



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103254172 A

(43) 申请公布日 2013.08.21

(21) 申请号 201210576139.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007.12.18

C07D 401/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/454 (2006.01)

60/870,555 2006.12.18 US

A61P 27/02 (2006.01)

11/958,214 2007.12.17 US

(62) 分案原申请数据

200780049608.1 2007.12.18

(71) 申请人 印斯拜尔药品股份有限公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 J·W·兰普 P·S·沃森

D·J·斯雷德 W·M·彼德森

C·S·克里恩 J·L·维蒂坦

J·B·德坎普 N·F·佩尔兹

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陶家蓉

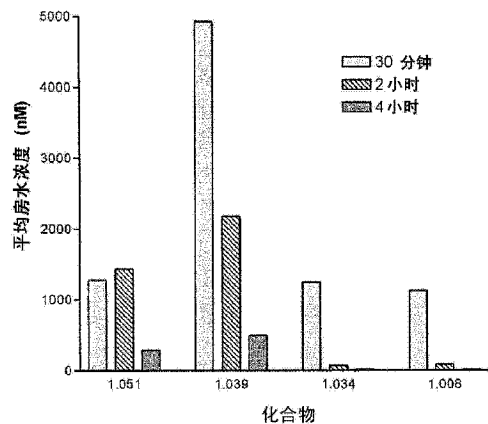
权利要求书6页 说明书85页 附图4页

(54) 发明名称

细胞骨架活性 RHO 激酶抑制剂化合物、组合物和用途

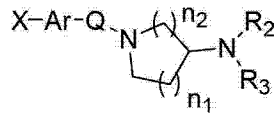
(57) 摘要

本发明涉及合成的细胞骨架活性化合物，它是 rho- 相关蛋白激酶的抑制剂。本发明还涉及包含这类化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还涉及预防或治疗与细胞骨架再组织有关的疾病或病症。在本发明的一个实施方式中，该方法治疗眼内压升高，如原发性开角型青光眼。该方法包括给予对象治疗有效量的式 I 或式 II 的细胞骨架活性化合物，其中所述量能（例如）通过导致细胞松弛或和细胞基质粘附改变，有效影响肌动球蛋白相互作用。



1. 式 II 的化合物：

式 II



式中：

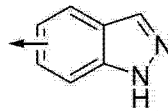
Q 是  $(CR_4R_5)_{n_3}$ ；

$n_1$  是 2；

$n_2$  是 1；

$n_3$  是 0、1、2 或 3；

$R_2$  是任选取代的  $R_2-1$ ；



R<sub>2</sub> - 1

Ar 是单环或双环芳基；

X 是 Ar 上的 1-3 个取代基，各自独立地选自下组： $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $OC(=O)NR_8R_9$  和  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ ；

$R_3-R_7$  独立地是 H、任选取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基或环烷基炔基；

$R_8$  是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代，所述含杂原子取代基选自下组： $OR_{11}$ 、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $NO_2$ 、 $SR_{11}$ 、 $SOR_{11}$ 、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}C(=O)R_{12}$ 、 $NR_{11}C(=O)OR_{12}$ 、 $OC(=O)NR_{11}R_{12}$  和  $NR_{11}C(=O)NR_{12}R_{13}$ ；

$R_9$  和  $R_{10}$  独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代，所述含杂原子取代基选自下组： $OR_{14}$ 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $NO_2$ 、 $SR_{14}$ 、 $SOR_{14}$ 、 $SO_2R_{14}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $OC(=O)NR_{14}R_{15}$  和  $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$ ；

其中  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  中任何两个基团任选通过选自下组的连接形成环：键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$  和  $-NR_{17}-$ ；

$R_{11}-R_{17}$  独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；

限制条件是，如果 X 是非环取代基并通过氧或氮原子连接于 Ar，那么 X 还含有至少一个氧、氮或硫原子。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Q 是  $CH_2$ ， $R_3$  是 H。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， $R_4-R_7$  是 H。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， $R_8$  是 H、烷基、芳基烷基、环烷基烷基，可任

选地被  $OR_{11}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$  或  $CONR_{11}R_{12}$  取代。

5. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,Ar 是苯基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物,其特征在于,X 是 Ar 上的 1-3 个取代基,其中之一是卤素、 $OR_8$  或  $NR_8SO_2R_9$ 。

7. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自下组:

化合物 1.001,即 N-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺;

化合物 1.002,即 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄腈;

化合物 1.003,即 N-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙酰胺;

化合物 1.018,即 2-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇;

化合物 1.039,即 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇;

化合物 1.048,即 N-(1-(3-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺;

化合物 1.051,即 N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺;

化合物 1.055,即 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺;

化合物 1.056,即 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯磺酰胺;

化合物 1.060,即 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸乙酯;

化合物 1.084,即 3-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1-醇;

化合物 1.085,即 N-(1-(3-(2-氨基乙氧基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺;

化合物 1.086,即 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸;

化合物 1.090,即 (S)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇;

化合物 1.091,即 (S)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺;

化合物 1.092,即 (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇;

化合物 1.093,即 (R)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺;

化合物 1.098,即 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酰胺;

化合物 1.111,即 N-(2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙基)乙酰胺;

化合物 1.113,即 (S)-3-(3-(((R)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇;

化合物 1.115, 即 (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇;

化合物 1.116, 即 (R)-1-(3-(((R)-3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇;

化合物 1.117, 即 (R)-3-(3-(((S)-3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇;

化合物 1.118, 即 (R)-1-(3-(((S)-3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇;

化合物 1.120, 即 N-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺;

化合物 1.121, 即 N-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

化合物 1.123, 即 (R)-N-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺;

化合物 1.124, 即 (S)-N-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺;

化合物 1.125, 即 (R)-2-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸;

化合物 1.130, 即 2-(3-((4-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇;

化合物 1.008, 即 N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺;

化合物 1.017, 即 N-(1-(4-(乙硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺;

化合物 1.026, 即 N-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺;

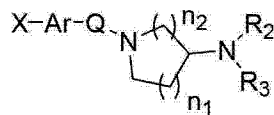
化合物 1.040, 即 N-(1-(3-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺;

化合物 1.074, 即 (R)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺;和

化合物 1.075, 即 (S)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺。

8. 式 II 的化合物:

式 II



式中:

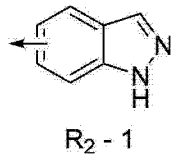
Q 是  $(CR_4R_5)_{n3}$ ;

$n_1$  是 2;

$n_2$  是 1;

$n_3$  是 0、1、2 或 3;

$R_2$  是  $R_2-1$ ;



Ar 是单环或双环芳基；

X 是 Ar 上的 1-3 个取代基，各自独立地是 Y-Z 形式，其中 Z 连接于 Ar；

Y 是 Z 上的一个或多个取代基，各自独立选自下组：H、卤素、OR<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>8</sub>、SOR<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>、OC(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> 和 NR<sub>8</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>；

Z 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环)烷基、(杂环)烯基和(杂环)炔基；

R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> 独立地是 H、任选取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基或环烷基炔基；

R<sub>8</sub> 是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代，所述含杂原子取代基选自下组：OR<sub>11</sub>、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>11</sub>、SOR<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>C(=O)R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>C(=O)OR<sub>12</sub>、OC(=O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>；

R<sub>9</sub> 和 R<sub>10</sub> 独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代，所述含杂原子取代基选自下组：OR<sub>14</sub>、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>14</sub>、SOR<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NR<sub>14</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NR<sub>14</sub>C(=O)R<sub>15</sub>、NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>15</sub>、OC(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> 和 NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>；

其中 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 和 R<sub>10</sub> 中任何两个基团任选通过选自下组的连接形成环：键、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>- 和 -NR<sub>17</sub>-；和

R<sub>11</sub>-R<sub>17</sub> 独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自下组：化合物 1.009，即 N-(1-(联苯-4-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.010，即 N-(1-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.011，即 N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.012，即 N-(1-(4-吗啉代苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.020，即 N-(1-(4-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.021，即 N-(1-(3-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.030，即 N-(1-(4-(噻吩-2-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.034，即 N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.037，即 N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.042，即 3-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)丙-2-炔-1-醇；化合物 1.043，即 4-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)丁-3-炔-1-醇；化合物 1.044，即 N-(1-(4-(环

丙基乙炔基) 苄基) 哌啶 -3- 基) -1H- 吡啶 -5- 胺; 化合物 1.047, 即 N-(1-(3- 乙炔基苄基) 哌啶 -3- 基) -1H- 吡啶 -5- 胺; 化合物 1.076, 即 (R)-N-(1-(4- 乙炔基苄基) 哌啶 -3- 基) -1H- 吡啶 -5- 胺; 化合物 1.077, 即 (S)-N-(1-(4- 乙炔基苄基) 哌啶 -3- 基) -1H- 吡啶 -5- 胺。

10. 如权利要求 8 所述的化合物, 其特征在于, Ar 是苯基。

11. 如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于, X 是 Ar 上的 1-3 个取代基, 各自独立的是 Y-Z 形式, Z 不存在, Y 之一是卤素、OR<sub>8</sub> 或 NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R<sub>8</sub> 是 H、烷基、芳基烷基、环烷基烷基, 可任选地被 OR<sub>11</sub>、NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub> 或 CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 取代。

13. 式 II 的化合物:

式 II



式中:

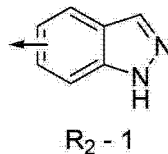
Q 是 (CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>n3</sub>;

n<sub>1</sub> 是 2;

n<sub>2</sub> 是 1;

n<sub>3</sub> 是 0、1、2 或 3;

R<sub>2</sub> 是任选取代的 R<sub>2</sub>-1;



Ar 是单环或双环芳基;

X 是 Ar 上的 1-3 个取代基, 各自独立地是 Y-Z 形式, 其中 Z 连接于 Ar;

Y 是 Z 上的一个或多个取代基, 各自独立地是 OR<sub>8</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>8</sub>、SOR<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>9</sub>、NR<sub>8</sub>C(=O)OR<sub>9</sub>、OC(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> 或 NR<sub>8</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

Z 是烷基;

R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> 独立地是 H、任选取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基或环烷基炔基;

R<sub>8</sub> 是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基、(杂环) 炔基或杂环; 任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代, 所述含杂原子取代基选自下组: OR<sub>11</sub>、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>11</sub>、SOR<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>C(=O)R<sub>12</sub>、NR<sub>11</sub>C(=O)OR<sub>12</sub>、OC(=O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 NR<sub>11</sub>C(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub> 和 R<sub>10</sub> 独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基、(杂环) 炔基或杂环; 任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基取代, 所述含杂原子取代基选自: OR<sub>14</sub>、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NO<sub>2</sub>、SR<sub>14</sub>、SOR<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,

$\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{R}_{15}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$  或  $\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ;

其中  $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$  和  $\text{R}_{10}$  中任何两个基团任选通过选自下组的连接形成环：键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$  和  $-\text{NR}_{17}-$ ；和

$\text{R}_{11}-\text{R}_{17}$  独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；

限制条件是：当 Y 落在 Z 连接于 Ar 的碳上，那么 Y 含有至少一个氮或硫原子。

14. 如权利要求 13 所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自下组：化合物 1.019，即 N-(1-(4-((二甲基氨基)甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.027，即 4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯；化合物 1.028，即 N-(1-(4-(甲硫基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.029，即 N-(1-(4-(甲磺酰基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.035，即 N-(1-(4-(氨基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.041，即 N-(1-(3-(甲磺酰基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.057，即 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯；化合物 1.061，即 N-(1-(3-(氨基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺；化合物 1.099，即 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；化合物 1.101，即 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇；和化合物 1.122，即 N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酰胺。

15. 如权利要求 14 所述的化合物，其特征在于，Ar 是苯基。

16. 如权利要求 15 所述的化合物，其特征在于，X 是 Ar 上的 1-3 个取代基，各自独立的是 Y-Z 形式，Z 不存在，Y 之一是卤素、 $\text{OR}_8$  或  $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 。

17. 如权利要求 16 所述的化合物，其特征在于，所述  $\text{R}_8$  是 H、烷基、芳基烷基、环烷基烷基，可任选地被  $\text{OR}_{11}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$  或  $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$  取代。

18. 一种用于在需要的对象中降低眼内压的药物组合物，其特征在于，所述组合物包含有效抑制肌动球蛋白相互作用的用量的权利要求 1、8 或 13 所述的化合物，和药学上可接受的载体。

## 细胞骨架活性 RHO 激酶抑制剂化合物、组合物和用途

[0001] 本申请是 2007. 12. 18 提交的 CN200780049608. 1, 题为“细胞骨架活性 RHO 激酶抑制剂化合物、组合物和用途”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及合成的细胞骨架活性化合物, 如 rho- 相关激酶 (ROCK) 抑制性化合物和制备这类化合物的方法。本发明也涉及使用这类化合物预防或治疗受细胞骨架的完整性改变或重排 (包括但不限于肌动球蛋白相互作用、紧密连接和黏着斑复合物) 影响或由其辅助的疾病或失调, 例如, 治疗眼内压升高的疾病, 如原发性开角型青光眼。

### [0003] 发明背景

[0004] 青光眼是一种会导致不可逆视力缺损的眼科疾病。在美国, 青光眼是导致失明的第四位最常见的原因和导致视力损伤的第二位最常见的原因, 而在非洲裔美国人群中是不可逆视力缺损的最常见的原因。一般而言, 这种疾病的特征是一种进行型视神经病, 至少部分是由眼内压升高造成的有害作用引起的。在正常的个体中, 眼内压在 12-20mm Hg 范围, 平均约 16mm Hg。然而, 在患有原发性开角型青光眼的个体中, 眼内压通常上升至 22-30mmHg。在闭角型青光眼或急性青光眼中, 眼内压可能达到 70mmHg, 仅在数天内即可导致失明。有趣的是, 在患有不寻常压力敏感型眼, 称为正常眼压性青光眼的疾病的个体中, 统计学正常的眼内压可能导致视力缺损。[参见, 如 P. L. Kaufman 和 T. W. Mittag, “青光眼的医学治疗 (Medical Therapy Of Glaucoma)” 第 9 章, 第 II 节 (第 9. 7-9. 30 页), P. L. Kaufman 和 T. W. Mittag (编辑): 青光眼 (S. M. Podos 和 M. Yanoff (编辑) 的第 7 卷: 眼科学教科书丛书 (Textbook of Ophthalmology Series))。伦敦, MY 图书欧洲有限公司 (Mosby-Year Book Europe Ltd.) (1994); A. C. Guyton, Textbook of Medical Physiology (医学生理学教科书) (W. B. Saunders Co., 第六版), 第 386-89 页 (1981)]。

[0005] 开角型青光眼占有原发性青光眼的约 90%, 其特征是对从眼排出的流体 (房水) 异常的高阻力。需要正常的阻力来维持足以保持眼球的光学完整性形状的眼内压。这种阻力由小梁网提供, 小梁网是由具有致密肌动球蛋白细胞骨架网络的特化细胞、胶原束和胞外基质组成的复杂多层组织。小梁网的阻力通常能使眼内压约为 16mm Hg 左右, 在此压力下房水以和其产生速率相同的速率 (2.5  $\mu$  L/min) 离开眼睛。在青光眼中, 房水产生的速率保持恒定, 而流出阻力增加, 导致眼内压升高。

[0006] 对青光眼的常规治疗包括降低眼内压 (IOP) 的各种药物方法, 但它们都有其各自的缺点。 $\beta$ -阻断剂和碳酸酐酶抑制剂会减少房水的产生, 但是需要房水向无血管的晶状体和角膜内皮细胞提供营养, 前列腺素在眼色素层巩膜 (uvea scleral) 外流途径发挥作用, 但是只占总流出设施 (facility) 的 10%。目前还没有能达到商业化程度并直接作用于小梁网的治疗剂, 小梁网是房水排出位点, 此处房水外流阻力提高可导致 IOP 升高。因此, 医学上仍需要改进的靶向这种结构的降 IOP 药物。靶向小梁网的药剂可以向许多对目前的降 IOP 药物治疗反应不足和 / 或不能耐受与这些药物相关的副作用的患者提供缓解作用。此外, 这些分子可作为辅助治疗, 与其它类型的降 IOP 药物联合使用, 以提供益处。



