药,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下,或在血液发生水解的情况下,可以使用肠胃外给药。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基苄基、4-甲氧基苄基、苄满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、 C_{1-6} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基(例如,乙酰氧基甲基,新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基- C_{1-6} 烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)和例如用于青霉素和头孢菌素领域的其它众所周知的生理学上可水解的酯。这样的酯可以通过本领域已知的常规技术来制备。

[0166] 前药的制备是本领域众所周知的,并且描述于例如, King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

[0167] 本发明意在包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。氕的原子核中有一个质子和一个中子,氕的质量是普通氢的两倍。氕可以由符号例如 ^2H 或 D 表示。本申请中的术语“氕代”本身或用于修饰化合物或基团时是指是指用氕原子替代与一个

或多个碳相连的一个或多个氢原子。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0168] 同位素标记的本发明化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术来制备,或可通过类似于本申请所述的方法使用适当的同位素标记的试剂代替在其它情况下采用的非标记试剂来制备。这样的化合物具有多种潜在用途,例如,用作确定潜在药物化合物与靶蛋白或受体结合的能力的标准品和试剂,或用于使与体内或体外的生物受体结合的本发明的化合物成像。

[0169] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示足够稳健以经受自反应混合物分离至有用纯度并调配成有效治疗剂的化合物。优选本发明的化合物不包含N-卤代、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0170] 术语“溶剂合物”意指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子(无论有机抑或无机)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下,例如当一种或多种溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,溶剂合物将能够分离。溶剂合物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可以包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物这两者。示例性的溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域公知的。

[0171] 如下定义了本申请所用的缩写:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“eq”表示当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“μL”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔浓度,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“atm”表示大气压,“psi”表示磅每平方英寸,“conc.”表示浓的,“sat”或“saturated”表示饱和的,“MW”表示分子量,“mp”表示熔点,“ee”表示对映体过量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LCMS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振谱,“nOe”表示核欧沃豪斯效应(nuclear Overhauser effect)光谱,“¹H”表示质子,“δ”表示德尔塔(delta),“s”表示单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,和“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟知的立体化学名称。

[0172]	Me	甲基
[0173]	Et	乙基
[0174]	Pr	丙基
[0175]	i-Pr	异丙基
[0176]	Bu	丁基
[0177]	i-Bu	异丁基
[0178]	t-Bu	叔丁基
[0179]	Ph	苯基
[0180]	Bn	苄基
[0181]	Boc	叔丁氧基羰基
[0182]	AcOH或HOAc	乙酸
[0183]	AlCl ₃	氯化铝

[0184]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0185]	BBr ₃	三溴化硼
[0186]	BCl ₃	三氯化硼
[0187]	BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯
[0188]	BOP试剂	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓盐
[0189]	Burgess试剂	1-甲氧基-N-三乙基铵磺酰-甲亚胺酸酯(methanimidate)
[0190]	CBz	苄氧羰基
[0191]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0192]	CH ₃ CN或ACN	乙腈
[0193]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0194]	CDI	羰基二咪唑
[0195]	CHCl ₃	氯仿
[0196]	mCPBA	或 间氯过苯甲酸
[0197]	m-CPBA	
[0198]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0199]	Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
[0200]	Cy ₂ NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
[0201]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0202]	DCE	1,2二氯乙烷
[0203]	DCM	二氯甲烷
[0204]	DEA	二乙胺
[0205]	戴斯-马丁	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰
[0206]	(Dess-Martin)	(benziodoxol)-3-(1H)-酮
[0207]	DIC或DIPCDI	二异丙基碳二亚胺
[0208]	DIEA、DIPEA或	二异丙基乙胺
[0209]	许尼希氏(Hunig)	
[0210]	碱	
[0211]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0212]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0213]	DMF	二甲基甲酰胺
[0214]	DMSO	二甲亚砜
[0215]	cDNA	互补DNA
[0216]	Dppp	(R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷
[0217]	DuPhos	(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊基)苯
[0218]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
[0219]	EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0220]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0221]	(S,S)-EtDuPhosRh	(+)-三氟甲磺酸1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊

[0222]	(I)	基) 苯(1,5-环辛二烯) 铯(I)
[0223]	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0224]	EtOAc	乙酸乙酯
[0225]	Et ₂ O	乙醚
[0226]	EtOH	乙醇
[0227]	GMF	玻璃微纤维过滤器
[0228]	Grubbs (II)	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基) 二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦) 钨
[0229]	HCl	盐酸
[0230]	HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
[0231]	HEPES	4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸
[0232]	Hex	己烷
[0233]	HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
[0234]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0235]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0236]	KOAc	乙酸钾
[0237]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0238]	LAH	氢化铝锂
[0239]	LG	离去基团
[0240]	LiOH	氢氧化锂
[0241]	MeOH	甲醇
[0242]	MgSO ₄	硫酸镁
[0243]	MsOH或MSA	甲磺酸
[0244]	NaCl	氯化钠
[0245]	NaH	氢化钠
[0246]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0247]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0248]	NaOH	氢氧化钠
[0249]	Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
[0250]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0251]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0252]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0253]	NH ₃	氨
[0254]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0255]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0256]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0257]	OTf	三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯
[0258]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮) 二钯(0)
[0259]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)

- [0260] Pd/C 碳载钯
- [0261] Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0262] Ph₃PCl₂ 二氯化三苯基膦
- [0263] PG 保护基团
- [0264] POCl₃ 三氯氧化磷
- [0265] i-PrOH或IPA 异丙醇
- [0266] PS 聚苯乙烯
- [0267] SEM-Cl 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物
- [0268] SiO₂ 二氧化硅
- [0269] SnCl₂ 氯化锡(II)
- [0270] TBAI 四正丁基碘化铵
- [0271] TEA 三乙胺
- [0272] TFA 三氟乙酸
- [0273] THF 四氢呋喃
- [0274] TMSCHN₂ 三甲基甲硅烷基重氮甲烷
- [0275] T3P 丙烷膦酸酐
- [0276] TRIS 三(羟甲基)氨基甲烷

[0277] 本发明的化合物可以以有机合成领域的技术人员已知的多种方式制备。

[0278] IV.生物学

[0279] 体外测定

[0280] 可在30μL含有20mM HEPES(pH 7.5)、20mM MgCl₂、0.015%Brij-35、4mM DTT、5μM ATP和1.5μM肽底物(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH)(SEQ ID No.1)的测定物中确定本发明化合物作为ROCK抑制剂的有效性。将化合物溶解于DMSO中,使得DMSO的最终浓度<2%,且利用Rho激酶变体开始反应。在培育后,通过添加EDTA终止反应,并使用LABCHIP®3000读取器(Caliper Life Sciences)分离磷酸化肽和未磷酸化肽。对照由不含有化合物的测定物构成,且背景由含有酶和底物但在反应开始时具有EDTA以抑制激酶活性的测定物构成。以剂量-响应模式测试化合物,且在每一化合物浓度下计算激酶活性的抑制。使用曲线拟合程序拟合抑制数据以确定IC₅₀;即,抑制50%的激酶活性所需化合物的浓度。

[0281] 在上述ROCK测定中测试代表性实例,并发现其具有ROCK抑制活性。观察到≤50μM(50000nM)的ROCK抑制活性(IC₅₀值)范围。下表A列出对于以下实施例测量的ROCK IC₅₀值。

[0282] 表A

[0283]	实施例 No.	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
	1	547
	2	156

[0284]

实施例 No.	ROCK2 (nM) IC ₅₀
3	268
4	76
5	105
6	110
7	396
8	115
9	3295
10	1698
11	1157
12	846
13	96
14	320
15	597
16	96
17	70
18	326
19	287
20	537
21	73
22	148
23	62
24	103
25	165
26	128
27	15
28	258
29	141
30	235

[0285]

实施例 No.	ROCK2 (nM) IC ₅₀
31	47
32	68
33	17
34	105
35	192
36	175
37	202
38	388
39	983
40	378
41	496
42	2034
43	165
44	489
45	678
46	557
47	211
48	204
49	149
50	1099
51	414
52	87
53	284
54	874
55	1508
60	220
61	334
62	398

[0286]

实施例 No.	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
63	733
64	890
65	964
66	1,072
67	1,167
68	1,296
69	1,558
70	2,235

[0287] V. 药物组合物、制剂和组合

[0288] 本发明化合物可以诸如片剂、胶囊(其各自包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒、酏剂、酞剂、悬浮液、糖浆和乳液等口服剂型给药。其还可以静脉内(浓注或输注)、腹腔内、皮下或肌肉内形式给药,其均使用医药领域技术人员熟知的剂型。其可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准医药实践选择的药物载体来给药。

[0289] 术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其他药学上可接受的载体组合的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域一般公认用于将生物活性剂递送至动物(特别是哺乳动物)的介质,包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物,例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。药学上可接受的载体根据本领域技术人员的范围内所熟知的多种因素来调配。这些因素包括(但不限于):所调配活性剂的类型和性质;含有该活性剂的组合物欲给予的患者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质二者,以及多种固体和半固体剂型。此类载体除活性剂外可包括多种不同成分和添加剂,此类其他成分由于本领域技术人员已知的各种原因(例如,稳定活性剂、粘合剂等)包括于制剂中。关于药学上可接受的适宜载体及其选择中所涉及的因素的说明参见多个易于获得的来源,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[0290] 当然,本发明化合物的给药方案将取决于已知因素而变化,诸如特定药剂的药效学特征及其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能,及期望效应。医师或兽医可确定和开处方预防、抵抗或阻止病症进展所需药物的有效量。

[0291] 经由一般指引,在用于指定效应时,每一活性成分的每日口服剂量范围将介于约0.001mg/kg体重至约1000mg/kg体重之间,优选介于约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天之间,且最优选介于约0.1mg/kg/天至约20mg/kg/天之间。在恒速输注期间,静脉内最优选剂量将介于约0.001mg/kg/分钟至约10mg/kg/分钟的范围。本发明化合物可以单一每日剂量给予,或总每日剂量可以每日两次、三次或四次的分开剂量给予。

[0292] 还可通过肠胃外给予(例如静脉内、动脉内、肌内或皮下)给予本发明化合物。在静脉内或动脉内给予时,可连续或间歇性给予剂量。此外,可研发用于肌内和皮下递送的制剂以确保逐渐释放活性药物成分。

[0293] 本发明化合物可以鼻内形式经由局部使用适宜鼻内媒介物或经由经皮途径使用经皮皮肤贴片给予。在以经皮递送系统形式给予时,在整个剂量方案期间当然应连续而非间断性地给予剂量。

[0294] 化合物通常与根据所欲给予形式(例如口服片剂、胶囊、酏剂和糖浆)适当选择的适宜药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)混合且符合常规药学实践给予。