[0007] 美国专利第 6, 586, 425 号、6, 110, 912 和 5, 798, 380 揭示一种治疗青光眼的方法, 该方法使用影响眼的肌动蛋白丝完整性以提高眼房水流出的化合物。这些专利还具体披露了激酶抑制剂和红海海绵素 -A、红海海绵素 -B、斯文霍立得 (swinholidide)-A 和结丝立得 (jasplakinolide), 它们能干扰小梁网中的肌动蛋白细胞骨架和紧密连接复合物或者调节其与下层膜的相互作用。干扰细胞骨架和相关的粘附能降低房水通过小梁网流出的阻力, 从而降低眼内压。

[0008] 伤口愈合是另一种方法, 其中这些类型的分子可帮助调节 IOP。小梁切除术是最常见的青光眼滤过手术 (filtration surgery) 形式, 它仍然是对原发性开角型青光眼中药物无法控制的眼内压手术降压的首选治疗。这种手术 构造边缘瘻管, 房水通过这些瘻管排入到结膜下的空间, 形成一个小的结膜滤过性水泡来降低眼内压。这种手术的成功很大程度上取决于伤口愈合的药理调节 / 抑制。

[0009] 青光眼外科治疗的一个主要进步是使用抗代谢物来防止青光眼滤过手术后的瘢痕化。结膜滤过性水泡的术后瘢痕化是决定目前青光眼滤过手术的短期和长期效果的最关键的因素。抗代谢物丝裂霉素 C (MMC) 和 5- 氟尿嘧啶 (5-FU) 被广泛用于抑制瘢痕化, 并因此抑制结膜滤过性水泡失效 (failure)。在大量回顾性研究中, 常规进行的小梁切除术显示在术后 3 个月内的失败率高达 30%。为了降低这种不良并发症的发生率, 研究了各种方法来避免滤过性水泡的瘢痕化, 主要是手术中或手术后施用抗代谢药。

[0010] 虽然细胞毒素药物应用于外科手术打开的眼睛对延长滤光具有正面的长期效果, 但是这种药物的应用会增加严重并发症的发生率, 如伴随威胁视力的并发症增加。MMC 显示和 5-FU 同样严重的应用后高发并发症, 尽管其副作用主要是影响角膜上皮, 但是其临床应用由于患者的严重疼痛和不适而受到限制。因此, 还没有开发出适当的方法来达到对患者只有很小的副作用或者没有副作用的令人满意的长期术后外科结果。

[0011] 因此, 需要有效和成本合理的细胞骨架活性化合物来治疗青光眼, 调节小梁切除术后的伤口愈合, 以及治疗受到肌动蛋白细胞骨架完整性影响的其它疾病和失调。仍需要可采用可行的合成方法获得的新的细胞骨架活性化合物。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及式 I 和式 II 化合物, 它们是 rho 激酶抑制剂。本发明还涉及包含这类化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0014] 本发明还涉及一种预防或治疗与细胞松弛和 / 或细胞基质粘附有关的疾病或病症的方法。本发明提供一种降低眼内压, 包括治疗青光眼如原发性开角型青光眼的方法; 一种治疗视野收缩的方法; 一种抑制小梁网切除术后的伤口愈合的方法; 一种治疗囊外白内障摘除和人工晶状体植入后的后囊膜混浊的方法; 一种抑制血管新生的方法; 一种调节眼球表面的流体运输的方法; 一种控制血管痉挛的方法; 一种提高组织灌注 的方法; 一种神经保护的方法; 和一种对致动脉粥样化剂产生血管保护的方法。

[0015] 这些方法包括鉴定需要治疗的对象和给予该对象式 I 或式 II 化合物的步骤, 给药量应能有效改变肌动蛋白细胞骨架, 例如通过抑制肌动球蛋白相互作用实现这种有效改变。

[0016] 附图简述

[0017] 图 1 显示在动物眼内滴注受试化合物 0.5、2 和 4 小时后观察到的受试化合物的房

水浓度。

[0018] 图 2(2-1 至 2-3) 显示用受试化合物或运载体治疗后动物的眼内压。

[0019] 发明详述

[0020] ROCK 抑制剂影响与细胞骨架重排相关的各种生理功能, 导致细胞形态、细胞收缩性、细胞运动性和胞质分裂的改变。它们在调节小梁网细胞的粘着斑和应力纤维形成中起到关键作用, 所述小梁网细胞形成致密的动态细胞骨架网络。因此, 改变这些细胞的收缩性导致小梁网和施累姆管的排出表面扩大。此外, 丧失细胞基质粘附可影响跨施累姆管的胞旁 (paracellular) 液体流动, 或改变通过小梁网近小管组织的液体流动途径。它们都可能成为 ROCK 抑制剂降低眼内压的基础。

[0021] 本发明的发明人发现作为细胞骨架活性物质的化合物, 它们能调节细胞收缩性、细胞-细胞和细胞-基质相互作用, 例如通过抑制肌动球蛋白相互作用实现这种作用。这些化合物含有使其适合用作治疗剂, 特别是外用制剂, 例如用于治疗眼科疾病的治疗剂的结构特征。本文所述结构提供具有治疗应用的新型化合物。

[0022] 定义

[0023] 除非另外指出, 下述术语存在时的通常定义为 (但不限于):

[0024] 卤代取代基取自氟、氯、溴和碘。

[0025] “烷基”指 1-12 个碳原子, 为直链或支链, 更优选 1-8 个碳原子, 最优选 1-6 个碳原子的基团。

[0026] “烯基 (alkenyl)”指 2-12 个碳原子, 为直链或支链, 包含至少一个双键, 但任选包含一个以上的双键的基团。

[0027] “炔基”指 2-12 个碳原子, 为直链或支链, 包含至少一个三键, 但任选包含一个以上的三键, 还任选包含一个或多个双键部分的基团。

[0028] “烷氧基”指烷基 -O- 基团, 其中烷基的定义如上所述, 包括任选取代的烷基, 其定义也如上所述。

[0029] “烯氧基”指烯基 -O- 基团, 其中烯基的定义如上所述, 包括任选取代的烯基, 其定义也如上所述。

[0030] “炔氧基”指炔基 -O- 基团, 其中炔基的定义如上所述, 包括任选取代的炔基, 其定义也如上所述。

[0031] “芳基”指包含 6-14 个碳原子的不饱和芳族碳环基团, 该基团具有单环 (如, 苯基) 或多稠环 (如, 萘基或蒽基)。优选的芳基包括苯基、萘基等。

[0032] “芳烷基”指芳基-烷基-基团, 优选在烷基部分包含 1-6 个碳原子, 在芳基部分包含 6-10 个碳原子。这种芳烷基的例子有: 苄基、苯乙基等。

[0033] “芳基烯基”指芳基-烯基-基团, 优选在烯基部分包含 2-6 个碳原子, 在芳基部分包含 6-10 个碳原子。

[0034] “芳基炔基”指芳基-炔基-基团, 优选在炔基部分包含 2-6 个碳原子, 在芳基部分包含 6-10 个碳原子。

[0035] “环烷基”指包含 3-12 个碳原子的环烷基, 具有单环或多稠环, 它们可以任选被 1-3 个烷基取代。这种环烷基包括, 例如, 单环结构, 如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等, 或多稠环如金刚烷基等。

[0036] “环烯基”指包含 4-12 个碳原子,具有单环或多稠环和至少一个内部不饱和点的环烯基,可以任选被 1-3 个烷基取代。合适的环烯基的例子包括,例如,环丁-2-烯基、环戊-3-烯基、环辛-3-烯基等。

[0037] “环烷基烷基”指环烷基-烷基-基团,优选烷基部分包含 1-6 个碳原子,环烷基部分包含 6-10 个碳原子。这种环烷基烷基的例子有,环丙基甲基、环己基乙基等。

[0038] “环烷基烯基”指环烷基-烯基-基团,优选烯基部分包含 2-6 个碳原子,环烷基部分包含 6-10 个碳原子。这种环烷基烯基的例子有,环己基乙烯基等。

[0039] “环烷基炔基”指环烷基-炔基-基团,优选炔基部分包含 2-6 个碳原子,环烷基部分包含 6-10 个碳原子。这种环烷基炔基的例子有,环丙基乙炔基等。

[0040] “杂芳基”指环上包含 1-10 个碳原子和 1-4 个选自氧、氮和硫的杂原子的单价芳族杂环基团。这种杂芳基可以有单环(如,吡啶基或呋喃基)或多稠环(如,中氮茛基或苯并噻吩基)。

[0041] “杂芳烷基”指杂芳基-烷基-基团,优选烷基部分包含 1-6 个碳原子,杂芳基部分包含 6-10 个原子。这种杂芳烷基的例子是吡啶基甲基等。

[0042] “杂芳基烯基”指杂芳基-烯基-基团,优选烯基部分包含 2-6 个碳原子,杂芳基部分包含 6-10 个碳原子。

[0043] “杂芳基炔基”指杂芳基-炔基-基团,优选炔基部分包含 2-6 个碳原子,杂芳基部分包含 6-10 个碳原子。

[0044] “杂环”指具有单环或多稠环的饱和或不饱和基团,环上包含 1-8 个碳原子和 1-4 个选自氮、硫或氧的杂原子。这种杂环基团可以具有单环(如,哌啶基或四氢呋喃基)或多稠环(如,二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基或奎宁环基)。优选的杂环包括哌啶基、吡咯烷基和四氢呋喃基。

[0045] “杂环-烷基”指杂环-烷基-基团,优选烷基部分具有 1-6 个碳原子,杂环部分具有 6-10 个原子。这类杂环-烷基基团的例子是吗啉代-乙基、吡咯烷基甲基等。

[0046] “杂环-烯基”指杂环-烯基-基团,优选烯基部分具有 2-6 个碳原子,杂环部分具有 6-10 个原子。

[0047] “杂环-炔基”指杂环-炔基-基团,优选炔基部分具有 2-6 个碳原子,杂环部分具有 6-10 个原子。

[0048] 杂环和杂芳基的例子包括但不限于以下:呋喃、噻吩、噻唑、噁唑、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘、萘基吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、二氢吲哚等。

[0049] 除非另有说明,上述基团中氢占据的位置可被以下取代基进一步取代,例如但不限于:羟基、氧代、硝基、甲氧基、乙氧基、烷氧基、取代的烷氧基、三氟甲氧基、卤代烷氧基、氟、氯、溴、碘、卤素、甲基、乙基、丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、取代的烷基、三氟甲基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、硫代(thio)、烷硫基、酰基、羧基、烷氧基羰基、羧酰胺基、取代的羧酰胺基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、取代的亚磺酰基氨基、氰基、氨基、取代的氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基、脒基、胺肟基(amidoximo)、氧肟酰基(hydroxamoyl)、苯基、芳基、取代的芳基、芳氧基、芳基烷基、芳基烯

基、芳基炔基、吡啶基、咪唑基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、取代的环烷基、环烷氧基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、杂环、(杂环)氧基和(杂环)烷基;优选的杂原子是氧、氮和硫。应理解,当这些取代基上存在开放价态时,它们可被烷基、环烷基、芳基、杂芳基和/或杂环基进一步取代,当碳上存在这些开放价态时,它们可被卤素和氧-、氮-或硫-键取代基进一步取代,存在多个这类开放价态时,这些基团可通过直接形成键或与新的杂原子,优选氧、氮或硫形成键而连接成环。还应理解,可以进行上述取代,只要用这些取代基取代氢没有在本发明的分子中引入不能接受的不稳定性,否则就是化学上合理的。

[0050] 术语“含杂原子的取代基”指含有至少一个非卤素杂原子的取代基。这类取代基的例子包括但不限于:羟基、氧代、硝基、甲氧基、乙氧基、烷氧基、取代的烷氧基、三氟甲氧基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、硫代、烷硫基、酰基、羧基、烷氧基羰基、羧酰胺基、取代的羧酰胺基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基氨基、亚磺酰氨基、取代的亚磺酰氨基、氰基、氨基、取代的氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基、脒基、胺胍基、氧脲酰基、芳氧基、吡啶基、咪唑基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷氧基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、杂环、(杂环)氧基和(杂环)烷基;优选的杂原子是氧、氮和硫。应理解,当这些取代基上存在开放价态时,它们可被烷基、环烷基、芳基、杂芳基和/或杂环基进一步取代,当碳上存在这些开放价态时,它们可被卤素和氧-、氮-或硫-键取代基进一步取代,存在多个这类开放价态时,这些基团可通过直接形成键或与新的杂原子,优选氧、氮或硫形成键而连接成环。还应理解,可以进行上述取代,只要用这些取代基取代氢没有在本发明的分子中引入不能接受的不稳定性,否则就是化学上合理的。

[0051] “药学上可接受的盐”是保留了母体化合物的生物活性并且不会提供不希望的毒性效应的盐。药学上可接受的盐的形式包括源自酸加成或碱加成的不同盐的各种多晶以及无定形形式。酸加成盐可以用无机或有机酸形成。这类酸的说明性但非限制性的例子包括:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、萘甲酸、草酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、己二酸、乳酸、酒石酸、水杨酸、甲磺酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、樟脑磺酸和乙磺酸。药学上可接受的碱加成盐可以用金属或有机抗衡离子形成,包括但不限于以下:碱金属盐如钠或钾盐;碱土金属盐如镁或钙盐;和铵或四烷基铵盐,即  $NX_4^+$  (其中 X 是  $C_{1-4}$ )。

[0052] “互变异构体”是以一种或多种称作互变异构形式存在的化合物,通过该化合物中一个或多个氢原子的迁移并伴随相邻双键的重排,互变异构体可以互变。这些互变异构形式相互之间存在平衡,平衡点取决于化合物物理状态的确切特性。应理解,在可能有多种互变异构形式的情况下,本发明涉及所有可能的互变异构形式。

[0053] 溶剂合物是加成络合物,其中,式 I 或 II 的化合物与药学上可接受的助溶剂以特定的比例结合。助溶剂包括但不限于:水、甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、1-丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、乙二醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基乙酰胺、吡啶、二噁烷和二乙醚。水合物是其中的助溶剂是水的溶剂合物。应理解,对式 I 和式 II 化合物的定义包括了所有可能的任何比例的具有所述活性的水合物和溶剂合物。

[0054] Rho 激酶抑制剂化合物

[0055] 可用于本发明的 rho 激酶抑制剂化合物包括通式 I 和 II 的化合物,和 / 或其互变异构体,和 / 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物和 / 或水合物。

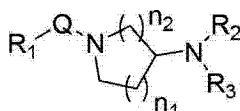
[0056] 式 I 和式 II 化合物可以几种非对映异构体的形式存在。不具体说明时,式 I 和式 II 的一般结构包括这种物质的所有非对映异构体形式。式 I 和式 II 也包括这些式子的化合物的混合物,包括任何比例的对映异构体、非对映异构体和 / 或其它异构体的混合物。

[0057] A. 式 I

[0058] 式 I 的化合物如下:

[0059] 式 I

[0060]



[0061] 式中:R<sub>1</sub> 是任选取代的芳基或杂芳基;

[0062] Q 是 C=O、SO<sub>2</sub> 或 (CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>n<sub>3</sub></sub>;

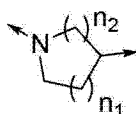
[0063] n<sub>1</sub> 是 1、2 或 3;

[0064] n<sub>2</sub> 是 1 或 2;

[0065] n<sub>3</sub> 是 0、1、2 或 3;

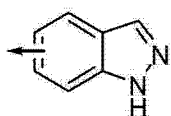
[0066] 其中由下式代表的环任选被烷基、卤素、氧代、OR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 或 SR<sub>6</sub> 取代;

[0067]

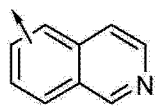


[0068] R<sub>2</sub> 选自任选取代的下述杂芳基系统:

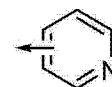
[0069]