[0295] 举例而言,对于片剂或胶囊形式的口服给药而言,活性药物组分可与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体(例如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等)组合;对于液体形式的口服给药而言,口服药物组分可与任一口服、无毒、药学上可接受的惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)组合。另外,在期望或需要时,适宜粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可纳入混合物中。适宜粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0296] 本发明化合物也可以脂质体递送系统形式(例如小单室囊泡、大单室囊泡和多室囊泡)给予。脂质体可自多种磷脂(例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0297] 本发明化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或经棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明化合物可与一类可用于达成药物的受控释放的生物可降解聚合物偶联,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚氨基己酸己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚丙烯酸酞基酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0298] 适于给药的剂型(药物组合物)可含有约1毫克至约1000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,以组合物的总重量计,活性成分的存在量通常为约0.1重量%至95重量%。

[0299] 明胶胶囊可含有活性成分和粉末化载体,例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似稀释剂来制备压缩片剂。可将片剂和胶囊二者制成持续释放产品以在数小时时段内连续释放药物。可对压缩片剂实施糖包覆或膜包覆以掩蔽任何不良气味并保护片剂免受大气影响,或实施肠包覆以在胃肠道中选择性地崩解。

[0300] 用于口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂以提高患者接受性。

[0301] 通常,水、适宜油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)及相关糖溶液和二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)为肠胃外溶液的适宜载体。用于肠胃外给药的溶液优选地含有活性成分的水溶性盐、适宜稳定剂和(若需要)缓冲物质。诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸等单独或组合的抗氧化剂为适宜稳定剂。还使用枸橼酸及其盐和EDTA钠。另外,肠胃外溶液可含有防腐剂,例如苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯

丁醇。

[0302] 本发明化合物可单独给予或与一或多种其他治疗剂组合给予。“组合给予”或“组合法”意指将本发明化合物和一或多种其他治疗剂同时给予所治疗的哺乳动物。在组合给药时，每一组分可同时给予或在不同时间点以任一顺序依序给予。因此，每一组分可分开给予但时间足够接近，以便提供期望治疗效应。

[0303] 本发明化合物还可用作涉及ROCK的抑制的测试或测定中的标准品或参考化合物，例如用作质量标准品或对照。此类化合物可以商品化试剂盒提供以（例如）用于涉及ROCK的药物研究。举例而言，本发明化合物可在测定中用作参考以比较其已知活性与具有未知活性的化合物。此将确保实验者正确实施测定且提供比较依据，尤其在测试化合物为参考化合物的衍生物时。在研发新的测定或方案时，可使用本发明化合物测试其有效性。

[0304] 本发明还涵盖制品。如本文所用制品意欲包括（但不限于）试剂盒和包装。本发明制品包含：(a) 第一容器；(b) 位于该第一容器内的药物组合物，其中该组合物包含：第一治疗剂，其包含：本发明化合物或其药学上可接受的盐形式；和(c) 包装插页，其陈述该药物组合物可用于治疗心血管和/或炎性病症（如先前所定义）。在另一实施方案中，包装插页陈述药物组合物可与第二治疗剂组合用于（如前文所定义）治疗心血管和/或炎性病症。该制品可进一步包含：(d) 第二容器，其中组分(a)和(b)位于第二容器内且组分(c)位于第二容器内或位于其外部。位于第一和第二容器内意指各个容器将物品容纳于其边界内。

[0305] 第一容器为用于容纳药物组合物的贮器。此容器可用于制造、储存、运送和/或零售/批发。第一容器意欲涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管（例如，用于乳霜制剂）或用于制造、容纳、储存或分配药品的任何其他容器。

[0306] 第二容器为用于容纳第一容器和任选地包装插页者。第二容器的实例包括（但不限于）盒（例如，纸板盒或塑料盒）、条板箱、纸板箱、袋（例如，纸袋或塑料袋）、小袋和包。包装插页可经由胶带、胶水、U形钉或另一附接方法物理附接至第一容器外部，或其可位于第二容器内部，未经任何物理方式附接至第一容器。或者，包装插页位于第二容器外部。在位于第二容器外部时，包装插页优选经由胶带、胶水、U形钉或另一附接方法物理附接。或者，其可不经物理附接毗邻或触及第二容器外部。

[0307] 包装插页为标记、标签、标记物等，其列举与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所列举信息通常将由管理欲出售制品的地方的管理机构（例如，美国食品药品监督管理局（United States Food and Drug Administration））确定。优选地，包装插页明确列举已批准使用药物组合物的适应症。包装插页可由任何材料制得，个体可在该包装插页上阅读其中或其上所含的信息。优选地，包装插页为其上已形成（例如，印刷或施加）期望信息的可印刷材料（例如，纸、塑料、纸板、箔、粘附剂背衬纸或塑料等）。

[0308] 根据示例性实施方案的以下说明将明了本发明的其他特征，这些示例性实施方案为用于阐释本发明且不意欲限制本发明。使用本文所公开的方法来制备、分离和表征下列实施例。

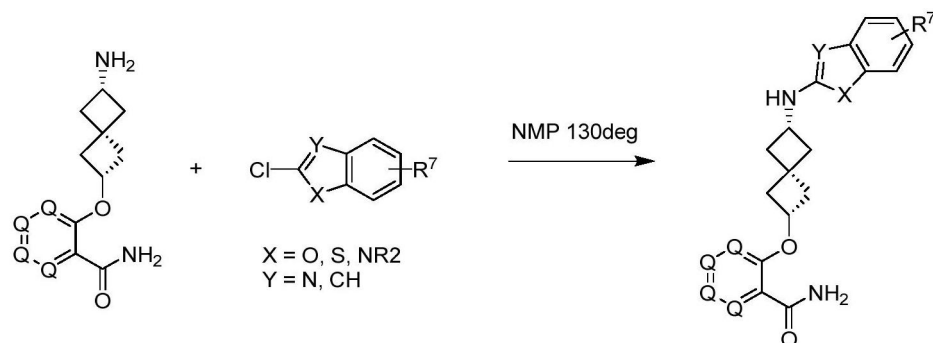
[0309] VI. 包括方案在内的一般合成

[0310] 通过一般方案中阐述的方法制备的本发明化合物的实施例在下文所阐述的中间体和实施例部分中给出。同手性实施例的制备可通过本领域技术人员已知的技术来实施。举例而言，同手性化合物可通过使用手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备。或者，实施

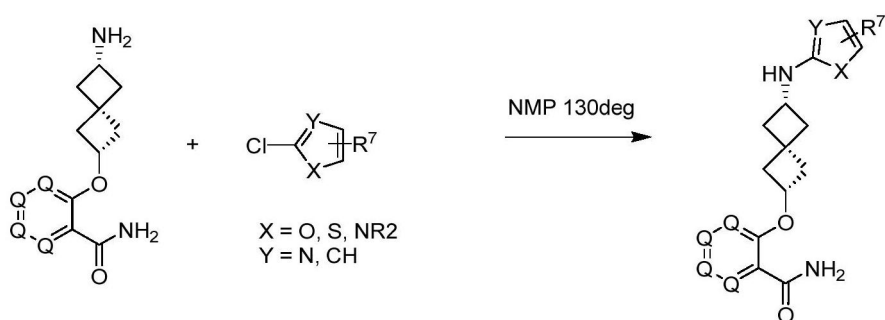
例化合物可通过已知产生富含对映异构体的产物的方法来制备。所述方法包括(但不限于)在外消旋中间体中纳入手性辅助官能团,其用于控制转变的非对映选择性,从而在该手性辅助官能团裂解后提供富含对映异构体的产物。

[0311] 还应认识到,在该领域中计划任一合成路线时,另一主要考虑因素为慎重选择用于保护存于本发明所述化合物中的反应官能团的保护基团。向训练有素的从业者阐述许多替代方式的权威解释为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley-Interscience(2006))。

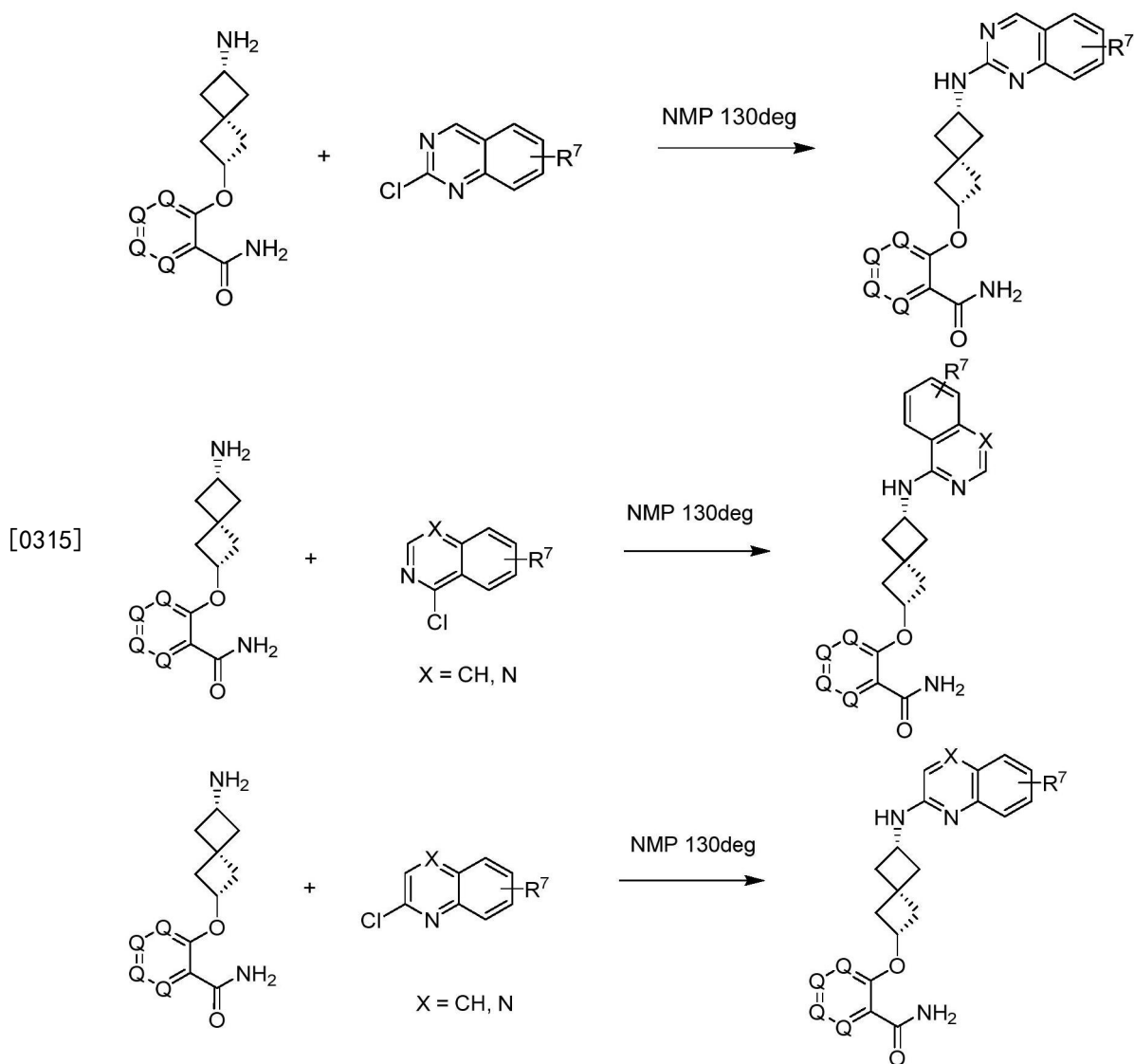
[0312] 本发明的化合物可通过如下制备:加热2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺与商购可得双环或单环卤代杂环中间体(商业)。



[0313]



[0314] 本发明的化合物也可通过如下制备:加热2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺与商购可得双环卤代杂环中间体(商业)。



[0316] 本发明的水杨酰胺化合物也可根据上述方案制备。

[0317] 中间体和最终产物的纯化经由正相或反相色谱来实施。除非另外指明, 否则正相色谱使用预填充的SiO₂柱用己烷和EtOAc、DCM和MeOH的梯度洗脱来实施。反相制备型HPLC为使用C18管柱用溶剂A (90%水、10% MeOH、0.1% TFA) 和溶剂B (10%水、90% MeOH、0.1% TFA, UV 220nm) 的梯度、或用溶剂A (90%水、10% CH₃CN、0.1% TFA) 和溶剂B (10%水、90% CH₃CN、0.1% TFA, UV 220nm) 的梯度、或用溶剂A (98%水、2% CH₃CN、0.05% TFA) 和溶剂B (98% CH₃CN、2%水、0.05% TFA, UV 220nm) 的梯度洗脱、(或) 使用Sunfire制备型C18 OBD 5u 30×100mm、0-100%B的25分钟梯度来实施。A=H₂O/CH₃CN/TFA 90:10:0.1。B=CH₃CN/H₂O/TFA90:10:0.1。

[0318] 最终产物的分析通过反相分析HPLC使用方法A、B和C进行。除非另有说明,否则使用方法A进行分析。

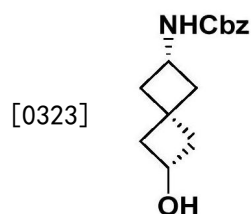
[0319] 方法A:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水与10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,随后于100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0320] 方法B:Waters XBridge BEH C18 XP (50x 2.1mm) 2.5 μ m;流动相A:5:95乙腈:水与

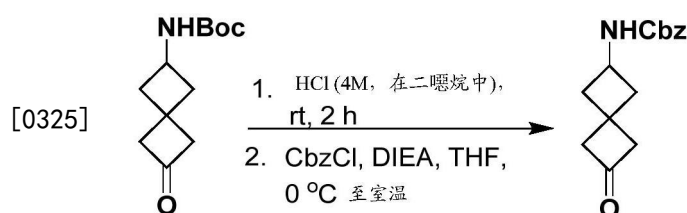
10mM NH₄OAc;流动相B:95:5乙腈:水与10mM NH₄OAc;温度:50℃;梯度:3分钟内的0-100% B;流量:1.1ml/min。

[0321] 方法C:Waters XBridge BEH C18 XP (50x 2.1mm) 2.5μm;流动相A:5:95乙腈:水与0.1%TFA;流动相B:95:5乙腈:水与0.1%TFA;温度:50℃;梯度:3分钟内的0-100%B;流量:1.1ml/min。

[0322] 中间体1.制备((2S,4s,6S)-6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯。



[0324] 中间体1A.制备((2S,4s,6S)-6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯



[0326] 商购可得(6-氧代螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.150g,0.666mmol)溶解在HCl (4M,在二噁烷中) (5.0mL,20mmol)中。搅拌2h后,将反应混合物浓缩并且与Et₂O (4x10 mL)进行共蒸发,在高真空下进一步干燥。将脱保护的氨基螺酮HCl盐悬浮在无水THF (5mL)中并且冷却至0℃。然后,逐滴加入Cbz-Cl (0.105mL,0.732mmol),随后立即加入DIEA (0.291mL,1.66mmol)。在0℃将反应混合物搅拌30min,然后移除冰浴,在rt搅拌反应混合物。1h后,反应混合物通过用MeOH (0.5mL)淬灭,浓缩,残留物经正相色谱纯化,得到(6-氧代螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯(0.153g,89%收率),其为无色糖浆状物。MS (ESI) m/z: 260.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δppm 7.36 (s,5H), 5.10 (s,2H), 4.95 (br s,1H), 4.31-4.15 (m,1H), 3.14 (br d, J=2.9Hz,2H), 3.09-3.04 (m,2H), 2.71-2.50 (m,2H), 2.27-2.13 (m,2H)。

[0327] 中间体1B.



[0329] (6-氧代螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯(0.153g,0.590mmol)溶解在无水THF (3mL)/MeOH (3mL)中并且冷却至0℃。将NaBH₄ (0.033g,0.885mmol)一次性加入并且在0℃搅拌30min,然后使反应混合物变为rt。另外30min后,反应通过用饱和NH₄Cl (1mL)淬灭。通过在减压下浓缩除去有机物。将所得残留物溶解在EtOAc (50mL)中并且用饱和NH₄Cl (25mL)处理。5min后,分离有机相,用盐水 (25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯(0.154g,0.589mmol,100%收率),其为白色固体。该物质用

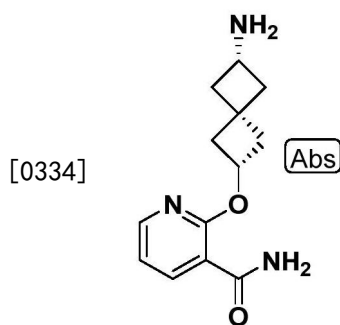
于下一步骤。MS (ESI) m/z : 262.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27 (s, 5H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.74 (br s, 3H), 2.47-2.13 (m, 4H), 1.94-1.70 (m, 4H)。

[0330] 中间体1. 制备 ((2S, 4s, 6S) -6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基) 氨基甲酸苄酯。

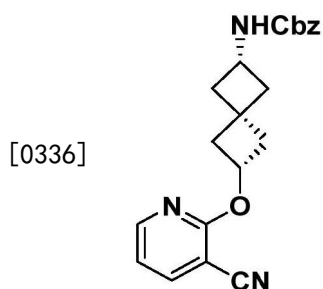


[0332] 中间体1B (100mg, 0.383mmol) 经历手性制备型HPLC (仪器: PIC溶液制备型SFC (柱: Chiralpak IF, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 15% MeOH+0.1% DEA/85% CO₂; 流量条件: 85mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm; 注入细节: 0.5mL的各级分), 收集第一个峰, 得到中间体1 (48mg, 48%收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z : 262.0 (M+H)⁺. ¹H NMR: (500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 5H), 5.08 (br s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.20 (quin, J=7.2Hz, 1H), 4.10 (br d, J=7.4Hz, 1H), 2.47 (br d, J=4.4Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 4H)。

[0333] 中间体2: 2-(((2S, 4s, 6S) -6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基) 烟酰胺



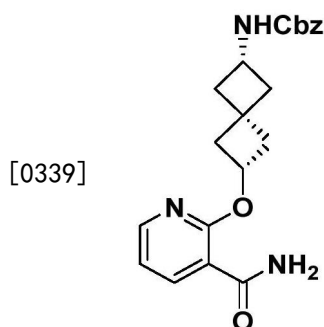
[0335] 中间体2A. 制备 ((2S, 4s, 6S) -6-((3-氰基吡啶-2-基) 氧基) 螺[3.3]庚烷-2-基) 氨基甲酸苄酯



[0337] 在0℃向中间体1 (0.48g, 1.8mmol) 在无水THF (14mL) 中的溶液中, 加入60% NaH (0.162g, 4.04mmol)。在rt搅拌反应混合物直到变得几乎均匀 (约30min), 然后, 一次性加入2-氯烟腈 (0.5g, 4mmol), 使反应混合物搅拌16h。反应混合物通过加入sat. NH₄Cl淬灭, 蒸发。将残留物在水 (20mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。水层用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。合并的有机层用sat. NaHCO₃和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩。残留物通过快速色谱纯化, 得到 (6-((3-氰基吡啶-2-基) 氧基) 螺[3.3]庚烷-2-基) 氨基甲酸苄酯 (0.52g, 78%收率), 其为澄清油状物。MS (ESI) m/z : 364.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, J=5.1, 2.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 5H), 6.95 (dd, J=7.6, 5.0Hz, 1H),

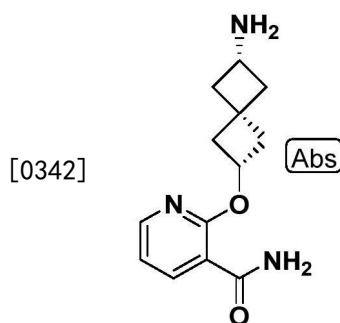
5.23 (quin, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (br. s., 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.59-2.38 (m, 3H), 2.27 (dt, $J=11.8, 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H)。

[0338] 实施例2B. 制备 ((2S, 4s, 6S) -6-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸苄酯



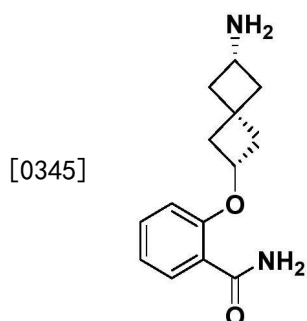
[0340] 向中间体2A (0.52g, 1.4mmol) 在DMSO (12mL) 中的溶液中, 加入 K_2CO_3 (0.593g, 4.29mmol) 和氧化镁 (0.288g, 7.15mmol)。向反应中在5min内逐滴加入30% aq. 过氧化氢 (1.61mL, 15.7mmol) (轻微放热), 在rt搅拌反应混合物。将反应混合物用EtOAc (80mL) 和稀HCl (25mL) 稀释。分离有机相, 用sat. NaHCO_3 (2x25 mL) 和盐水 (1x25 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤。在减压下除去溶剂。将外消旋产物经历制备型HPLC, 得到实施例2B (229mg, 42% 收率)。MS (ESI) m/z : 382.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0341] 中间体2C. 制备2-(((aR) -6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0343] 在50psi将在MeOH/EtOH和90mg (50%水) Pd/C中的中间体2B (229mg, 0.601mmol) 氢化。将混合物过滤, 浓缩, 得到实施例2C (146mg, 98% 收率)。MS (ESI) m/z : 248.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