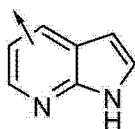
R<sub>2</sub> - 1



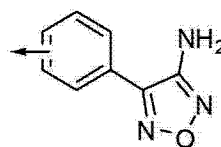
R<sub>2</sub> - 2



R<sub>2</sub> - 3



R<sub>2</sub> - 4



R<sub>2</sub> - 5

[0070] R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> 独立地是 H、任选取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基或环烷基炔基。

[0071] 在式 I 中,优选的 R<sub>1</sub> 是取代的芳基,更优选的 R<sub>1</sub> 是取代的苯基,优选的 Q 是 (CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>n<sub>3</sub></sub>,更优选的 Q 是 CH<sub>2</sub>,优选的 n<sub>1</sub> 是 1 或 2,优选的 n<sub>2</sub> 是 1,优选的 n<sub>3</sub> 是 1 或 2,优选的 R<sub>3</sub> - R<sub>7</sub> 是 H。

[0072] [1] 本发明的一个实施方式由式 I 代表,式中 R<sub>2</sub> 是任选取代的 5- 吡啶基或 6- 吡啶基 (R<sub>2</sub>-1)。

[0073] [1a] 在实施方式 1 中,R<sub>2</sub>-1 被一个或多个烷基或卤素取代基取代。

- [0074] [1b] 在实施方式 1 中,  $R_2-1$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0075] [1c] 在实施方式 1 中,  $R_2-1$  是未取代的。
- [0076] [2] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 5- 异噻啉基或 6- 异噻啉基 ( $R_2-2$ )。
- [0077] [2a] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0078] [2b] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0079] [2c] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  是未取代的。
- [0080] [3] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 4- 吡啶基或 3- 吡啶基 ( $R_2-3$ )。
- [0081] [3a] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0082] [3b] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0083] [3c] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  是未取代的。
- [0084] [4] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 7- 氮杂吡啶 -4- 基或 7- 氮杂吡啶 -5- 基 ( $R_2-4$ )。
- [0085] [4a] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0086] [4b] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0087] [4c] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  是未取代的。
- [0088] [5] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 4-(3- 氨基 -1, 2, 5- 噁二唑 -4- 基) 苯基或 3-(3- 氨基 -1, 2, 5- 噁二唑 -4- 基) 苯基 ( $R_2-5$ )。
- [0089] [5c] 在实施方式 5 中,  $R_2-5$  是未取代的。
- [0090] [6] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是被一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代的基团  $R_2-1$  至  $R_2-5$  中的一种。
- [0091] [6a] 在实施方式 6 中,  $R_2$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0092] [6b] 在实施方式 6 中,  $R_2$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0093] [7] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_2$  是基团  $R_2-1$  至  $R_2-5$  中的一种, 并且是未取代的。
- [0094] [8] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_3$  是 H。
- [0095] [9] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中 Q 是  $(CR_4R_5)_{n_3}$ ,  $n_3$  是 1 或 2。
- [0096] [10] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中 Q 是  $(CH_2)_{n_3}$ , 且  $n_3$  是 1。
- [0097] [11] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_1$  是一个或多个烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基或 (杂环) 炔基取代基取代的芳基或杂芳基, 所述取代基任选进一步被取代。
- [0098] 代表实施方式 11 的化合物包括化合物 1.009、1.010、1.011、1.012、1.020、1.021、

1. 030、1. 034、1. 037、1. 044、1. 047、1. 076、1. 077、1. 083、2. 010、2. 011、2. 019、2. 020、2. 022、2. 023 和 2. 031, 如下表 I 所示。

[0099] [12] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_1$  是被一个或多个含杂原子取代基取代的芳基或杂芳基, 限制条件是: 如果  $R_1$  取代基是非环取代基且通过碳原子连接于  $R_1$ , 那么该取代基含有至少一个氮或硫原子, 第二个限制条件是: 如果取代基是非环取代基并通过氧或氮原子连接于  $R_1$ , 那么该取代基还含有至少一个氧、氮或硫原子, 第三个限制条件是: 如果取代基通过磺键“-SO<sub>2</sub>-”连接于  $R_1$ , 那么  $R_2$  不是氮-或氧-取代的  $R_2-2$ 。

[0100] [12a] 在实施方式 12 中, 含杂原子的取代基通过氧或氮原子连接于  $R_1$ 。

[0101] [12a] 在实施方式 12 中, 含杂原子的取代基通过硫醚键“-S-”连接于  $R_1$ 。

[0102] 代表实施方式 12 的化合物包括化合物 1. 001、1. 002、1. 004、1. 005、1. 038、1. 048、1. 055、1. 056、2. 002、2. 003、2. 005、2. 007、1. 003、1. 006、1. 007、1. 018、1. 039、1. 051、1. 058、1. 060、1. 084、1. 085、1. 086、1. 087、1. 088、1. 090、1. 091、1. 092、1. 093、1. 094、1. 095、1. 096、1. 097、1. 098、1. 102、1. 111、1. 113、1. 115、1. 116、1. 117、1. 118、1. 120、1. 121、1. 123、1. 124、1. 125、1. 126、1. 127、1. 128、1. 129、1. 130、2. 004、2. 008、2. 032、2. 033、2. 034、2. 035、2. 036、2. 037、2. 038、2. 039、2. 040、2. 041、2. 042、2. 043、2. 044、1. 008、1. 017、1. 026、1. 040、1. 074、1. 075、2. 009、2. 012、2. 021、2. 024、2. 026 和 2. 029, 如下表 I 所示。

[0103] [13] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_1$  是一个或多个烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基或(杂环) 炔基取代的芳基或杂芳基, 这些取代基被一个或多个含杂原子的取代基进一步取代, 限制条件是: 如果  $R_1$  取代基是非环取代基并且其含杂原子取代基落在连接于  $R_1$  的碳上, 那么该含杂原子取代基含有至少一个氮或硫原子。

[0104] 代表实施方式 13 的化合物包括化合物 1. 019、1. 027、1. 028、1. 029、1. 035、1. 041、1. 042、1. 043、1. 057、1. 061、1. 099、1. 101、1. 103、1. 104、1. 105、1. 106、1. 107、1. 108、1. 109、1. 112、1. 114、1. 119 和 1. 122, 如下表 I 所示。

[0105] [14] 在另一实施方式中, 本发明由式 I 代表, 式中  $R_1$  是一个或多个烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基或(杂环) 炔基取代的芳基或杂芳基, 所述取代基任选进一步被取代;  $R_2$  是任选取代的 5- 吡啶基 ( $R_2-1$ ) 或 5- 异喹啉基 ( $R_2-2$ )。

[0106] [14a] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代的 5- 吡啶基 ( $R_2-1$ )。

[0107] [14b] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代的 5- 异喹啉基 ( $R_2-2$ )。

[0108] [14c] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是未取代的。

[0109] 代表实施方式 14 的化合物包括化合物 1. 009、1. 010、1. 011、1. 012、1. 020、1. 021、1. 030、1. 034、1. 037、1. 044、1. 047、1. 076、1. 077、1. 083、2. 010、2. 011、2. 019、2. 020、2. 022、2. 023 和 2. 031, 如下表 I 所示。

[0110] [15] 在另一实施方式中,本发明由式 I 代表,式中  $R_1$  是一个或多个含杂原子取代基取代的芳基或杂芳基,  $R_2$  是任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ ) 或 5- 异噻啉基 ( $R_2-2$ ), 限制条件是: 如果  $R_1$  取代基是非环取代基并且通过碳原子连接于  $R_1$ , 那么该取代基含有至少一个氮或硫原子, 第二个限制条件是: 如果该取代基是非环取代基并通过氧或氮原子连接于  $R_1$ , 那么这个取代基还含有至少一个氧、氮或硫原子; 第三个限制条件是: 如果该取代基通过砜键“-SO<sub>2</sub>-”连接于  $R_1$ , 那么  $R_2$  不是氮-或氧-取代的  $R_2-2$ 。

[0111] [15a] 在实施方式 15 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ )。

[0112] [15b] 在实施方式 15 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 异噻啉基 ( $R_2-2$ )。

[0113] [15c] 在实施方式 15 中,  $R_2$  是未取代的。

[0114] [15d] 在实施方式 15 中, 含杂原子的取代基通过氧或氮原子连接于  $R_1$ 。

[0115] [15e] 在实施方式 15 中, 含杂原子的取代基通过硫醚键“-S-”连接于  $R_1$ 。

[0116] 代表实施方式 15 的化合物包括化合物 1.001、1.002、1.004、1.005、1.038、1.048、1.055、1.056、2.002、2.003、2.005、2.007、1.003、1.006、1.007、1.018、1.039、1.051、1.058、1.060、1.084、1.085、1.086、1.087、1.088、1.090、1.091、1.092、1.093、1.094、1.095、1.096、1.097、1.098、1102、1111、1113、1115、1116、1117、1118、1120、1121、1123、1.124、1.125、1.126、1.127、1.128、1.129、1.130、2.004、2.008、2.032、2.033、2.034、2.035、2.036、2.037、2.038、2.039、2.040、2.041、2.042、2.043、2.044、1.008、1.017、1.026、1.040、1.074、1.075、2.009、2.012、2.021、2.024、2.026 和 2.029, 如下表 I 所示。

[0117] [16] 在另一实施方式中,本发明由式 I 代表,式中  $R_1$  是一个或多个烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环)烷基、(杂环)烯基或(杂环)炔基取代基取代的芳基或杂芳基, 其中至少一个取代基被一个或多个含杂原子取代基进一步取代,  $R_2$  是任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ ) 或 5- 异噻啉基 ( $R_2-2$ ), 限制条件是: 如果  $R_1$  取代基是非环取代基并且其含杂原子取代基落在连接于  $R_1$  的碳上, 那么该含杂原子取代基含有至少一个氮或硫原子。

[0118] [16a] 在实施方式 16 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ )。

[0119] [16b] 在实施方式 16 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 异噻啉基 ( $R_2-2$ )。

[0120] [16c] 在实施方式 16 中,  $R_2$  是未取代的。

[0121] 代表实施方式 16 的化合物包括化合物 1.019、1.027、1.028、1.029、1.035、1.041、1.042、1.043、1.057、1.061、1.099、1.101、1.103、1.104、1.105、1.106、1.107、1.108、1.109、1.112、1.114、1.119 和 1.122, 如下表 I 所示。

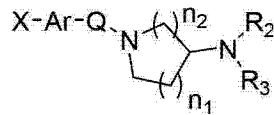
[0122] B. 式 II

[0123] 优选的式 I 化合物是  $R_1=Ar-X$  的化合物, 如下式 II 所示:

[0124] 式 II

[0125]





[0126] 式中：

[0127] Ar 是单环或双环芳基或杂芳环，如苯基；

[0128] X 是 Ar 上的 1-3 个取代基，各自独立地是 Y-Z 形式，其中 Z 连接于 Ar；

[0129] Y 是 Z 上的一个或多个取代基，各自独立地选自：H、卤素或含杂原子取代基，包括但不限于  $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $NO_2$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $OC(=O)NR_8R_9$  或  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ ；

[0130] 各种情况下，Z 独立地选自：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或不存在；

[0131]  $R_8$  是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基，包括但不限于  $OR_{11}$ 、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $NO_2$ 、 $SR_{11}$ 、 $SOR_{11}$ 、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}C(=O)R_{12}$ 、 $NR_{11}C(=O)OR_{12}$ 、 $OC(=O)NR_{11}R_{12}$  或  $NR_{11}C(=O)NR_{12}R_{13}$  取代；

[0132]  $R_9$  和  $R_{10}$  独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环；任选被一个或多个卤素或含杂原子取代基，包括但不限于  $OR_{14}$ 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $NO_2$ 、 $SR_{14}$ 、 $SOR_{14}$ 、 $SO_2R_{14}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{15}$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $OC(=O)NR_{14}R_{15}$  或  $NR_{14}C(=O)NR_{15}R_{16}$  取代；

[0133]  $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  中任何两个基团任选通过选自下组的连接形成环：键、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>- 和 -NR<sub>17</sub>-；

[0134]  $R_{11}$ - $R_{17}$  独立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、(杂环)烷基、(杂环)烯基、(杂环)炔基或杂环。

[0135] 在式 II 中，优选的 Y 是 H、卤素、 $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $NO_2$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $OC(=O)NR_8R_9$  或  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ ，更优选的 Y 是 H、卤素、 $OR_8$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$  或  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ ，优选的 Z 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基，或者不存在；更优选的 Z 是烷基、烯基、炔基、环烷基，或者不存在，优选的 Q 是  $(CR_4R_5)_{n_3}$ ，更优选的 Q 是  $CH_2$ ，优选的  $n_1$  是 1 或 2，优选的  $n_2$  是 1，优选的  $n_3$  是 1 或 2，优选的  $R_3$ - $R_7$  是 H，优选的  $R_8$  是 H、烷基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基或杂环，优选的  $R_8$  取代基是 H、卤素、 $OR_{11}$ 、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $SR_{11}$ 、 $SOR_{11}$ 、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}C(=O)R_{12}$ ，优选的  $R_9$ - $R_{17}$  是 H 或烷基。

[0136] [1] 本发明的一个实施方式由式 II 代表，式中  $R_2$  是任选取代的 5- 吡唑基或 6- 吡唑基 ( $R_2-1$ )。

[0137] [1a] 在实施方式 1 中， $R_2-1$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。

[0138] [1b] 在实施方式 1 中， $R_2-1$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。

- [0139] [1c] 在实施方式 1 中,  $R_2-1$  是未取代的。
- [0140] [2] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 5- 异噻啉基或 6- 异噻啉基 ( $R_2-2$ )。
- [0141] [2a] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0142] [2b] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0143] [2c] 在实施方式 2 中,  $R_2-2$  是未取代的。
- [0144] [3] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 4- 吡啶基或 3- 吡啶基 ( $R_2-3$ )。
- [0145] [3a] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0146] [3b] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0147] [3c] 在实施方式 3 中,  $R_2-3$  是未取代的。
- [0148] [4] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 7- 氮杂吡啶 -4- 基或 7- 氮杂吡啶 -5- 基 ( $R_2-4$ )。
- [0149] [4a] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0150] [4b] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0151] [4c] 在实施方式 4 中,  $R_2-4$  是未取代的。
- [0152] [5] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是任选取代的 4-(3- 氨基 -1, 2, 5- 噁二唑 -4- 基) 苯基或 3-(3- 氨基 -1, 2, 5- 噁二唑 -4- 基) 苯基 ( $R_2-5$ )。
- [0153] [5c] 在实施方式 5 中,  $R_2-5$  是未取代的。
- [0154] [6] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是被一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代的基团  $R_2-1$  至  $R_2-5$  中的一种。
- [0155] [6a] 在实施方式 6 中,  $R_2$  被一个或多个烷基或卤素取代基取代。
- [0156] [6b] 在实施方式 6 中,  $R_2$  被一个或多个氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基取代。
- [0157] [7] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_2$  是基团  $R_2-1$  至  $R_2-5$  中的一种, 并且是未取代的。
- [0158] [8] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中  $R_3$  是 H。
- [0159] [9] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Q 是  $(CR_4R_5)_{n_3}$ ,  $n_3$  是 1 或 2。
- [0160] [10] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Q 是  $(CH_2)_{n_3}$ , 且  $n_3$  是 1。
- [0161] [11] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 其中 Z 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烷基烷基、杂环、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基或 (杂环) 炔基。
- [0162] 代表实施方式 11 的化合物包括化合物 1.009、1.010、1.011、1.012、1.020、1.021、1.030、1.034、1.037、1.044、1.047、1.076、1.077、1.083、2.010、2.011、2.019、2.020、2.022、2.023 和 2.031, 如下表 I 所示。
- [0163] [12] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Z 不存在, Y 是含杂原子取

代基,包括但不限于  $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $OC(=O)NR_8R_9$  或  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ , 限制条件是:如果取代基 Y 是非环取代基并通过碳原子连接于 Ar, 那么该取代基含有至少一个氮或硫原子, 第二个限制条件是:如果取代基 Y 是非环取代基并通过氧或氮原子连接于 Ar, 那么该取代基还含有至少一个氧、氮或硫原子, 第三个限制条件是, 如果取代基 Y 通过磺键“ $-SO_2-$ ”连接于 Ar, 那么  $R_2$  不是氮-或氧-取代的  $R_2-2$ 。