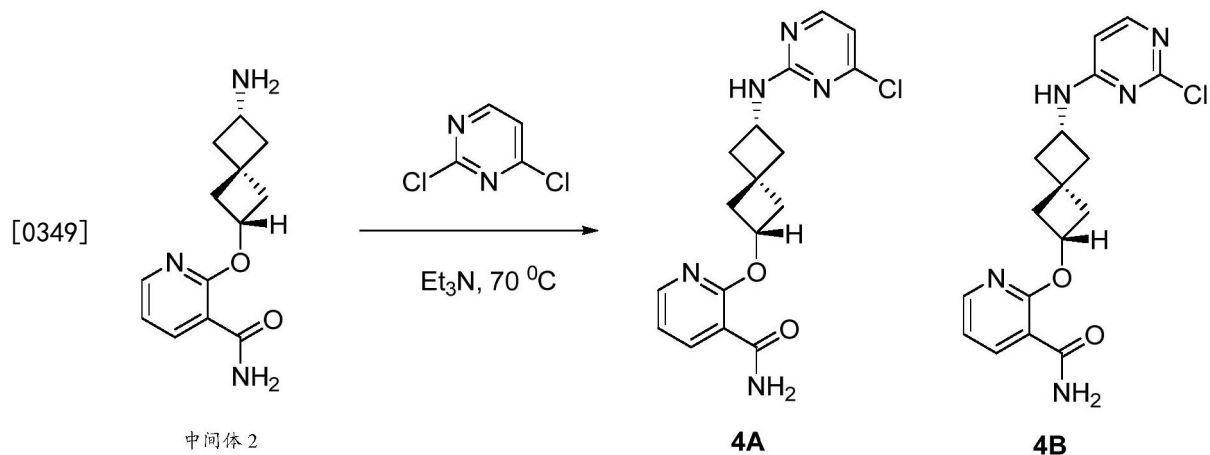
[0344] 中间体3. 制备2-(((2S, 4s, 6S) -6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)苯甲酰胺



[0346] 中间体3以类似于中间体2所采用的方式通过用2-F-苄腈替代2-F-3-氰基吡啶来制备。MS (ESI) m/z : 248.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0347] 用于中间体2和3的偶联的本发明的杂环中间体全部购自商业来源。

[0348] 中间体-4:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺&2-(((2S,4s,6S)-6-((2-氯嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺

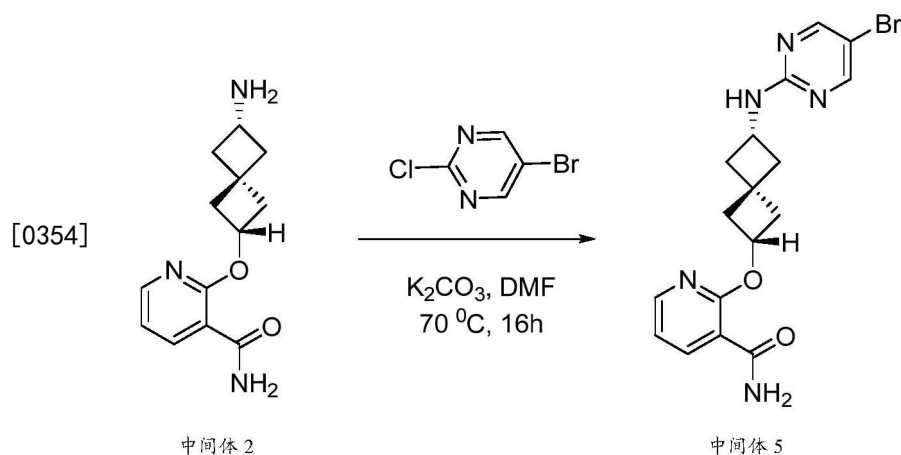


[0350] 2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺(中间体2)(700mg, 2.83mmol)溶解在乙醇(10mL)中,向该溶液中加入2,4-二氯嘧啶(422mg,2.83mmol)和三乙胺(1.184mL,8.49mmol)。在70℃将反应混合物搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩,直接在硅胶色谱上纯化,得到两种区域异构体2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺(中间体4A)(280mg,0.777mmol,27%收率)和2-(((2S,4s,6S)-6-((2-氯嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺,中间体4B(360mg, 0.997mmol,35%收率),中间体4A和中间体4B均为灰白色固体。

[0351] 中间体4A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 2H), 8.24-8.14 (m, 1H), 7.96 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.55 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=7.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.14 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.20 (dd, $J=12.0, 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.07 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)。LCMS $m/z=360.2$ (M+H); HPLC纯度99%,保留时间2.027min(方法-A)。

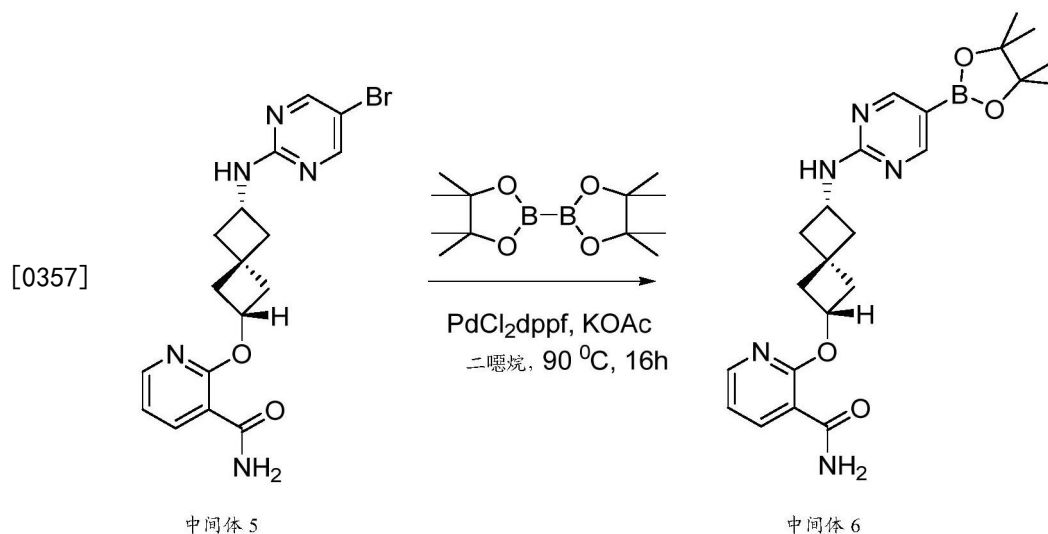
[0352] 中间体4B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=7.6, 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.56 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.42 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.21 (dd, $J=11.6, 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H)。LCMS $m/z=360.2$ (M+H); HPLC纯度99%,保留时间1.533min(方法-A)。

[0353] 中间体5:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



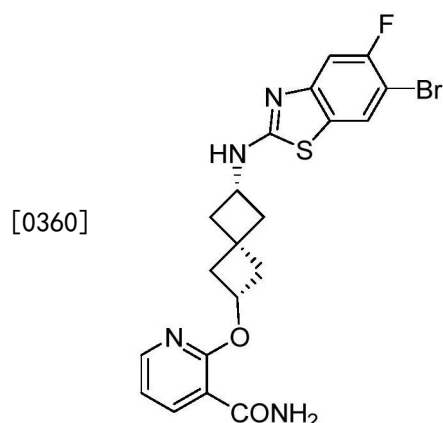
[0355] 将5-溴-2-氯嘧啶 (352mg, 1.82mmol) 加入2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (500mg, 2.02mmol)、中间体2和 K_2CO_3 (838mg, 6.07mmol) 溶解在DMF (10mL) 中的混合物中, 在80℃将反应混合物加热16h。使反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在水 (200mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 之间分配。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。将所得残留物用乙醚研磨, 得到所需产物2-(((2S,4s,6S)-6-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (500mg, 1.10mmol, 54%收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z : 406.3 ($M+2H$)⁺。

[0356] 中间体6: 制备2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0358] 将二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (101mg, 0.124mmol) 加入到2-(((6-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (500mg, 1.24mmol)、双(频那醇合)二硼 (628mg, 2.47mmol) 和乙酸钾 (364mg, 3.71mmol) 溶解在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物用氩气吹扫并且加热至90℃持续16h。将冷却的反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并且在硅藻土床上过滤。将滤液用水 (100mL) 洗涤, 将有机层在减压下蒸发, 得到棕色固体2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺, 其无需进一步纯化即可使用。MS (ESI) m/z : 452.3 ($M+H$)⁺。

[0359] 实施例-1:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((6-溴-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



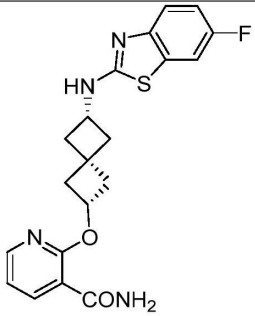
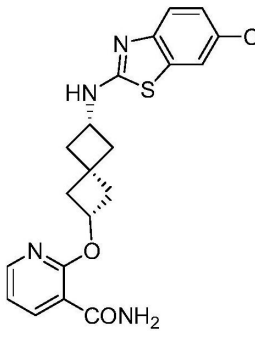
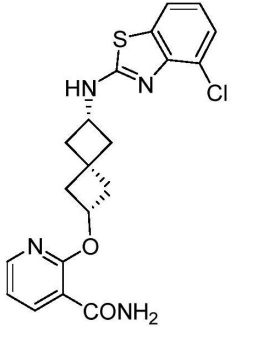
[0361] 在微波小瓶中加入2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺中间体2 (12mg, 0.050mmol) 并且溶解在NMP (1mL) 中。向该溶液中加入6-溴-2-氯-5-氟苯并[d]噻唑 (13mg, 0.050mmol), 然后加入许尼希氏 (Hunig) 碱 (0.1mL)。将小瓶密封并且在130℃加热过夜。使深棕色溶液冷却并且在真空下浓缩。将残留物进行反相HPLC纯化, 得到实施例1, 其为固体 (8.4mg, 34%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br d, J=6.7Hz, 1H), 8.27 (br d, J=3.4Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.1Hz, 1H), 4.22 (br d, J=6.7Hz, 1H), 2.66 (br dd, J=11.1, 5.6Hz, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H)。LCMS m/z=477.9 (M+H)⁺; HPLC纯度>98%, 保留时间1.96min (方法-A)。

[0362] 根据实施例1的一般步骤制备了实施例2-14。

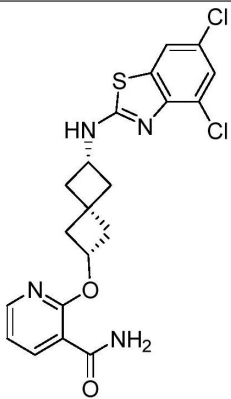
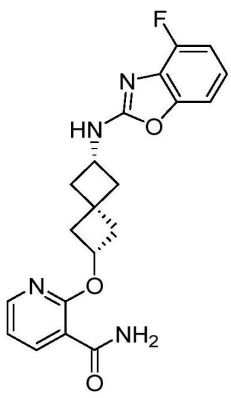
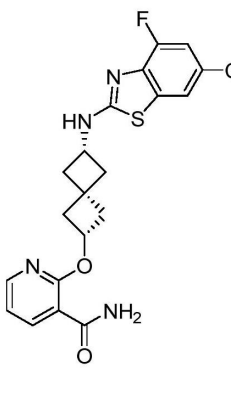
[0363]

实 施 例#	结构	名称	¹ H NMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC保 留时间 (min)
2		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟 苯并[d]噻唑-2-基)氨基	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (br d, J=7.3	399.3	1.851

[0364]

		基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 5.23 (quin, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 2.66 (dt, $J=11.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H)。 LCMS $m/z = 399.3 (M+H)^+$		
3		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-氯 苯并[d]噻唑-2-基)氨 基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.19 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.26 (quin, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 2.68 (dt, $J=11.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H)	415.3	2.031
4		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-氯 苯并[d]噻唑-2-基)氨 基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.27 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 8.17 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.23 (quin, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.16 (dt, $J=10.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H)	416.2	1.854
5		2-(((2S,4S,6S)-6-((4,6-	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ	449.9	2.179

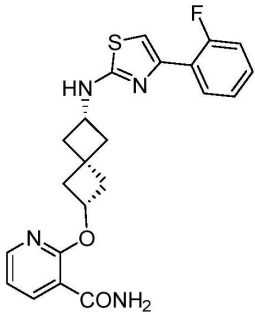
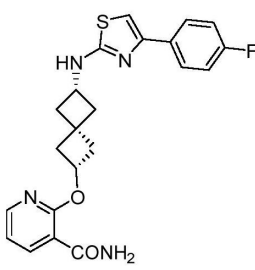
[0365]

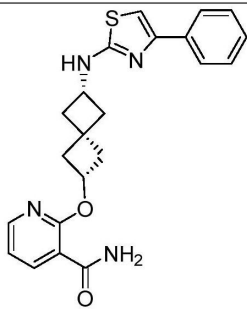
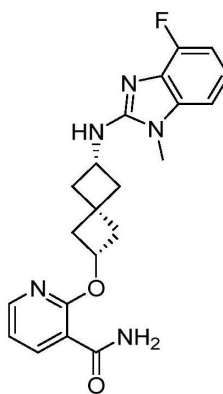
		二氯苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	8.77 (br s, 1H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.1 Hz, 1H)		
6		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-氟苯并[d]噁唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.23 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.24 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 2H)	383.2	1.603
7		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-氯-4-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.23 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H)	434.1	2.015

[0366]

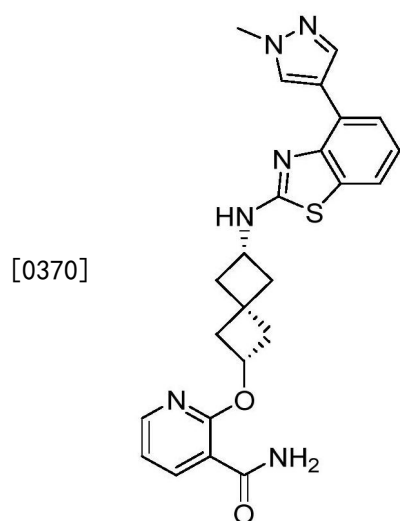
8		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.54 (br s, 2H), 7.11 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.26 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (dt, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 1.88 (br s, 1H), 1.02 (d, J=6.2 Hz, 1H)	437.2	1.886
9		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.96 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.43 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 2H), 5.23 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.26 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 3.17 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H)	442.0	2.259
10		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(2-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.22 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.26	442.1	2.091

[0367]

			(dd, J=10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)		
11		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(2-氟苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 5.32 - 5.15 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (br s, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)	425.1	2.051
12		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.19 (br t, J=8.7 Hz, 2H), 7.11 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.22 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (dt, J=10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.01 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)	425.2	1.947
13		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-苯基噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 5.32 - 5.15 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (br s, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.1 Hz, 1H)	407.2	1.826

		[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	J=7.3 Hz, 1H), 8.02 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H)			
[0368]	14		2-(((2S,4S,6S)-6-((4- 氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 5.26 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.70 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 4H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 1H)	396.2	1.488

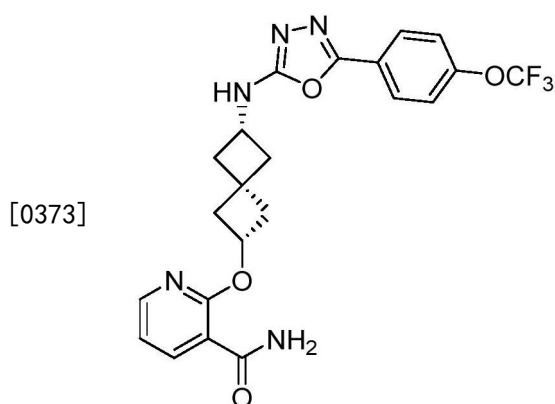
[0369] 实施例-15:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0371] 在微波密封小瓶中加入2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氯苯并[d]噻唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺(实施例-4:15mg,0.040mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.52mg,0.0400mmol)。向该混合物中加入二噁烷和 K_3PO_4 溶液(3M,0.15mL)。脱气0.5h后,加入Xphospalladacycle Gen 3催化剂(1mg,1.09mM),将反应容器密封。将反应混合物在微波辐射下于120deg加热30min。将反应混合物过滤,在减压下浓缩,进行反相HPLC纯化,得到实施例15(4.1mg,24%)。 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.41(s,1H),8.36(br d,J=6.1Hz,1H),8.29(d,J=5.2Hz,1H),8.23-8.13(m,1H),7.71(br s,1H),7.62(br s,1H),7.52(dd,J=7.3,4.3Hz,1H),7.25(br s,1H),7.19-7.08(m,1H),7.08-7.00(m,1H),5.26(quin,J=7.1Hz,1H),4.26(br d,J=6.7Hz,1H),3.91(s,2H),2.83-2.67(m,1H),2.63(br dd,J=10.8,6.6Hz,1H),2.57-2.54(m,3H),2.35-2.16(m,3H),1.01(d,J=6.4Hz,1H)。LCMS m/z =461.1 (M+H) $^+$;HPLC纯度90%,保留时间1.792min(方法-A)。

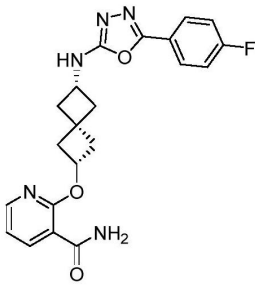
[0372] 实施例-16:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



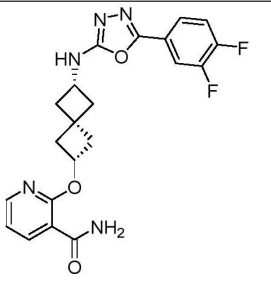
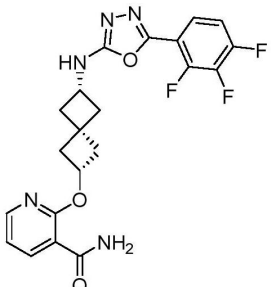
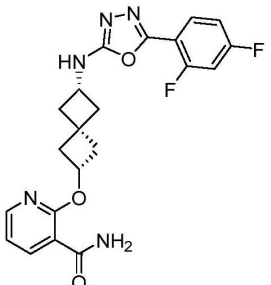
[0374] 将4-三氟甲氧基苯基酰肼(15mg,0.068mmol)溶解在THF(0.5mL)中。向该溶液中加入CDI试剂(11mg,0.068mmol),然后加入许尼希氏碱(0.1ml)。在r.t.将反应混合物搅拌3h。然后向溶液中加入2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺(中间体2)(17mg,0.068mmol),在r.t.将反应混合物搅拌过夜,在减压下浓缩,直接通过反相HPLC纯化,得到实施例16(2mg,6%)。 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.28(d,J=5.4Hz,1H),8.23-8.09(m,2H),7.94(d,J=8.9Hz,2H),7.71(br s,1H),7.60(br s,1H),7.55(br d,J=8.2Hz,2H),7.12(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),5.24(br t,J=7.2Hz,1H),4.09-4.00(m,1H),3.58(br s,1H),3.18(br d,J=4.9Hz,1H),2.67(br dd,J=11.3,5.2Hz,1H),2.60-2.54(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.26(ddd,J=18.7,11.4,7.2Hz,2H),2.19-2.11(m,1H),1.01(d,J=6.1Hz,1H)。LCMS m/z =476.1 (M+H) $^+$;HPLC纯度>97%,保留时间1.751min(方法-A)。

[0375] 实施例17-20根据实施例1的一般步骤所述制备。

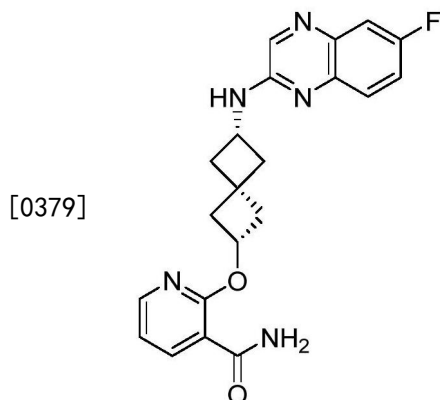
[0376]

实 施 例 #	结 构	名 称	HNMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保 留 时 间 (min)
17		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4- 氟苯基)-1,3,4-噁二唑 -2-基)氨基)螺[3.3]庚烷 -2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 - 8.23 (m, 1H), 8.18 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.39 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.16 - 3.96 (m, 1H), 3.18 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.67 (dt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.25 (ddd, J=18.7, 11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 1H)	410	1.648
18		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(3, 4-二氟苯基)-1,3,4-噁	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.17 (d,	428.1	1.621

[0377]

		二唑-2-基)氨基)螺[3.3] 庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	J=6.7 Hz, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (t, J=6.2 Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 2.67 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (ddd, J=18.4, 11.2, 7.6 Hz, 2H), 2.14 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 1.01 (m, 1H)。		
19		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2, 3,4-三氟苯基)-1,3,4-噁 二唑-2-基)氨基)螺[3.3] 庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.26 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.53 - 2.50 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 3H)	446.3	1.637
20		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2, 4-二氟苯基)-1,3,4-噁 二唑-2-基)氨基)螺[3.3] 庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 7.29 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.67 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 4H)	428.3	1.455