[0164] [12a] 在实施方式 12 中, 含杂原子的取代基通过氧或氮原子连接于  $R_1$ 。

[0165] [12a] 在实施方式 12 中, 含杂原子的取代基通过硫醚键“ $-S-$ ”连接于  $R_1$ 。

[0166] 代表实施方式 12 的化合物包括化合物 1.001、1.002、1.004、1.005、1.038、1.048、1.055、1.056、2.002、2.003、2.005、2.007、1.003、1.006、1.007、1.018、1.039、1.051、1.058、1.060、1.084、1.085、1.086、1.087、1.088、1.090、1.091、1.092、1.093、1.094、1.095、1.096、1.097、1.098、1.102、1.111、1.113、1.115、1.116、1.117、1.118、1.120、1.121、1.123、1.124、1.125、1.126、1.127、1.128、1.129、1.130、2.004、2.008、2.032、2.033、2.034、2.035、2.036、2.037、2.038、2.039、2.040、2.041、2.042、2.043、2.044、1.008、1.017、1.026、1.040、1.074、1.075、2.009、2.012、2.021、2.024、2.026 和 2.029, 如下表 I 所示。

[0167] [13] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Z 是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环)烷基、(杂环)烯基或(杂环)炔基, Y 是含杂原子基团, 包括但不限于:  $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $NO_2$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $OCF_3$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $OC(=O)NR_8R_9$  或  $NR_8C(=O)NR_9R_{10}$ , 限制条件是:如果 Z 是非环取代基且 Y 落在 Z 连接于 Ar 的碳上, 那么 Y 含有至少一个氮或硫原子。

[0168] 代表实施方式 13 的化合物包括化合物 1.019、1.027、1.028、1.029、1.035、1.041、1.042、1.043、1.057、1.061、1.099、1.101、1.103、1.104、1.105、1.106、1.107、1.108、1.109、1.112、1.114、1.119 和 1.122, 如下表 I 所示。

[0169] [14] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Z 是烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环)烷基、(杂环)烯基或(杂环)炔基,  $R_2$  是任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ ) 或 5- 异喹啉基 ( $R_2-2$ )。

[0170] [14a] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 吡唑基 ( $R_2-1$ )。

[0171] [14b] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 异喹啉基 ( $R_2-2$ )。

[0172] [14c] 在实施方式 14 中,  $R_2$  是未取代的。

[0173] 代表实施方式 14 的化合物包括化合物 1.009、1.010、1.011、1.012、1.020、1.021、1.030、1.034、1.037、1.044、1.047、1.076、1.077、1.083、2.010、2.011、2.019、2.020、2.022、2.023 和 2.031, 如下表 I 所示。

[0174] [15] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Z 不存在, Y 是含杂原子的取代基, 包括但不限于:  $OR_8$ 、 $NR_8R_9$ 、 $SR_8$ 、 $SOR_8$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、

$\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$  或  $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_2$  是任选取代的 5- 吡唑基 ( $\text{R}_2-1$ ) 或 5- 异噻啉基 ( $\text{R}_2-2$ ), 限制条件是: 如果取代基 Y 是非环取代基并且通过碳原子连接于 Ar, 那么该取代基含有至少一个氮或硫原子, 第二个限制条件是: 如果取代基 Y 是非环取代基并且通过氧或氮原子连接于 Ar, 那么该取代基还含有至少一个氧、氮或硫原子, 第三个限制条件是, 如果取代基 Y 通过砷键 “ $-\text{SO}_2-$ ” 连接于 Ar, 那么  $\text{R}_2$  不是氮 - 或氧 - 取代的  $\text{R}_2-2$ 。

[0175] [15a] 在实施方式 15 中,  $\text{R}_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 吡唑基 ( $\text{R}_2-1$ )。

[0176] [15b] 在实施方式 15 中,  $\text{R}_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 异噻啉基 ( $\text{R}_2-2$ )。

[0177] [15c] 在实施方式 15 中,  $\text{R}_2$  是未取代的。

[0178] [15d] 在实施方式 15 中, 含杂原子的取代基通过氧或氮原子连接于  $\text{R}_1$ 。

[0179] [15e] 在实施方式 15 中, 含杂原子的取代基通过硫醚键 “ $-\text{S}-$ ” 连接于  $\text{R}_1$ 。

[0180] 代表实施方式 15 的化合物包括化合物 1.001、1.002、1.004、1.005、1.038、1.048、1.055、1.056、2.002、2.003、2.005、2.007、1.003、1.006、1.007、1.018、1.039、1.051、1.058、1.060、1.084、1.085、1.086、1.087、1.088、1.090、1.091、1.092、1.093、1.094、1.095、1.096、1.097、1.098、1.102、1.111、1.113、1.115、1.116、1.117、1.118、1.120、1.121、1.123、1.124、1.125、1.126、1.127、1.128、1.129、1.130、2.004、2.008、2.032、2.033、2.034、2.035、2.036、2.037、2.038、2.039、2.040、2.041、2.042、2.043、2.044、1.008、1.017、1.026、1.040、1.074、1.075、2.009、2.012、2.021、2.024、2.026 和 2.029, 如下表 I 所示。

[0181] [16] 在另一实施方式中, 本发明由式 II 代表, 式中 Z 是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、杂环、(杂环) 烷基、(杂环) 烯基或 (杂环) 炔基, Y 是含杂原子取代基, 包括但不限于:  $\text{OR}_8$ 、 $\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SR}_8$ 、 $\text{SOR}_8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$  或  $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , 且  $\text{R}_2$  是任选取代的 5- 吡唑基 ( $\text{R}_2-1$ ) 或 5- 异噻啉基 ( $\text{R}_2-2$ ), 限制条件是: 如果 Z 是非环取代基且 Y 落在 Z 连接于 Ar 的碳上, 那么 Y 含有至少一个氮或硫原子。

[0182] [16a] 在实施方式 16 中,  $\text{R}_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 吡唑基 ( $\text{R}_2-1$ )。

[0183] [16b] 在实施方式 16 中,  $\text{R}_2$  是一个或多个烷基、卤素、氨基、烷基氨基、羟基或烷氧基取代基任选取代的 5- 异噻啉基 ( $\text{R}_2-2$ )。

[0184] [16c] 在实施方式 16 中,  $\text{R}_2$  是未取代的。

[0185] 代表实施方式 16 的化合物包括化合物 1.019、1.027、1.028、1.029、1035、1041、1042、1043、1057、1061、1099、1101、1103、1104、1.105、1.106、1.107、1.108、1.109、1.112、1.114、1.119 和 1.122, 如下表 I 所示。

[0186] 在式 II 的实施方式 11-16 中, 优选的 Q 是  $(\text{CR}_4\text{R}_5)_{n_3}$ , 更优选的 Q 是  $\text{CH}_2$ , 优选的  $n_1$  是 1 或 2, 优选的  $n_2$  是 1, 优选的  $n_3$  是 1 或 2, 优选的  $\text{R}_3$  是 H。

[0187] 本发明化合物可用于眼科应用, 特别是降低眼内压或治疗青光眼。为了在眼科应用中有效治疗, 该化合物必须具有足够的功效和适当的药动学特性, 例如良好的穿透眼睛

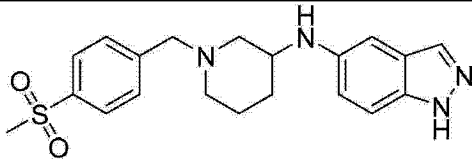
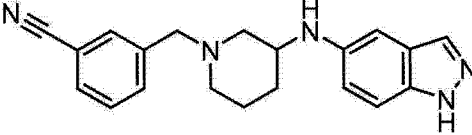
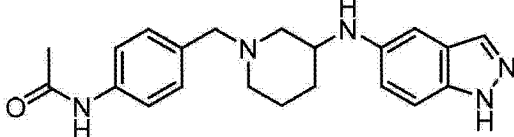
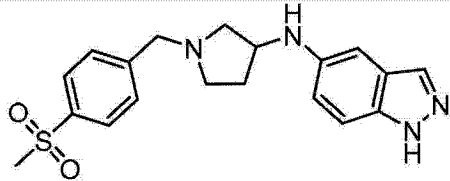
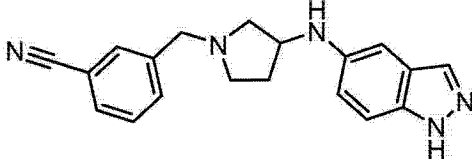
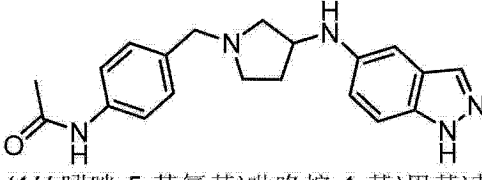
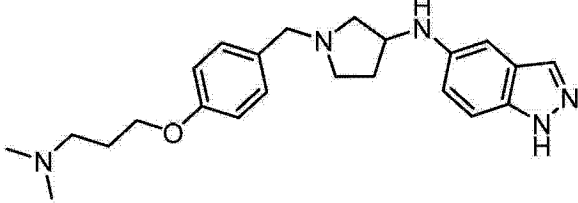
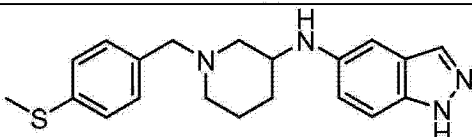
表面的渗透性。通常,携带极性官能团的化合物具有优选的吸收特性,特别适合眼科局部施用。通常,携带小亲脂性官能团的化合物具有良好的 ROCK 抑制功效。

[0188] 本发明人发现,式 I 中的  $R_1$  取代基和式 II 中的 X 是药代动力学性质和 ROCK 抑制功效的重要影响因素。本发明人已经优化和选择眼球渗透性和 ROCK 抑制功效改善的化合物。具体说,携带极性官能团的化合物,特别是上述式 I 和 II 的实施方式 11、12、13、14、15 和 16 指出的那些化合物特别适合眼科局部施用,其具有足够的 ROCK 抑制活性。携带小亲脂性官能团的化合物,如上述式 I 和 II 的实施方式 11、12、13、14、15 和 16 指出的化合物具有 ROCK 抑制能力和足够的眼球渗透性。

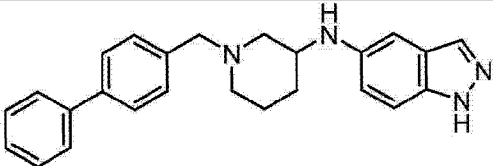
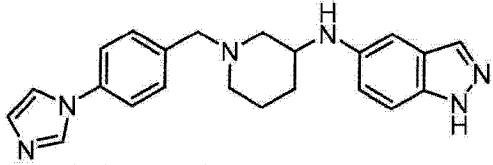
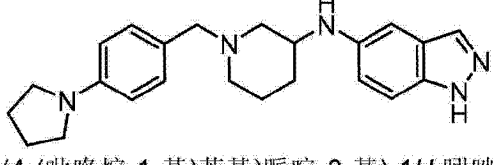
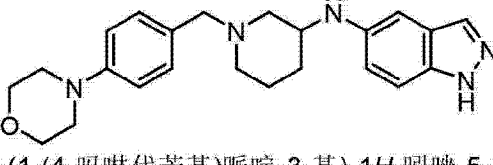
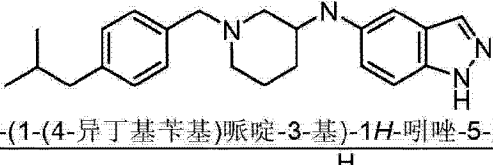
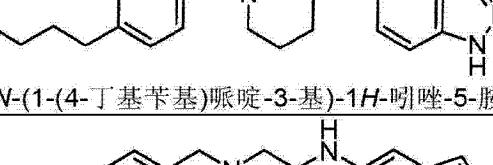
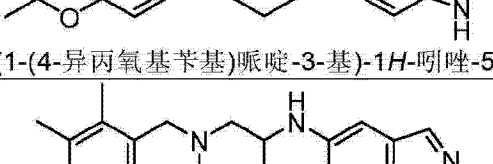
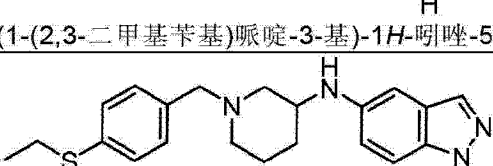
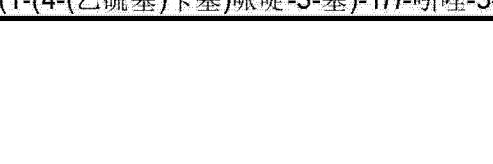
[0189] 式 I 和式 II 化合物的具体例子见下表 I。以 1. nnn 和 2. nnn 等类似形式对这些化合物的例子进行编号,1. nnn 表明化合物中  $R_2$  是  $R_2-1$ ,2. nnn 表明化合物中  $R_2$  是  $R_2-2$ ,其余化合物编号和基团  $R_2$  的关系以此类推。在以下结构中,为了简明起见在图中省略氢。所绘互变异构体代表所有可能的互变异构体。绘制的结构表明优选的立体化学结构;当可产生这些化合物的立体异构体时,该结构表明单独的任何可能的立体异构体或任何比例的立体异构体的混合物。

[0190] 表 I. 示例性化合物。

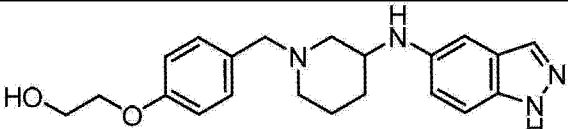
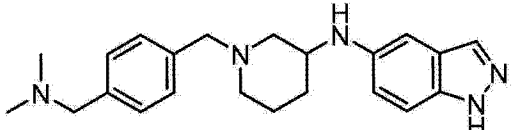
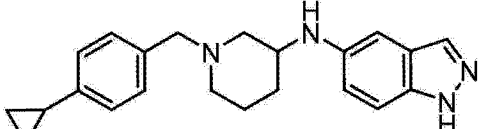
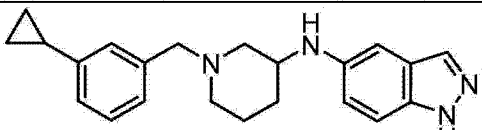
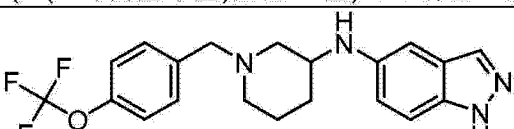
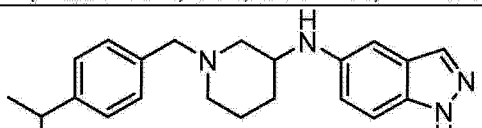
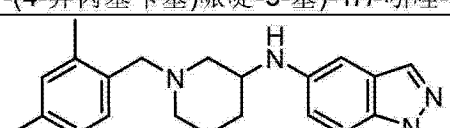
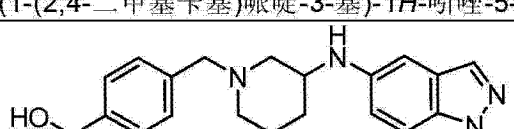
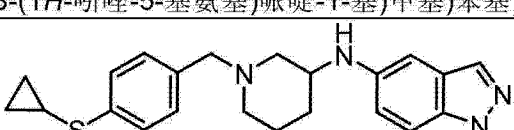
[0191]

化合物	结构	实施方式
1.001	 <p><i>N</i>-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、12、15c
1.002	 <p>3-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)苄腈</p>	1c、7、8、9、10、12、15c
1.003	 <p><i>N</i>-(4-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)苯基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.004	 <p><i>N</i>-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)吡咯烷-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、12、15c
1.005	 <p>3-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)苄腈</p>	1c、7、8、9、10、12、15c
1.006	 <p><i>N</i>-(4-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)苯基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.007	 <p><i>N</i>-(1-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)吡咯烷-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.008	 <p><i>N</i>-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、12b、15c、15e

[0192]

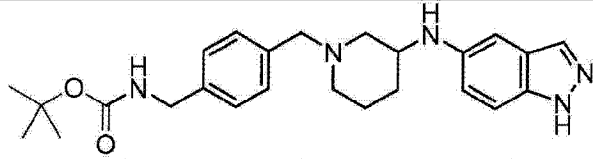
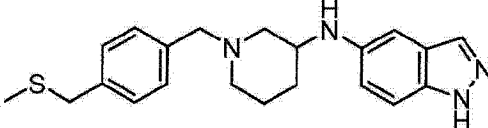
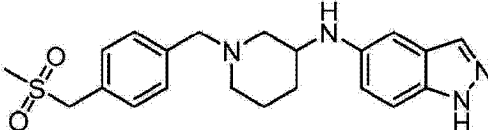
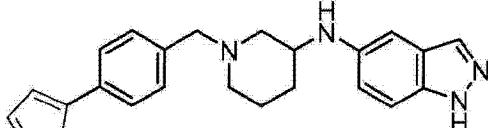
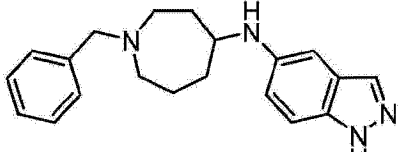
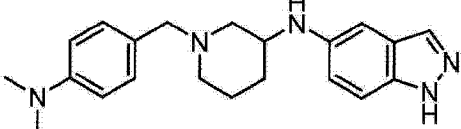
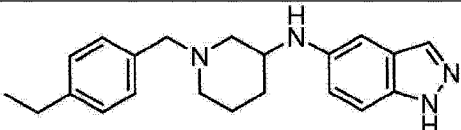
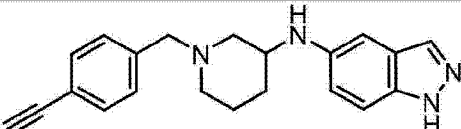
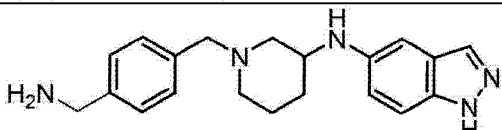
化合物	结构	实施方式
1.009	 <p><i>N</i>-(1-(4-联苯-4-基甲基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.010	 <p><i>N</i>-(1-(1<i>H</i>-咪唑-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.011	 <p><i>N</i>-(1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.012	 <p><i>N</i>-(1-(4-吗啉代苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.013	 <p><i>N</i>-(1-(4-异丁基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.014	 <p><i>N</i>-(1-(4-丁基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.015	 <p><i>N</i>-(1-(4-异丙氧基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.016	 <p><i>N</i>-(1-(2,3-二甲基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.017	 <p><i>N</i>-(1-(4-(乙硫基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、12b、15c、15e

[0193]

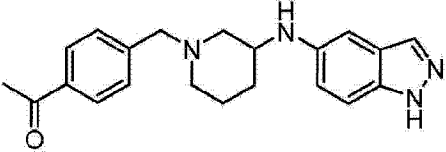
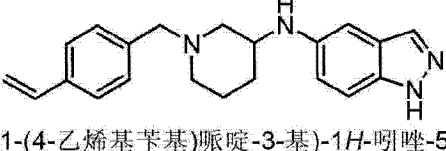
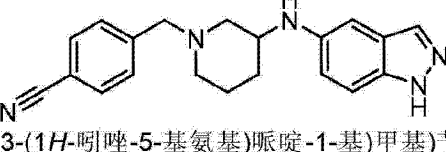
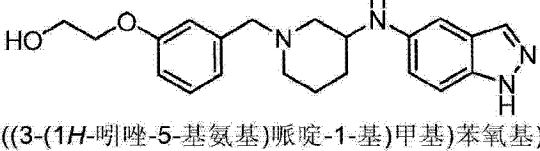
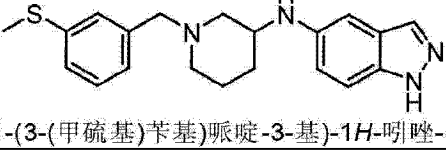
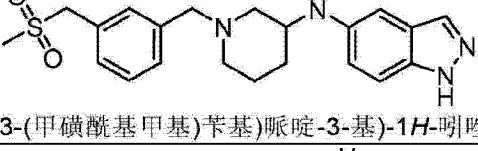
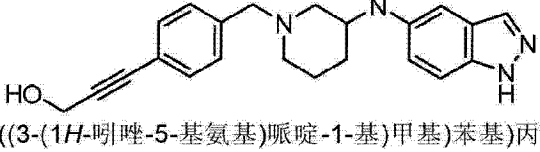
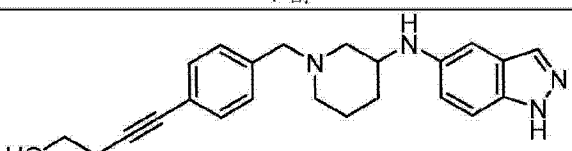
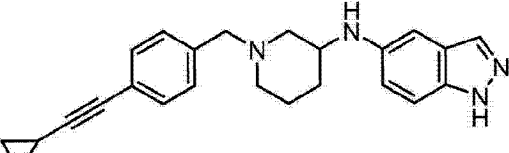
化合物	结构	实施方式
1.018	 <p>2-(4-(((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.019	 <p><i>N</i>-(1-(4-((二甲基氨基)甲基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.020	 <p><i>N</i>-(1-(4-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.021	 <p><i>N</i>-(1-(3-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.022	 <p><i>N</i>-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.023	 <p><i>N</i>-(1-(4-异丙基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.024	 <p><i>N</i>-(1-(2,4-二甲基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.025	 <p>(4-(((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲醇</p>	1c、7、8、9、10
1.026	 <p><i>N</i>-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12b、15c、15e

[0194]

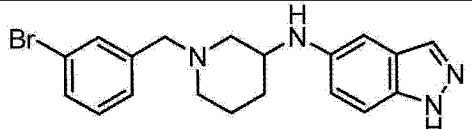
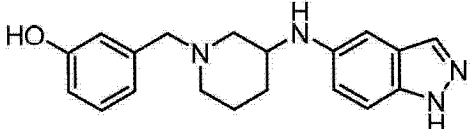
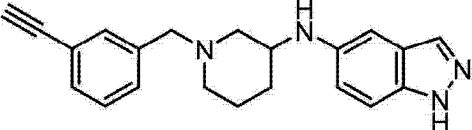
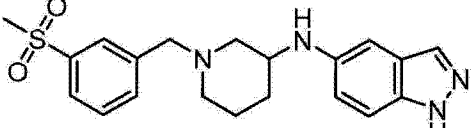
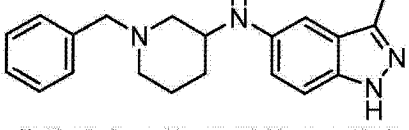
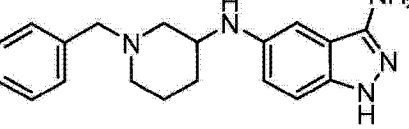
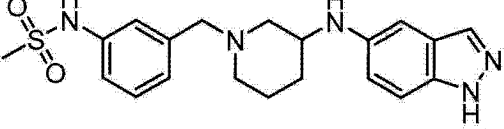
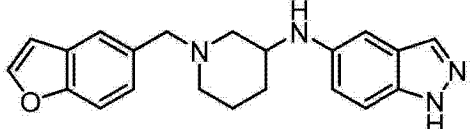
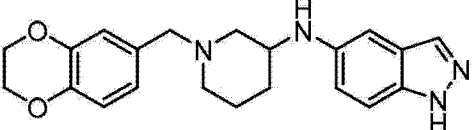


化合物	结构	实施方式
1.027	 <p>4-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)苄基)苄基氨基甲酸叔丁酯</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.028	 <p>N-(1-(4-(甲硫基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.029	 <p>N-(1-(4-(甲磺酰基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.030	 <p>N-(1-(4-(噻吩-2-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.031	 <p>N-(1-苄基氮杂环庚烷-4-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.032	 <p>N-(1-(4-(二甲基氨基)苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.033	 <p>N-(1-(4-乙基苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.034	 <p>N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、11、14c
1.035	 <p>N-(1-(4-(氨基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c

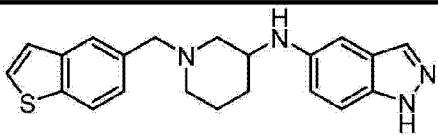
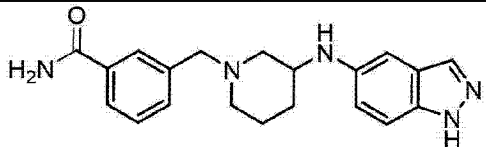
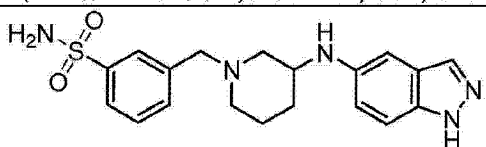
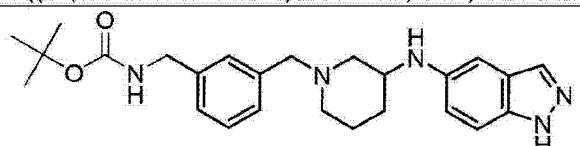
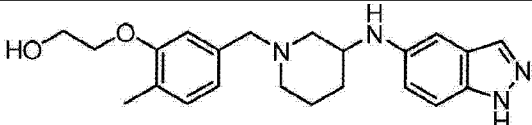
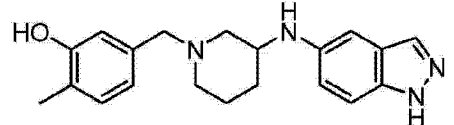
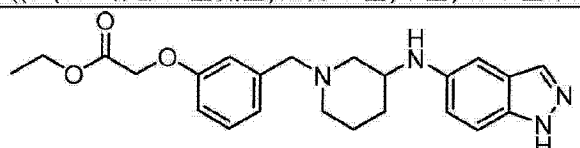
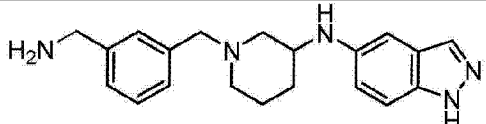
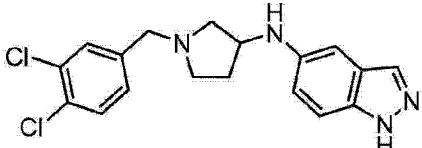
[0195]

化合物	结构	实施方式
1.036	 <p>1-(4-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙酮</p>	1c、7、8、9、10
1.037	 <p><i>N</i>-(1-(4-乙烯基苯基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.038	 <p>4-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯腈</p>	1c、7、8、9、10、 12、15c
1.039	 <p>2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.040	 <p><i>N</i>-(1-(3-(甲硫基)苯基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
1.041	 <p><i>N</i>-(1-(3-(甲磺酰基甲基)苯基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.042	 <p>3-(4-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)丙-2-炔-1-醇</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.043	 <p>4-(4-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)丁-3-炔-1-醇</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.044	 <p><i>N</i>-(1-(4-(环丙基乙炔基)苯基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c

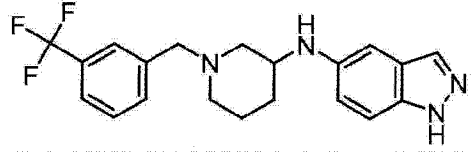
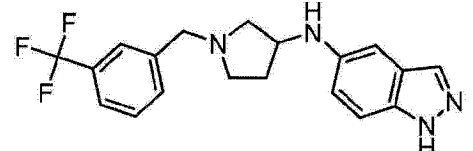
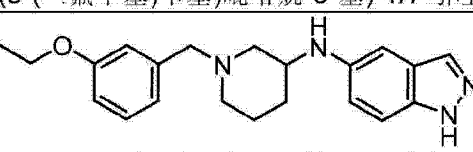
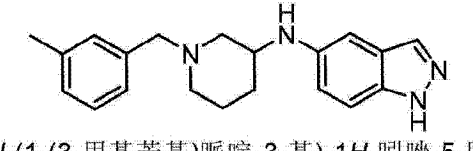
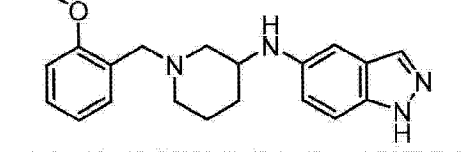
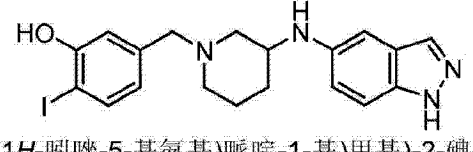

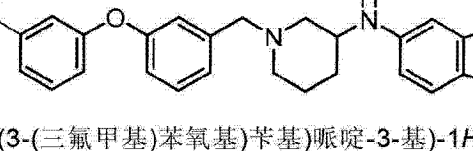
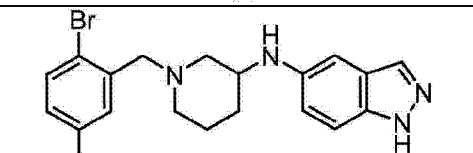
[0196]

化合物	结构	实施方式
1.045	 <p><i>N</i>-(1-(3-溴苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.046	 <p>3-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)苯酚</p>	1c、7、8、9、10
1.047	 <p><i>N</i>-(1-(3-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.048	 <p><i>N</i>-(1-(3-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12、15c
1.049	 <p><i>N</i>-(1-苄基哌啶-3-基)-3-甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1a、6a、8、9、 10
1.050	 <p><i>N</i>5-(1-苄基哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-3,5-二胺</p>	1b、6b、8、9、 10
1.051	 <p><i>N</i>-(3-(((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.052	 <p><i>N</i>-(1-(苯并呋喃-5-基甲基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.053	 <p><i>N</i>-(1-(((2,3-二氢苯并[<i>b</i>][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10

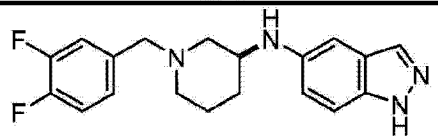
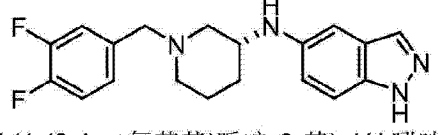
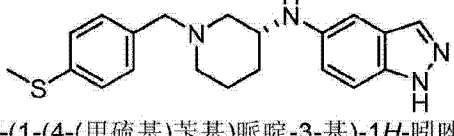
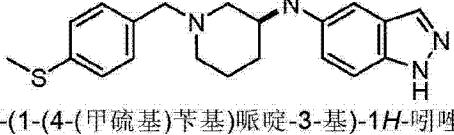
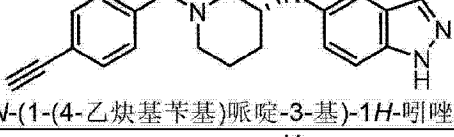
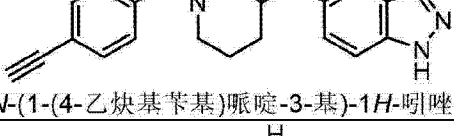
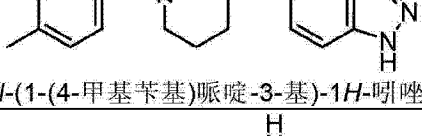
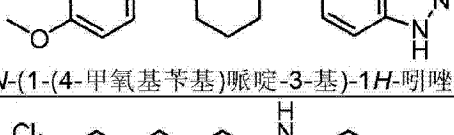
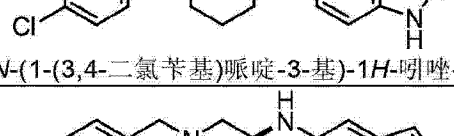
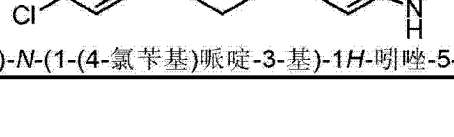
[0197]