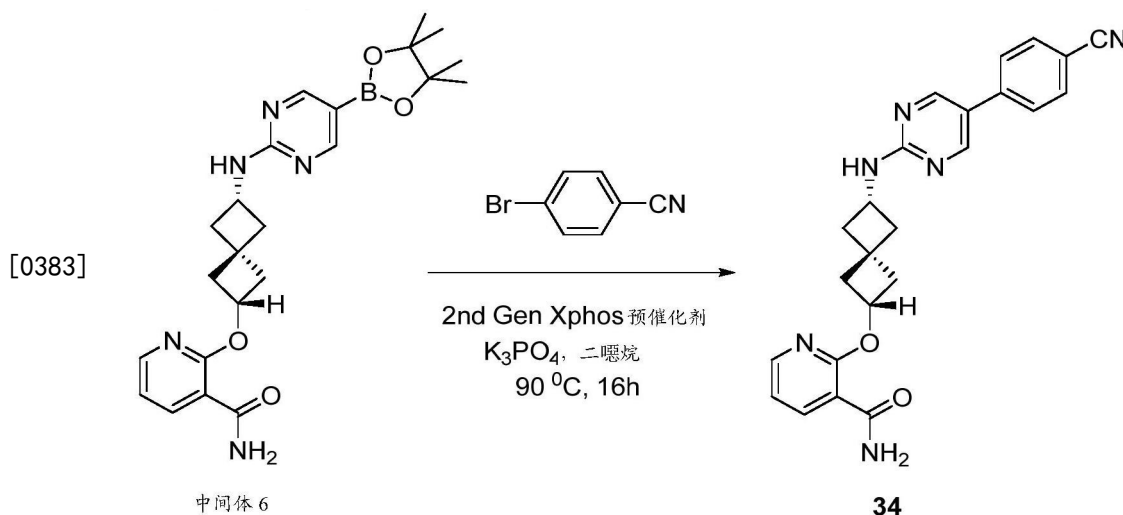
[0378] 实施例-21:制备2-(((2S,4s,6S)-6-((6-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0380] 在微波小瓶中加入2-(((2S,4s,6S)-6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺中间体2 (14mg, 0.060mmol) 并且溶解在NMP (1mL) 中。向该溶液中加入2-氯-6-氟喹啉 (10mg, 0.060mmol), 然后加入许尼希氏碱 (0.1mL)。将小瓶密封并且在130℃加热过夜。使深棕色溶液冷却并且在真空下浓缩。将残留物进行反相HPLC纯化, 得到实施例22, 其为固体 (5mg, 22%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.89 (br d, J=7.0Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.60 (br dd, J=9.2, 5.8Hz, 2H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.7Hz, 1H), 7.46 (td, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0Hz, 1H), 5.26 (quin, J=7.1Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H)。LCMS m/z=394.2 (M+H); HPLC纯度96%, 保留时间1.615min (方法-A)。

[0381] 实施例22-33根据用于实施例21的一般步骤来制备。

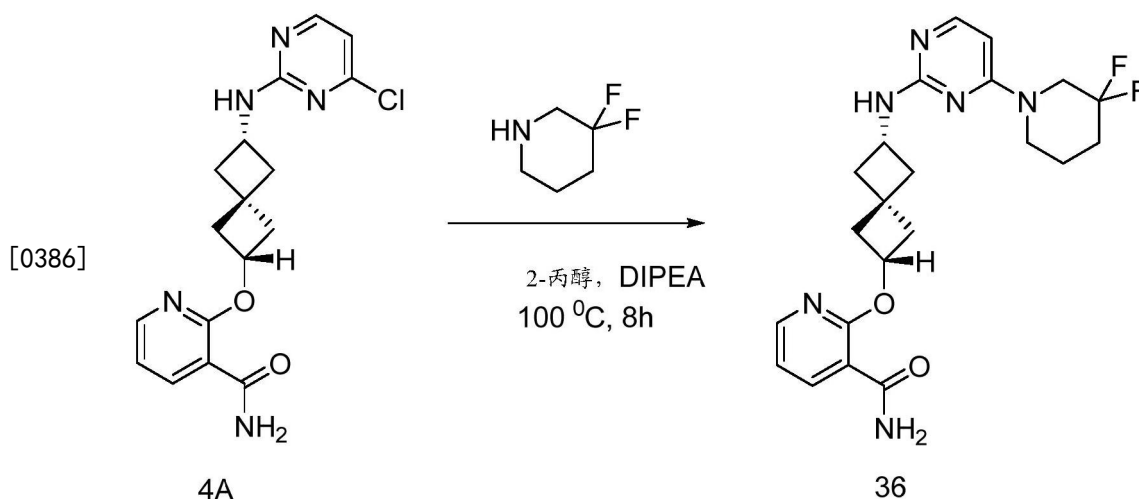
[0382] 实施例34: 制备2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0384] 将第二代X-Phos预催化剂 (4.36mg, 5.54μmol) 加入2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (25mg, 0.055mmol)、4-溴苄腈 (10.08mg, 0.055mmol) 和磷酸三钾 (35.3mg, 0.166mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) & 水 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物用氩气吹扫并且在90℃加热持续16h。冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩, 通过硅胶色谱纯化, 得到2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (8.6mg,

0.020mmol, 36.4% 收率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 2H), 8.27 (dd, J=4.9, 2.2Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 (dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 5.23 (quin, J=7.2Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.38 (dd, J=11.5, 7.1Hz, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H)。LCMS m/z=427.2 (M+H); HPLC 保留时间1.623min (方法-B)。

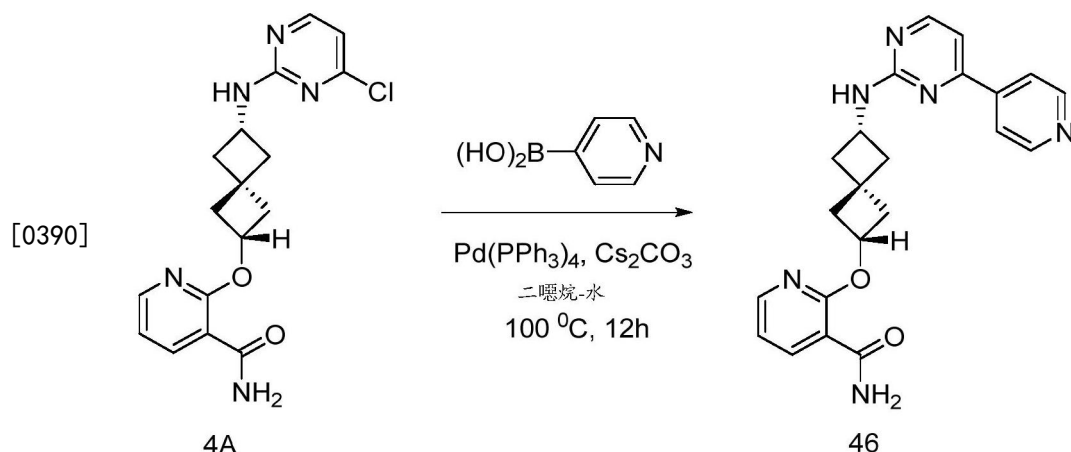
[0385] 实施例36: 制备2-(((2S, 4s, 6S)-6-((4-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0387] 将DIPEA (0.049mL, 0.278mmol) 加入2-((6-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (20mg, 0.056mmol) 和3,3-二氟哌啶 (6.73mg, 0.0560mmol) 在2-丙醇 (1mL) 的溶液中并且加热至100°C持续8h。使反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩, 通过硅胶色谱纯化, 得到2-((6-((4-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺36 (3.4mg, 0.0076mmol, 14% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (bs, 1H), 8.26 (dd, J=4.77, 2.08Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.34, 1.96Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.34Hz, 1H), 7.74-7.55 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.34, 4.89Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.34Hz, 1H), 5.22 (quin, J=7.2Hz, 1H), 4.30-4.13 (m, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 3H), 2.29-2.09 (m, 6H), 1.74 (br s, 2H)。LCMS m/z=445.2 (M+H); HPLC 保留时间1.515min (方法-B)。

[0388] 实施例37-45根据实施例36所示的一般步骤来制备。

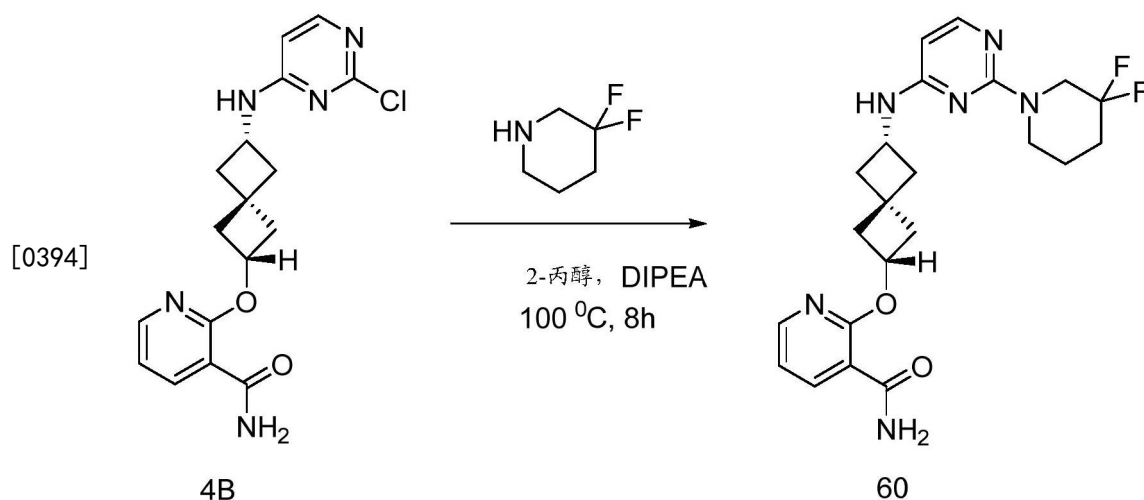
[0389] 实施例46: 制备2-(((2S, 4s, 6S)-6-((4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0391] 将Pd(PPh₃)₄ (4.85mg, 0.0042mmol) 加入在室温保持搅拌的2-(((2S,4s,6S)-6-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺 (15mg, 0.042mmol)、4-吡啶基硼酸 (6.76mg, 0.0550mmol) 和碳酸铯 (41mg, 0.13mmol) 的混合物在1,4-二噁烷 (1mL) & 水 (0.1mL) 的溶液中。将反应混合物用氩气吹扫并且加热至100℃持续12h。使反应混合物冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩,通过硅胶色谱纯化,得到2-(((2S,4s,6S)-6-((4-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺46 (1.00mg, 2.48μmol, 6% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.32 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.9, 2.0Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 3H), 7.65 (d, J=18.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.23 (quin, J=7.2Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H)。LCMS m/z=403.2 (M+H); HPLC保留时间0.986min (方法-C)。

[0392] 实施例47-54根据实施例-46所示的一般步骤来制备。

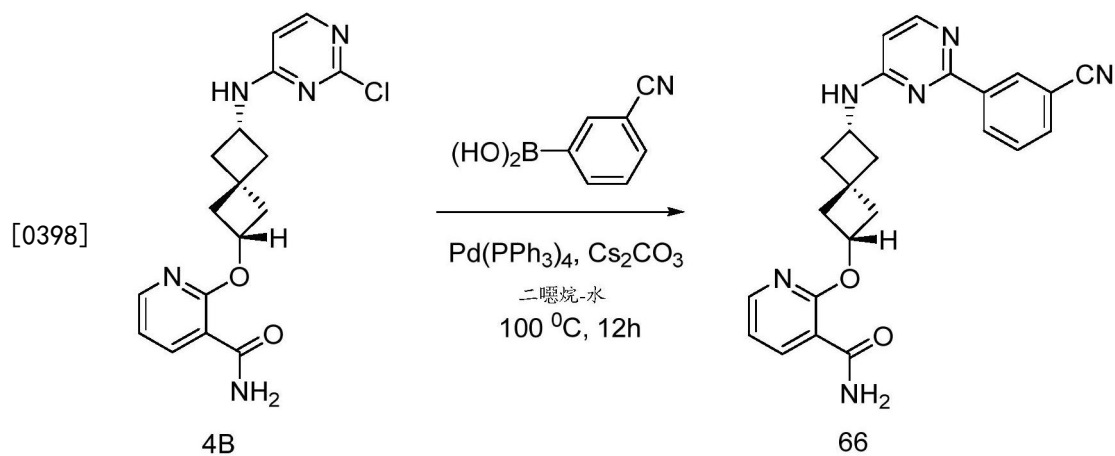
[0393] 实施例60: 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



[0395] 化合物60由中间体4B根据实施例36所述的相同步骤来合成。

[0396] 实施例61-65根据用于实施例60的一般步骤来制备。

[0397] 实施例-66: 制备2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-氰基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺



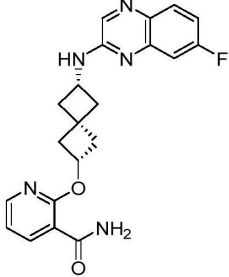
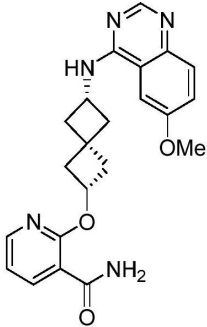
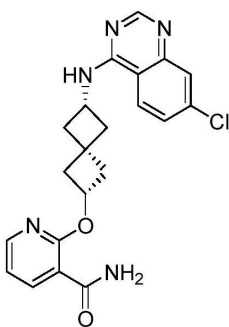
[0399] 化合物66由中间体4B根据用于实施例46所述的相同步骤来合成。

[0400] 实施例67和68根据用于实施例6的一般步骤来制备。

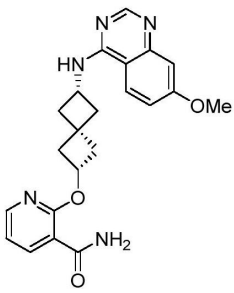
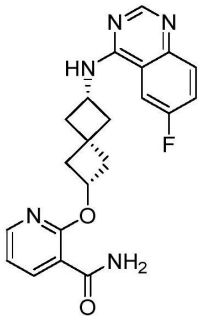
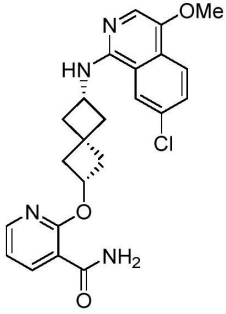
[0401]

实 施 例 #	结构	名称	HNMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保留时 间(min)

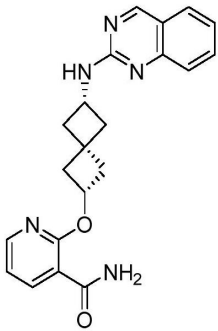
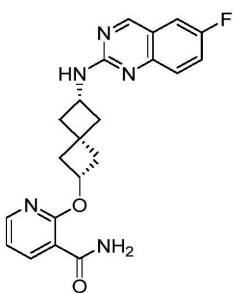
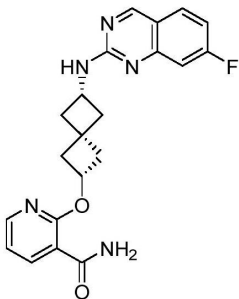
[0402]

22		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (br s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.18 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 5.25 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 4H)	394	1.705
23		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-甲氧基喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.41 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.27 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.72 (br dd, J=11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 4H)	406.3	1.335
24		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-氯喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 - 8.45 (m, 1H), 8.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.12 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.25 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H)	410	1.553

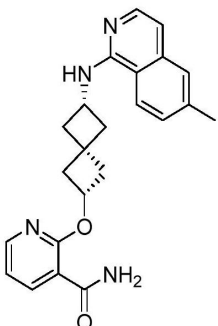
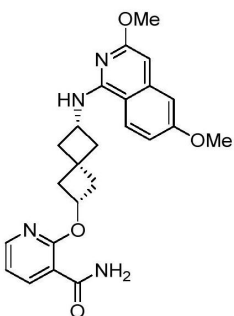
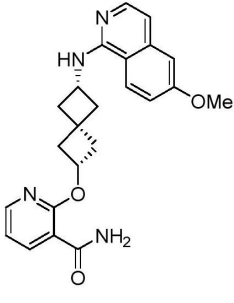
[0403]

25		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-甲氧基喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.29 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 4H), 7.75 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.37 - 5.16 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (s, 3H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.17 (m, 2H)	406.2	1.055
26		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺		394.2	1.372
27		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.29 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.19 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.26 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 3H)	440.2	1.977

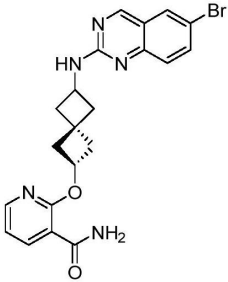
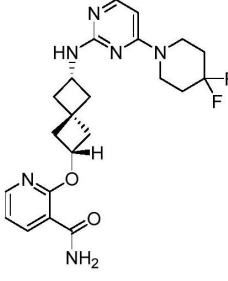
[0404]

28		2-(((2S,4S,6S)-6-(喹啉-2-基氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.20 (m, 4H)	376	1.265
29		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 - 8.22 (m, 2H), 8.17 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (dd, J=9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 2.70 (dt, J=11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 2H)	393.9	1.618
30		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-氟喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.28 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.30 - 7.10 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.25 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H)	394.1	1.643

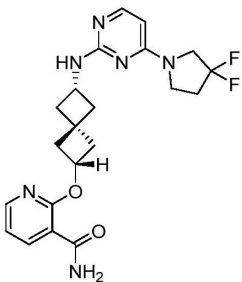
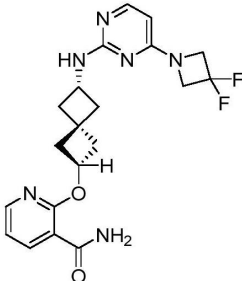
[0405]

31		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-甲基 异喹啉-1-基)氨基)螺 [3.3]庚烷-2-基)氧基)烟 酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.80 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 7.12 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.27 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 2.70 (dt, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.33 - 2.15 (m, 4H)	389	1.537
32		2-(((2S,4S,6S)-6-((3,6-二 甲氧基异喹啉-1-基)氨 基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 - 8.23 (m, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.09 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.49 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.82 (ss, J=7.2 Hz, 6H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 5H)	435	1.893
33		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-甲氧 基异喹啉-1-基)氨基)螺 [3.3]庚烷-2-基)氧基)烟 酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 - 8.24 (m, 1H), 8.18 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.27 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.27 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 4H)	405.1	1.511

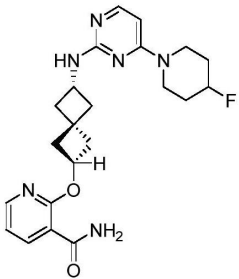
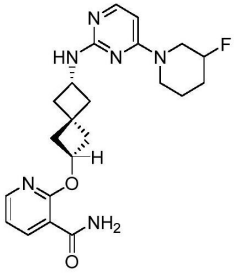
[0406]

35		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-溴喹啉-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.24 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 3.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 2.07 (m, 4H)	456.1 [M+2] ⁺	1.890 (方法 B)
37		2-(((2S,4s,6S)-6-((4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.29 (quin, J=7.2 Hz, 1H) 4.30-4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 4H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.43 - 2.20 (m, 6H), 2.17 - 2.04 (m, 4H)	445.3	1.550 (方法 B)

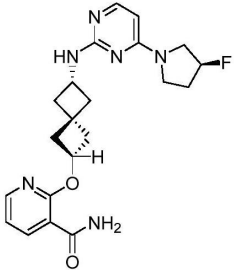
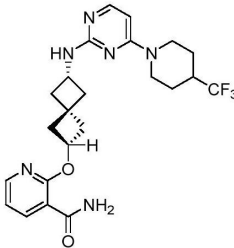
[0407]

38		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.89, 1.96 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.46, 2.08 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1H), 7.55 - 7.75 (m, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.34, 4.89 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.22 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> =11.98 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.19 - 2.34 (m, 2H), 2.03 - 2.17 (m, 4H)。	431.2	1.489 (方法 B)
39		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (br s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 3H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.63 (dt, <i>J</i> =11.9, 5.7 Hz, 1H), 2.44 (dd, <i>J</i> =11.6, 5.5 Hz, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.20 (ddd, <i>J</i> =18.2, 11.5, 7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H)。	417.2	1.528 (方法 B)

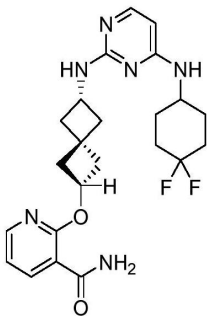
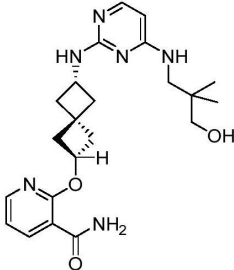
[0408]