化合物	结构	实施方式
1.054	 <p><i>N</i>-(1-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.055	 <p>3-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12、15c
1.056	 <p>3-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12、15c
1.057	 <p>3-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.058	 <p>2-(5-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.059	 <p>5-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基苯酚</p>	1c、7、8、9、10
1.060	 <p>2-(3-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸乙酯</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.061	 <p><i>N</i>-(1-(3-(氨基甲基)苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.062	 <p><i>N</i>-(1-(3,4-二氯苯基)吡咯烷-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10

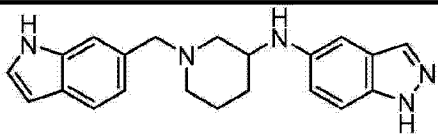
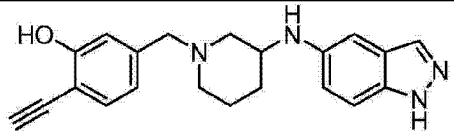
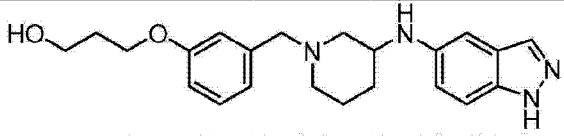
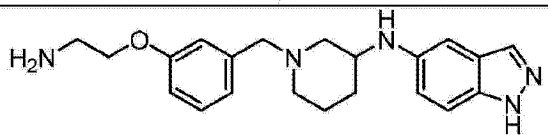
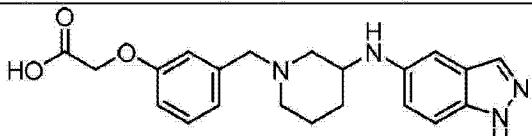
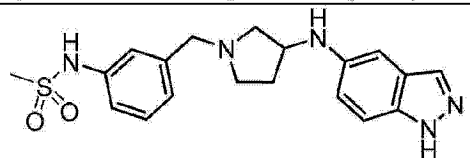
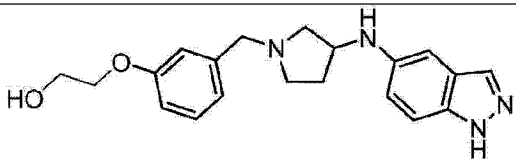
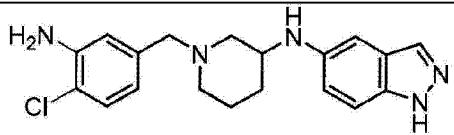
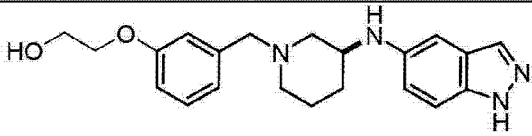
[0198]

化合物	结构	实施方式
1.063	 <p><i>N</i>-(1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.064	 <p><i>N</i>-(1-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.065	 <p><i>N</i>-(1-(3-乙氧基苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.066	 <p><i>N</i>-(1-(3-甲基苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.067	 <p><i>N</i>-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.068	 <p>5-((3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-碘代苯酚</p>	1c、7、8、9、10
1.069	 <p><i>N</i>-(1-(3-(4-氯苯氧基)苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.070	 <p><i>N</i>-(1-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.071	 <p><i>N</i>-(1-(2,5-二溴苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10

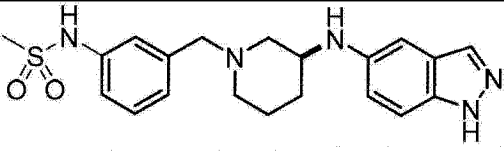
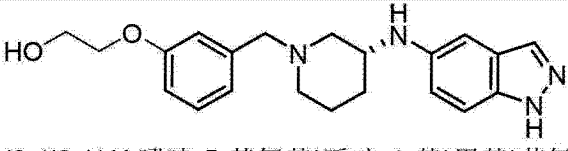
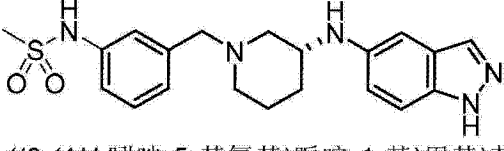
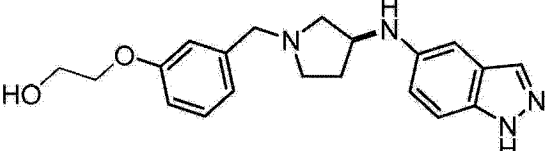
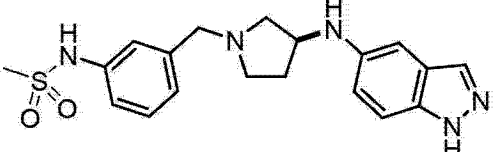
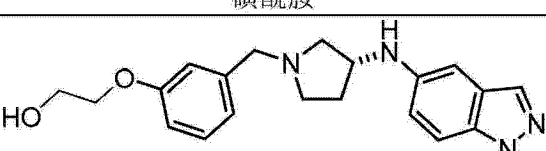
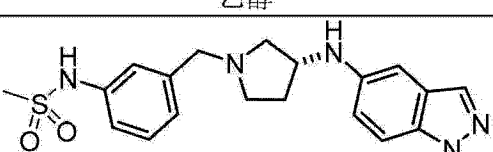
[0199]

化合物	结构	实施方式
1.072	 <p>(S)-N-(1-(3,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.073	 <p>(R)-N-(1-(3,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.074	 <p>(R)-N-(1-(4-(甲硫基)苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
1.075	 <p>(S)-N-(1-(4-(甲硫基)苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
1.076	 <p>(R)-N-(1-(4-乙炔基苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.077	 <p>(S)-N-(1-(4-乙炔基苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.078	 <p>(S)-N-(1-(4-甲基苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.079	 <p>(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.080	 <p>(S)-N-(1-(3,4-二氯苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.081	 <p>(S)-N-(1-(4-氯苯基)吡咯啉-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10

[0200]

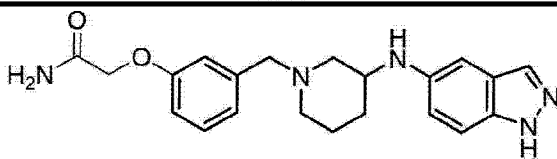
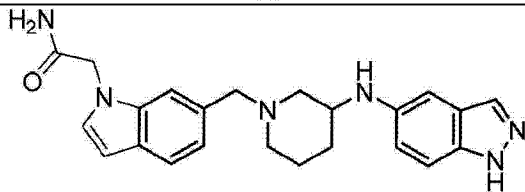
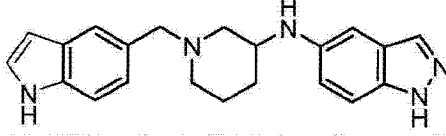
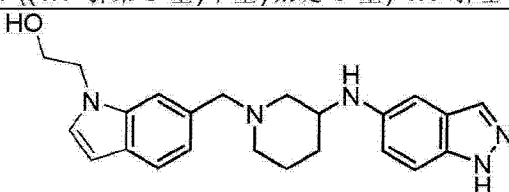
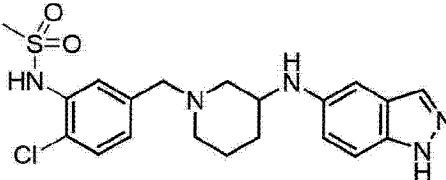
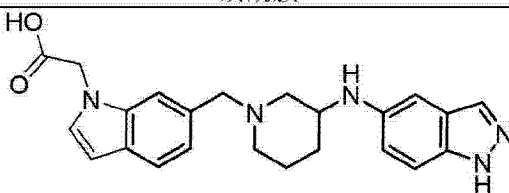
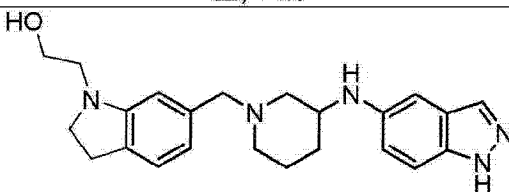
化合物	结构	实施方式
1.082	 <p><i>N</i>-(1-((1<i>H</i>-吡啶-6-基)甲基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.083	 <p>5-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙炔基苯酚</p>	1c、7、8、9、10、 11、14c
1.084	 <p>3-(3-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1-醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.085	 <p><i>N</i>-(1-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-5-胺</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.086	 <p>2-(3-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.087	 <p><i>N</i>-(3-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.088	 <p>2-(3-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.089	 <p><i>N</i>-(1-(3-氨基-4-氯苯基)哌啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.090	 <p>(<i>S</i>)-2-(3-((3-(1<i>H</i>-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d

[0201]

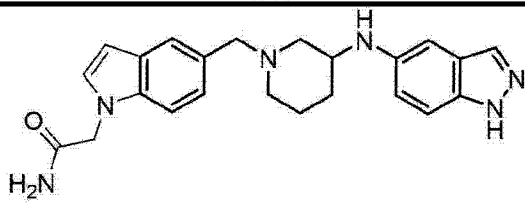
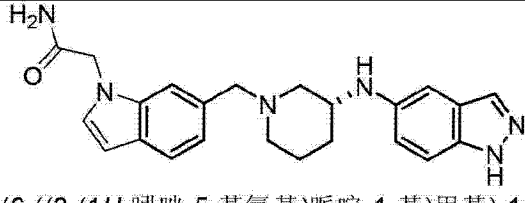



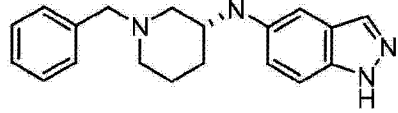

化合物	结构	实施方式
1.091	 <p>(S)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.092	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.093	 <p>(R)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.094	 <p>(S)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.095	 <p>(S)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.096	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.097	 <p>(R)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d

[0202]

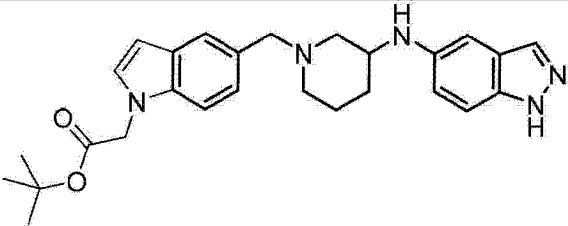
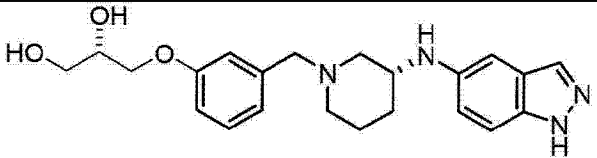
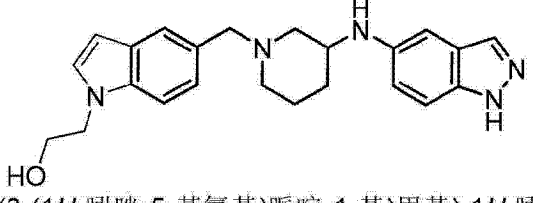
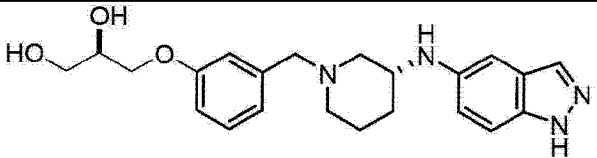
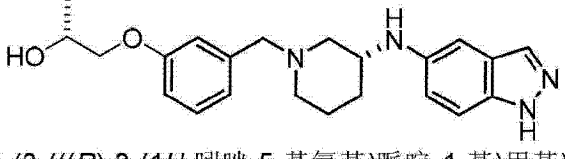
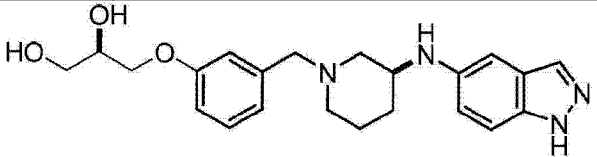
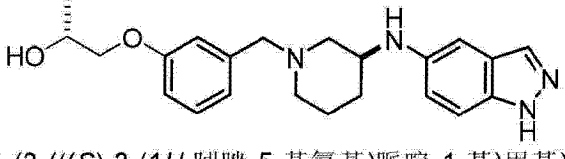


化合物	结构	实施方式
1.098	 <p>2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.099	 <p>2-(6-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.100	 <p>N-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.101	 <p>2-(6-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.102	 <p>N-(5-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-氯苯基)甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.103	 <p>2-(6-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c
1.104	 <p>2-(6-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)二氢咪唑-1-基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 13、16c

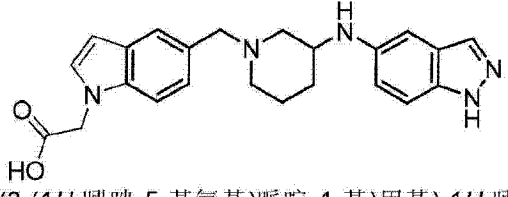
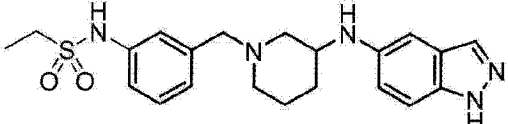
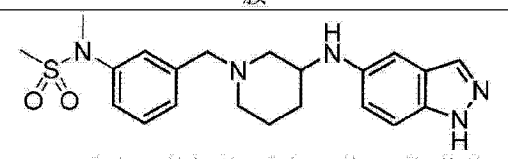
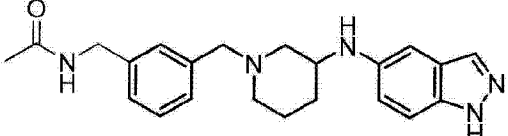
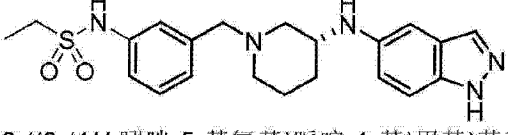
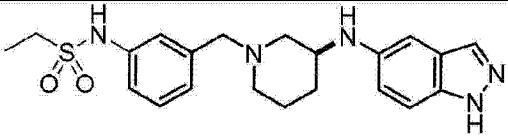
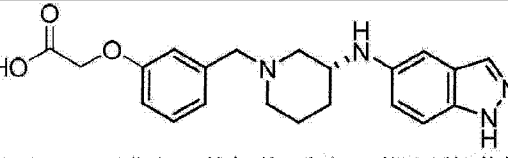
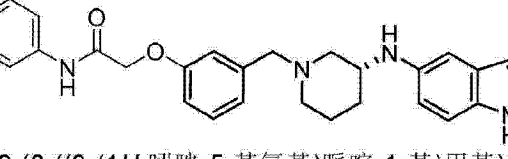
[0203]

化合物	结构	实施方式
1.105	 <p>2-(5-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.106	 <p>(R)-2-(6-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.107	 <p>(S)-2-(6-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.108	 <p>(R)-2-(6-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.109	 <p>(S)-2-(6-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.110	 <p>(R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.111	 <p>N-(2-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d

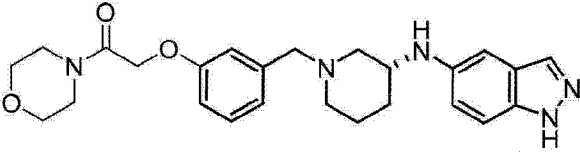
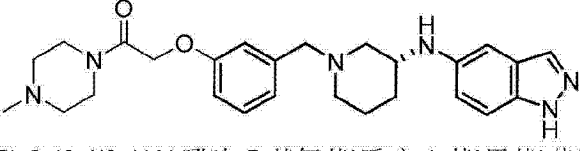
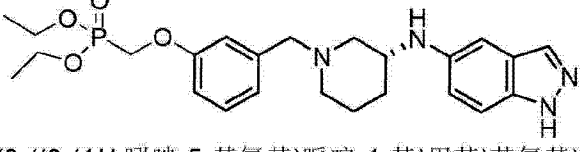
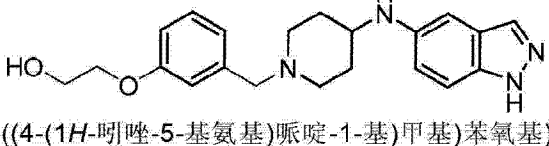
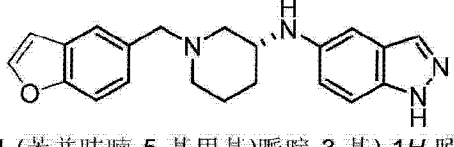
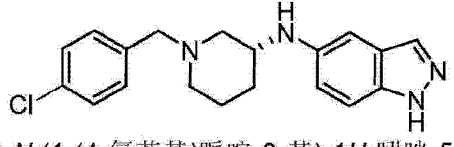
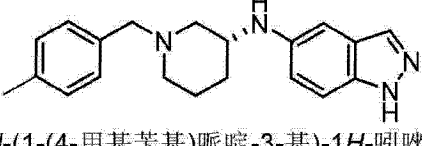
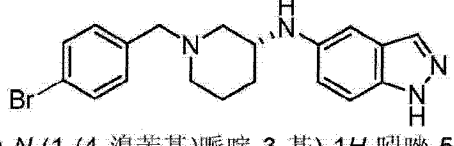
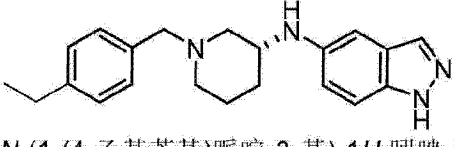
[0204]

化合物	结构	实施方式
1.112	 <p>2-(5-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸叔丁酯</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.113	 <p>(S)-3-(3-(((R)-3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.114	 <p>2-(5-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.115	 <p>(R)-3-(3-(((R)-3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.116	 <p>(R)-1-(3-(((R)-3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.117	 <p>(R)-3-(3-(((S)-3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.118	 <p>(R)-1-(3-(((S)-3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d

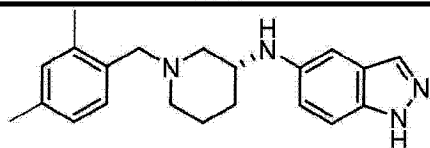
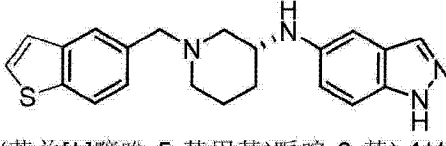
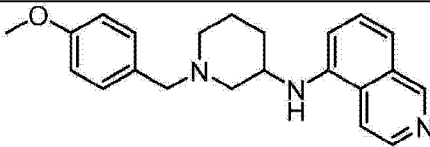
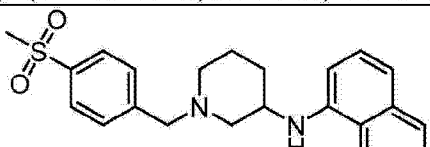
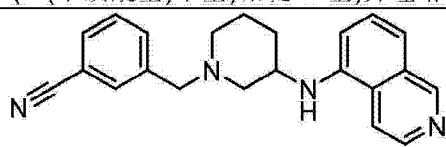
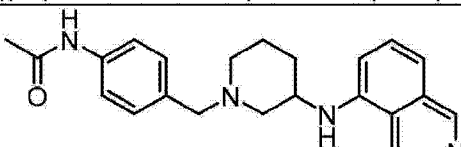
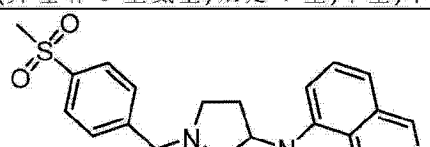
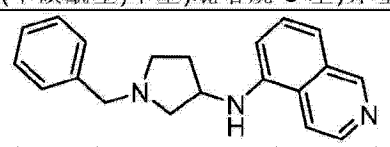
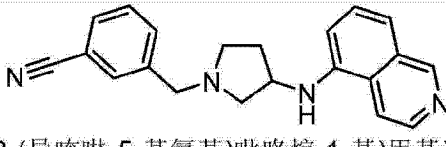
[0205]

化合物	结构	实施方式
1.119	 <p>2-(5-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.120	 <p>N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.121	 <p>N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.122	 <p>N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、13、16c
1.123	 <p>(R)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.124	 <p>(S)-N-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.125	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d
1.126	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺</p>	1c、7、8、9、10、12a、15c、15d

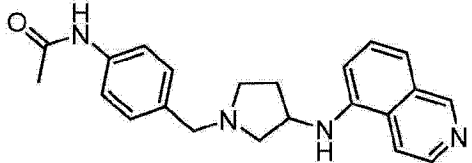
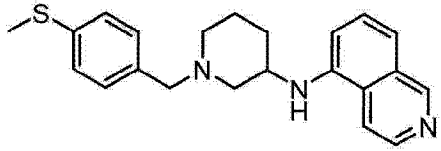
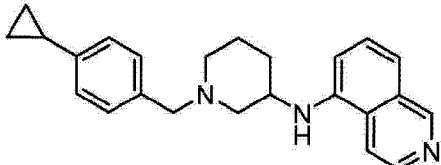
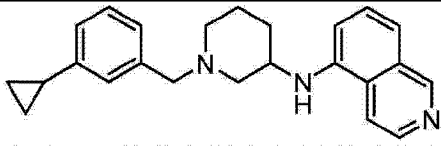
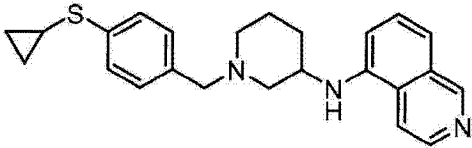
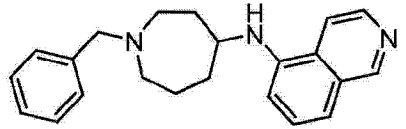
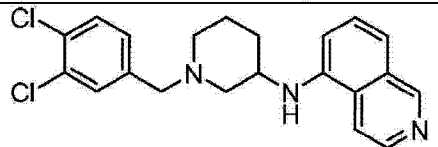
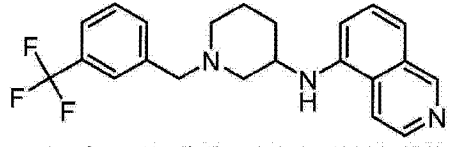
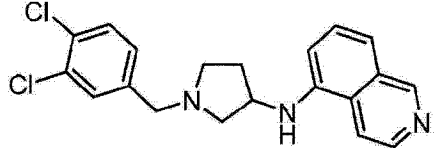
[0206]

化合物	结构	实施方式
1.127	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-1-吗啉代乙酮</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.128	 <p>(R)-2-(3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.129	 <p>(R)-3-((3-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基甲基磷酸二乙酯</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.130	 <p>2-(3-((4-(1H-咪唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	1c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
1.131	 <p>(R)-N-(1-(苯并呋喃-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.132	 <p>(R)-N-(1-(4-氯苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.133	 <p>(R)-N-(1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.134	 <p>(R)-N-(1-(4-溴苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.136	 <p>(R)-N-(1-(4-乙基苄基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10

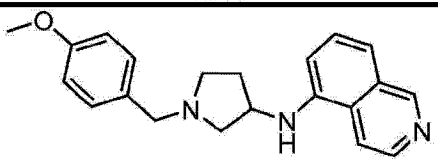
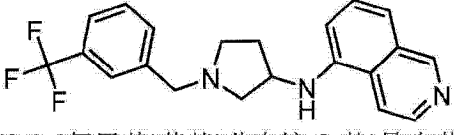
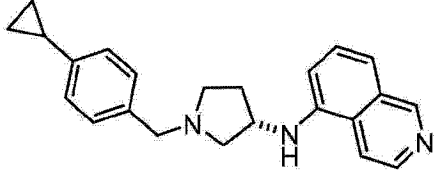
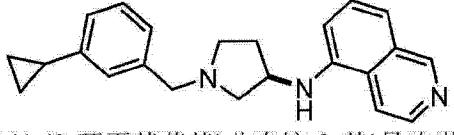
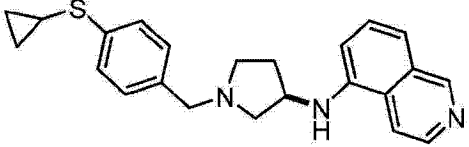
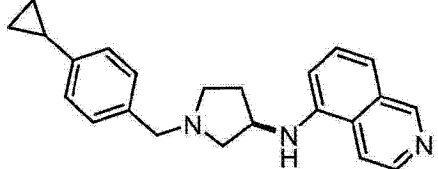
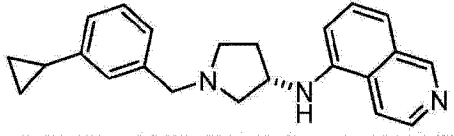
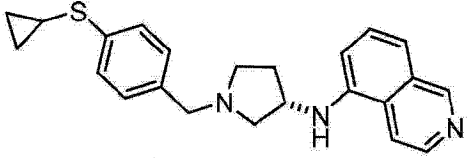
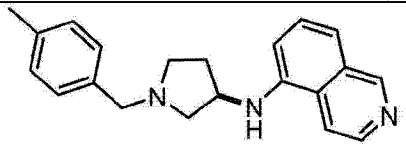
[0207]

化合物	结构	实施方式
1.137	 <p>(R)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
1.138	 <p>(R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-咪唑-5-胺</p>	1c、7、8、9、10
2.001	 <p>N-(1-(4-甲氧基苯基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.002	 <p>N-(1-(4-(甲磺酰基)苯基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12、15c
2.003	 <p>3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯腈</p>	2c、7、8、9、10、 12、15c
2.004	 <p>N-(4-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙酰胺</p>	2c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
2.005	 <p>N-(1-(4-(甲磺酰基)苯基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12、15c
2.006	 <p>N-(1-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.007	 <p>3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯腈</p>	2c、7、8、9、10、 12、15c

[0208]

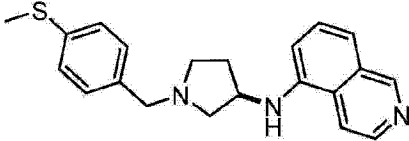
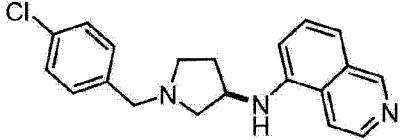
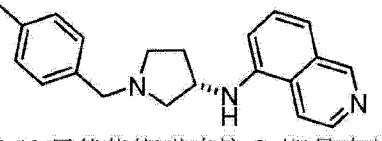
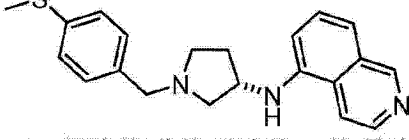
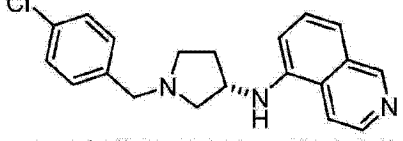
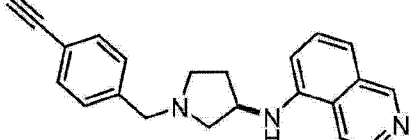
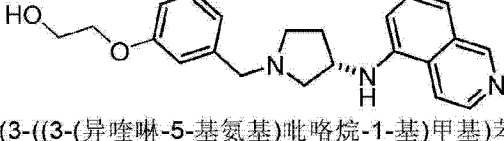
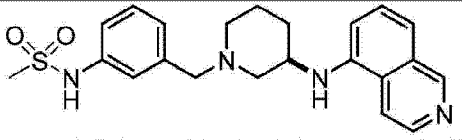
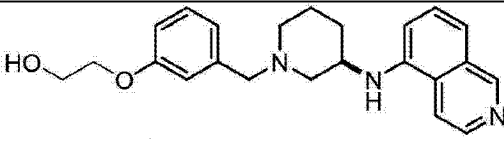
化合物	结构	实施方式
2.008	 <p><i>N</i>-(4-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺</p>	2c、7、8、9、10、 12a、15c、15d
2.009	 <p><i>N</i>-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
2.010	 <p><i>N</i>-(1-(4-环丙基苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.011	 <p><i>N</i>-(1-(3-环丙基苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.012	 <p><i>N</i>-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
2.013	 <p><i>N</i>-(1-苄基氮杂环庚烷-4-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.014	 <p><i>N</i>-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.015	 <p><i>N</i>-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.016	 <p><i>N</i>-(1-(3,4-二氯苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10

[0209]

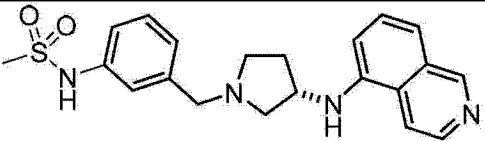
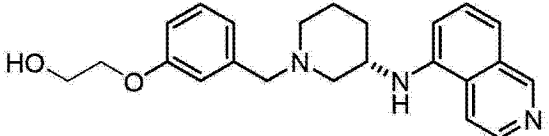
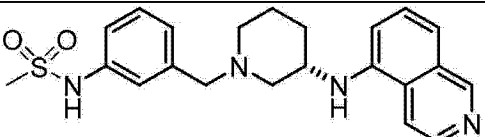
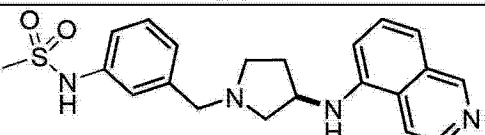
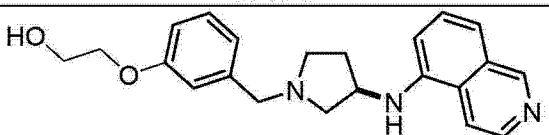
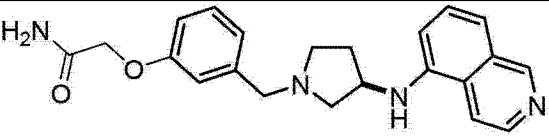
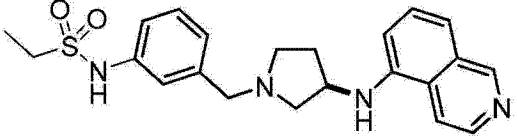
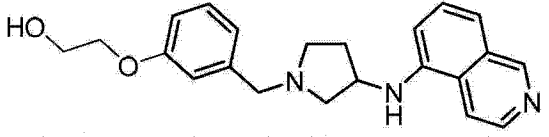
化合物	结构	实施方式
2.017	 <p><i>N</i>-(1-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.018	 <p><i>N</i>-(1-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.019	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(4-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.020	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.021	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
2.022	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.023	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(3-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 11、14c
2.024	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、 12b、15c、15e
2.025	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-甲基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10

[0210]

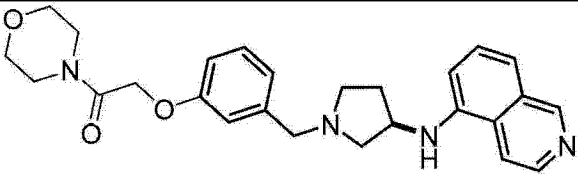
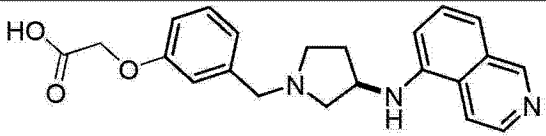
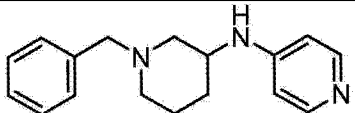
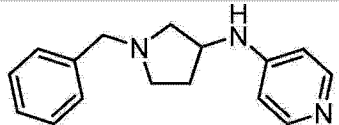
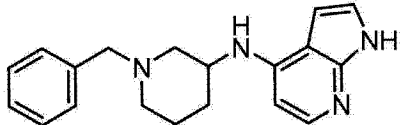
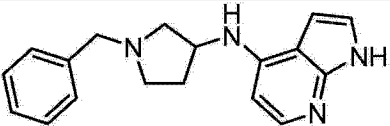
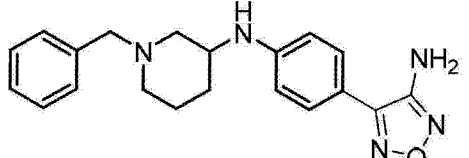
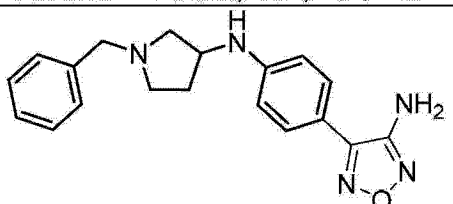