40		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-氟 哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨 基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.78 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> =13.0, 7.1 Hz, 2 H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2 H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.19 (ddd, <i>J</i> =19.6, 11.9, 7.5 Hz, 2 H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 2 H), 1.65 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 2 H)。	427.2	1.483 (方法 B)
41		2-(((2S,4S,6S)-6-((3-氟 哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨 基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧 基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 - 7.55 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.89 - 6.59 (m, 1H), 6.10 - 5.96 (m, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> =19.7, 11.9, 7.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.51 (br s, 1H)。	427.2	1.468 (方法 B)

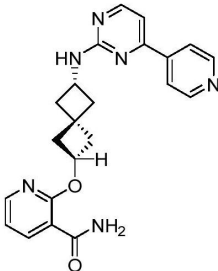
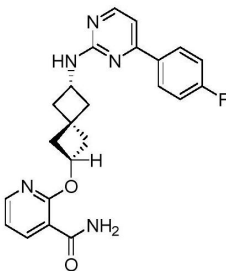
[0409]

42		2-(((2S,4r,6S)-6-((4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.56 (m, 3H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.59 (m, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> =12.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> =19.1, 11.6, 7.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 2H)。	413.2	1.171 (方法 C)
43		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.89 (br s, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 5H), 1.53 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H)。	477.2	1.767 (方法 B)

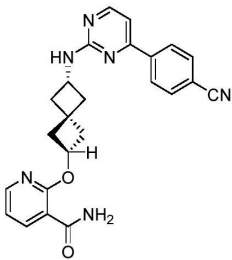
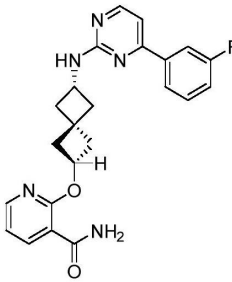
[0410]

44		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (dd, <i>J</i> =4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.72 - 6.50 (m, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> =18.8, 11.6, 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 0.997 (s, 6H)	459.3	1.372 (方法 C)
45		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 2.68 (dd, <i>J</i> =3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 4H)	427.3	1.223 (方法 B)

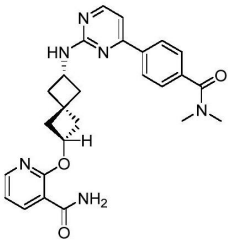
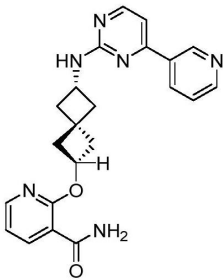
[0411]

46		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> =18.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.23 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H)	403.2	0.986 (方法 C)
47		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> =4.5, 2.0 Hz, 3H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.79 - 7.56 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.15 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 4H)	420.2	1.421 (方法 C)

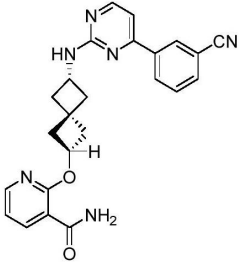
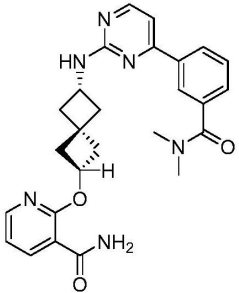
[0412]

48		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.34 (td, <i>J</i> =8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.23 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。	427.2	1.72 (方法 B)
49		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> =19.8 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 7H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.42 (br s, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。	420.2	1.463 (方法 C)

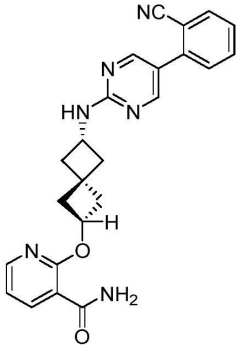
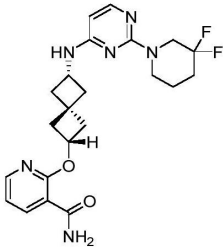
[0413]

50		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 2H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 2H)	473.3	1.143 (方法 C)
51		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 2H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =15.7 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.23 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H)	403.2	0.965 (方法 C)

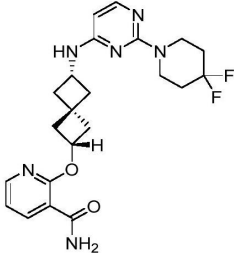
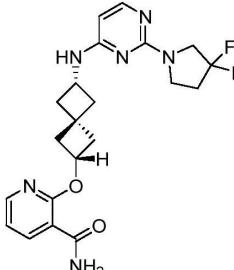
[0414]

52		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 3H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.23 (quin, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 6H), 2.68 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H)	427.3	1.38 (方法 C)
53		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =16.9 Hz, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 5.22 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H)	473.3	1.153 (方法 C)

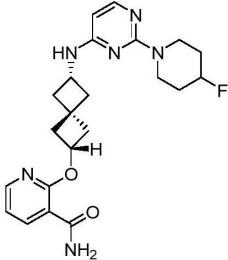
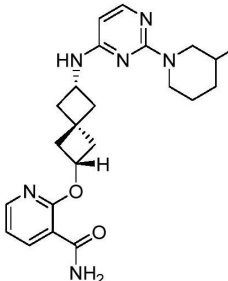
[0416]

58		2-(((2S,4S,6S)-6-((5-(2-氨基苯基)嘧啶-2-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 2H), 8.28 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H)	427.2	1.644 (方法 B)
60		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 5.22 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.66 (br s, 2H)	445.2	1.624 (方法 B)

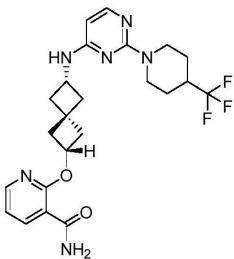
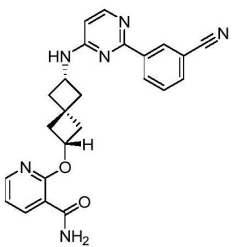
[0417]

61		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4,4- 二氟吡啶-1-基)嘧啶-4- 基)氨基)螺[3.3]庚烷-2- 基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 5.26 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 4H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 4H)	445.2	1.653 (方法 B)
62		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3,3- 二氟吡咯烷-1-基)嘧啶 -4-基)氨基)螺[3.3]庚烷 -2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 5.26 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.31-4.12 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 5H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)	431.2	1.518 (方法 B)

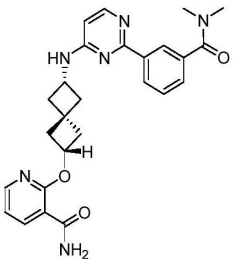
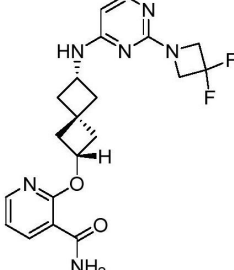
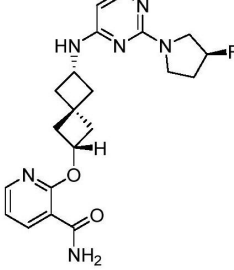
[0418]

63		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.89, 1.96 Hz, 1 H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.46, 2.08 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> =11.74 Hz, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.58, 4.89 Hz, 1 H), 5.72 (d, <i>J</i> =5.62 Hz, 1 H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H), 4.89 - 4.81 (m, 1 H), 3.94 - 3.83 (m, 2 H), 3.57 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H), 2.71 - 2.61 (m, 1 H), 2.43 - 2.32 (m, 1 H), 2.28 - 2.15 (m, 2 H), 2.06 - 1.98 (m, 4 H), 1.95 - 1.79 (m, 2 H), 1.72 - 1.60 (m, 2 H)。	427.3	1.552 (方法 B)
64		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 - 8.31 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.30 - 7.04 (m, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.61 (m, 5H), 1.53 - 1.39 (m, 2H)。	427.3	1.557 (方法 B)

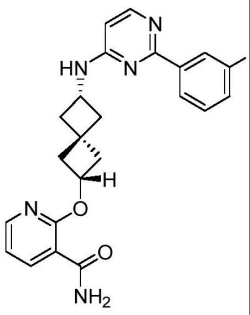
[0419]

65		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4-(三氟甲基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (dd, <i>J</i> =4.89, 1.96 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.46, 2.08 Hz, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 5.71 (d, <i>J</i> =5.62 Hz, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> =12.72 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 4H), 2.77 (t, <i>J</i> =12.10 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.21 (ddd, <i>J</i> =19.01, 11.55, 7.09 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> =11.49 Hz, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 2H)	477.3	1.433 (方法 C)
66		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-氰基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (t, <i>J</i> =1.51 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> =5.02, 2.01 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.53, 2.01 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> =7.28, 4.77 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 1H), 5.23 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 4H)	427.2	1.206 (方法 C)

[0420]

67		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯 基)嘧啶-4-基)氨基)螺 [3.3]庚烷-2-基)氧基)烟 酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 2 H), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.46, 2.08 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1 H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> =7.58, 4.89 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 6H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H)	473.3	1.439 (方法 B)
68		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3,3- 二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧 啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚 烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 7.48 - 7.82 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.88 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 5.22 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> =12.72 Hz, 5H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 4H)	417.2	1.503 (方法 B)
69		2-(((2S,4R,6S)-6-((2-((S)- 3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4- 基)氨基)螺[3.3]庚烷-2- 基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31-8.24 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.24-7.02 (m, 2H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 5.24 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> =12.72 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 4 H), 2.77 (t, <i>J</i> =12.10 Hz, 1 H), 2.72 - 2.60 (m, 1 H), 2.47 - 2.32 (m, 2 H), 2.31 - 2.11 (m, 4 H), 2.08 - 1.96 (m, 2 H)	431.2	1.346 (方法 B)

[0421]

70		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-氨基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚烷-2-基)氧基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 - 8.61 (m, 1H), 8.32 - 7.94 (m, 5H), 7.76 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.21 (quin, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.05- 1.97 (m, 4H)	420.2	1.814 (方法 B)
----	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	-----------------

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 百时美施贵宝公司
- [0003] <120> 用于治疗心力衰竭的ROCK的五元氨基杂环和5,6元或6,6元双环氨基杂环抑制剂
- [0004] <130> 12942-WO-PCT
- [0005] <150> 62/531590
- [0006] <151> 2017-07-12
- [0007] <160> 1
- [0008] <170> PatentIn版本3.5
- [0009] <210> 1
- [0010] <211> 11
- [0011] <212> PRT
- [0012] <213> 人工序列
- [0013] <220>
- [0014] <223> 肽
- [0015] <220>
- [0016] <221> MISC_FEATURE
- [0017] <223> 在连接在A1 - A11的N末端的FITC-AHA
- [0018] <220>
- [0019] <221> MISC_FEATURE
- [0020] <223> 在连接在A1 - A11的C末端的OH
- [0021] <400> 1
- [0022] Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
- [0023] 1 5 10