化合物	结构	实施方式
2.026	 <p>(R)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、12b、15c、15e
2.027	 <p>(R)-N-(1-(4-氯苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.028	 <p>(S)-N-(1-(4-甲基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.029	 <p>(S)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、12b、15c、15e
2.030	 <p>(S)-N-(1-(4-氯苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10
2.031	 <p>(R)-N-(1-(4-乙炔基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺</p>	2c、7、8、9、10、11、14c
2.032	 <p>(S)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.033	 <p>(R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.034	 <p>(R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d

[0211]

化合物	结构	实施方式
2.035	 <p>(S)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.036	 <p>(S)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.037	 <p>(S)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.038	 <p>(R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.039	 <p>(R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.040	 <p>(R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.041	 <p>(R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.042	 <p>2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d

[0212]

化合物	结构	实施方式
2.043	 <p>(R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)-1-吗啉代乙酮</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
2.044	 <p>(R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙酸</p>	2c、7、8、9、10、12a、15c、15d
3.001	 <p>N-(1-苄基哌啶-3-基)吡啶-4-胺</p>	3c、7、8、9、10
3.002	 <p>N-(1-苄基吡咯烷-3-基)吡啶-4-胺</p>	3c、7、8、9、10
4.001	 <p>N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺</p>	4c、7、8、9、10
4.002	 <p>N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺</p>	4c、7、8、9、10
5.001	 <p>4-(4-(1-苄基哌啶-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺</p>	5a、7、8、9、10
5.002	 <p>4-(4-(1-苄基吡咯烷-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺</p>	5a、7、8、9、10

[0213] 式 I 和式 II 化合物的制备

[0214] 本发明还涉及制备式 I 和式 II 化合物的方法。制备所述式的化合物的总方法参见方案 1 和方案 2。本领域的技术人员会认可改变起始材料和采用另外的步骤来制备本发明所包含的化合物。在某些情况下,为获得上述某些转化需要对特定的反应官能团进行保护。一般而言,对这些保护基团的需求以及为连接和除去这些基团所需的条件对有机合成

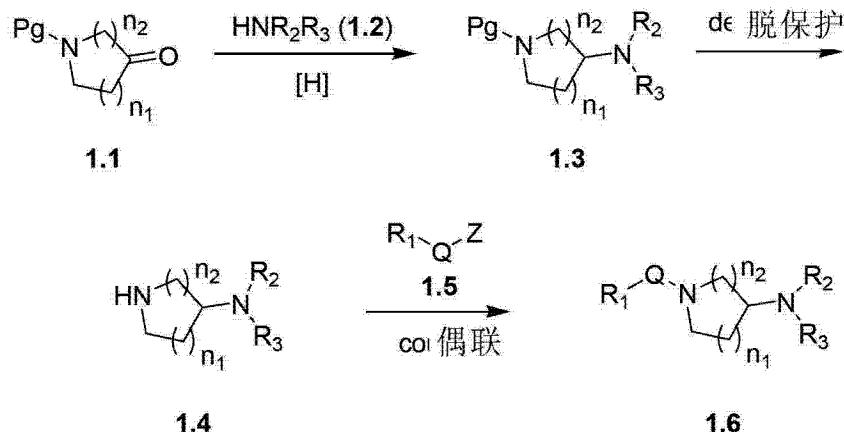
领域的技术人员而言是显而易见的。

[0215] 本领域的技术人员会认可能用来制备非毒性的药学上可接受的前

[0216] 药,例如本发明化合物的酰基化前药的各种合成方法。

[0217] 方案 1

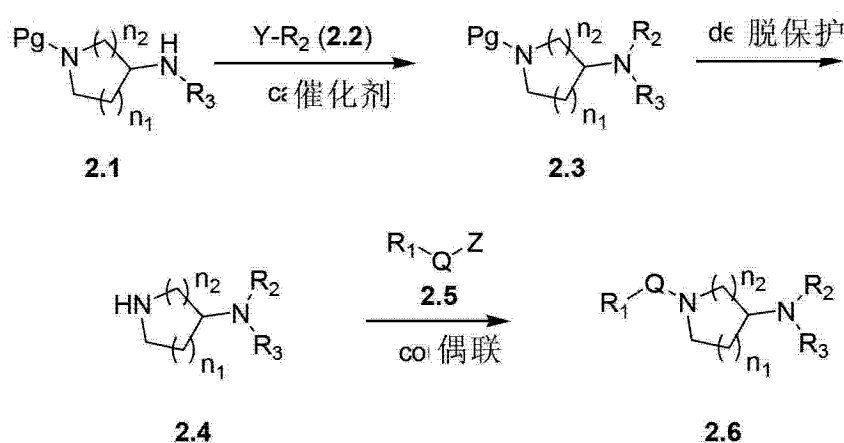
[0218]



[0219] 该式所述物质的制备方法见方案 1。在该方案中,采用文献中熟知的制备方法不难获得的受保护的杂环酮 1.1 用胺 1.2 在还原胺化条件下处理,一般采用硼氢化物还原剂如三乙酰基硼氢化钠。利用适合所选保护基的条件,例如适合 BOC 保护基的酸条件或适合 CBZ 基团的还原条件,使得到的受保护的二胺 1.3 脱保护。然后,脱保护的产物 1.4 与适合引入取代基  $R_1-Q$  的具有官能团  $Q-Z$  的偶联伙伴 1.5 偶联。与 1.5 的偶联反应的典型例子包括用醛还原胺化、用烷基卤烷基化和用酰基卤或磺酰卤酰基化。该偶联反应提供化合物 1.6,它是该式所述物质的例子。

[0220] 方案 2

[0221]



[0222] 式 I 和式 II 所述材料的另一种制备方法见方案 2。在该方案中,采用文献中熟知的制备方法获得的受保护的二胺 2.1 与取代基  $R_2$  的适当活化形式 2.2 发生反应,该反应任选在催化剂存在下进行。活化基团 Y 的例子包括卤化物和三氟甲磺酸酯,通常采用钯催化剂。该偶联反应产生受保护的二胺产物 2.3,它与方案 1 中受保护的二胺 1.3 类似,以相同转化顺序产生 2.6,它是该式所述物质的例子。因为用文献中熟知的方法容易获得光学活性形式的受保护的二胺 2.1,所以方案 2 的方法提供了制备光学活性形式的该式化合物的方

便方法。应了解,用熟知方法改变上述两种合成方案后也能够制备该式范围的其它成员。

[0223] 适当保护干扰官能团对于获得令人满意由 2.1 和 2.2 反应产生 2.3 很重要。具体说,  $R_2$  是吡唑基时,保护任何未取代的吡唑氮对反应的成功至关重要。这种情况下,优选的保护基是对-甲氧基苄基 (PMB) 和 2-四氢吡喃基 (THP),最优选 THP。使用 THP 保护基能够在保护、偶联和脱保护步骤中提供高产率,并且使得在无需清除试剂的情况下去除保护基,否则需要清除试剂以脱保护。

[0224] 药物组合物和用途

[0225] 本发明还提供药物组合物。该药物组合物是包含药学上可接受的载体和一种或多种式 I 和 / 或式 II 的化合物,其药学上可接受的盐,溶剂合物和 / 或水合物的药学上可接受的制剂。药学上可接受的载体由本领域的技术人员采用常规标准进行选择。药学上可接受的载体包括但不限于:水性-和非水性溶液、混悬液、乳液、微乳液、胶束溶液、凝胶和油膏剂。药学活性载体也可含有以下成分,包括但不限于:盐水和电解质水溶液;离子和非离子型渗透剂如氯化钠、氯化钾、甘油和右旋糖;pH 调节剂和缓冲液,如氢氧化物盐、水合氢离子盐、磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、硼酸盐和缓血酸胺;抗氧化剂,如亚硫酸氢根 (bisulfite)、亚硫酸、偏亚硫酸氢根、硫代亚硫酸、抗坏血酸、乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、生育酚和抗坏血酸棕榈酸酯的盐、酸和 / 或碱;表面活性剂如卵磷脂、磷脂,包括但不限于:磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇;泊洛沙姆和泊洛沙胺 (ploxamine),聚山梨酯如聚山梨酯 80、聚山梨酯 60 和聚山梨酯 20,聚醚如聚乙二醇和聚丙二醇;聚乙烯基类如聚乙烯醇和聚维酮;纤维素衍生物如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素和其盐;石油衍生物如矿物油和白矿脂;脂肪,如羊毛脂、花生油、棕榈油、大豆油;甘油单酯、二酯、三酯;丙烯酸聚合物如聚丙烯酸凝胶,多糖如右旋糖苷,和氨基葡聚糖如透明质酸钠。可利用熟知的防腐剂防止这类药学上可接受的载体发生细菌污染,这些防腐剂包括但不限于:苯扎氯铵、乙二胺四乙酸和其盐、苄索氯铵、氯己定、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、硫柳汞和苯基乙醇,或者可将其配制成单次或多次使用的无防腐剂制剂。

[0226] 本发明的一个实施方式中,组合物配制为眼科局部制剂,其 pH 约为 3-9,优选 4-8。这些制剂中本发明化合物的含量通常为至少 0.001% 重量,例如,0.001%-5% 重量,优选约 0.003%-2% 重量,最优选的含量为约 0.02%-1% 重量。对局部给药而言根据熟练临床医生的常规医嘱,每日一次至四次,将一滴或多滴制剂滴加到眼睛表面。

[0227] 本发明的一个实施方式中,组合物配制成包含 0.001-2%w/v 的至少一种式 I 和 / 或式 II 化合物和维持 200-400mOsm/kG 张度的张度剂的含水药物制剂,制剂的 pH 为 3-9。

[0228] 在又一实施方式中,水性药物制剂包含含量为 0.001-2%w/v 的至少一种式 I 和 / 或式 II 化合物、一种或多种络合剂和 / 或增溶剂、0.01-0.5% 防腐剂、0.01-1% 螯合剂和将张度维持在 200-400mOsm/kG 的张度剂,其中制剂的 pH 为 4-8。化合物的优选含量为 0.01-1%w/v。

[0229] 可以利用单位剂量药瓶递送这类眼科制剂,可排除包含防腐剂。或者,该眼科制剂可装在准备多次使用的眼科滴剂容器中。在这种情况下,多次使用的产品容器可以含有或不含防腐剂,特别是在该制剂能自身防腐的情况下。而且,经设计该滴剂容器能在每一滴中递送某一固定体积的产物制剂。这类眼科制剂的每滴体积一般是 20 - 60 微升,优选 25 - 55

微升,更优选 30 - 50 微升,最优选 35 - 50 微升。

[0230] 青光眼是一种会导致不可逆视力缺损的眼科疾病。原发性开角型青光眼的特征是对从眼排出的流体(眼房水)异常的高阻力。小梁网中细胞收缩性以及细胞-细胞和细胞-小梁粘附的改变是液流阻力的主要决定因素。本发明化合物引起细胞收缩性和细胞粘附的瞬时药理学扰动,主要是通过破坏肌动球蛋白相关细胞骨架结构和/或调节它们与膜的相互作用。改变小梁网细胞的收缩性导致液体排出表面扩大。丧失细胞-细胞、细胞-小梁粘附可能影响跨施累姆管的细胞旁液体流动,或改变通过小梁网近小管组织的液体流动途径。这两种机制很可能降低小梁网对液体流动的阻力,因而以治疗有效的方式降低了眼内压。

[0231] 本发明的化合物能用来调节小梁切除术后的伤口愈合。该化合物对角膜上皮和内皮细胞的毒性一般小于抗代谢物,如 5- 氟尿嘧啶或丝裂霉素 C。该化合物抑制肌动球蛋白驱动收缩性,导致肌动蛋白微丝系统退化并干扰其膜锚定,减弱细胞-细胞外基质的粘附。这些性质抑制了伤口愈合,因而减少外科手术后的水泡失效。

[0232] 囊外白内障摘除和眼内晶状体(IOL)植入的常见并发症是后囊膜混浊(PCO);它是摘除晶状体后残留上皮细胞引起的一种继发性白内障。通过抑制 rho 激酶干扰肌动蛋白细胞骨架和粘着斑可有利于手术去除囊袋(capsular bag)中的所有细胞,从而减少 PCO。

[0233] 血管新生的特征是由预先存在的脉管形成了新的脉管系统,并在生理学过程如胚胎发生、伤口愈合和女性生殖功能方面以及病理生理事件包括癌、类风湿性关节炎和糖尿病视网膜膜病方面起到关键作用。肿瘤生长和转移都关键地取决于血管新生。血管新生是一个多步骤过程,涉及内皮细胞(EC)细胞骨架的迁移、增殖和屏障稳定中。血管新生也参与到多种眼病中,例如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜膜病、早熟性视网膜膜病、角膜血管新生、脉络膜新血管形成、新血管、青光眼、眼部肿瘤发生。申请人相信细胞骨架和细胞凋亡之间的相互作用干预了细胞内途径,通过该途径形成血管新生管。本发明的化合物可用于抑制血管新生以及治疗肿瘤和血管新生相关性眼病。

[0234] 肌动蛋白细胞骨架的控制对调节液体运输很重要。抗有丝分裂药会明显干扰抗利尿药的反应,明显表明细胞骨架的完整性对这种功能是必需的。细胞骨架在上皮细胞运输中的这种控制作用是含颗粒聚集体的水通道易位和颗粒聚集体递送到顶膜中的必需步骤。取决于重量克分子渗透压浓度的细胞骨架重组和特定应激蛋白的表达是髓细胞适应渗透应力所涉及的调节系统的重要组分。本发明化合物可用于指导上皮功能和调节液体运输,特别是调节眼球表面的液体运输。

[0235] 由于调节平滑肌收缩性,Rho- 相关性蛋白激酶抑制剂可用于治疗血管痉挛,特别是视网膜血管痉挛。视网膜血管的松弛会提高灌注速率,从而在视网膜疾病和视网膜病变,如青光眼、眼压过高、年龄相关性黄斑变性或色素性视网膜炎中提供神经保护机制(降低凋亡和坏死)。此外,这些激酶抑制剂能调节血管内皮渗透性,同样可对各种致动脉粥样化剂产生血管保护作用。

[0236] 本发明提供一种降低眼内压,包括治疗青光眼如原发性开角型青光眼的方法;一种治疗视野收缩的方法;一种抑制小梁网切除术后的伤口愈合的方法;一种治疗囊外白内障摘除和人工晶状体植入后的后囊膜混浊的方法;一种抑制血管新生的方法;一种调节眼球表面的流体运输的方法;一种控制血管痉挛的方法;一种提高组织灌注的方法;一种神

经保护的方法；和一种对致动脉粥样化剂产生血管保护的方法。这些方法包括鉴定需要治疗的对象和给予该对象式 I 或式 II 化合物的步骤，给药量应能有效改变肌动蛋白细胞骨架，例如通过抑制肌动球蛋白相互作用实现这种有效改变。

[0237] 在一个实施方式中，本发明的药物组合物以眼用制剂的形式局部给予眼睛（如，局部、房内（intracameral）、玻璃体内、视网膜下、结膜下、眼球后或通过植入物）。本发明的化合物可以与眼科可接受的防腐剂、表面活性剂、粘度增强剂、渗透促进剂、生物粘合剂、抗氧化剂、缓冲剂、氯化钠和水混合，形成水性或非水性的无菌悬浮液、乳液、微乳液、凝胶或溶液，形成本发明的组合物。

[0238] 本文揭示的活性化合物可以采用任何合适的方法给予患者的眼睛，但是优选通过将活性化合物的液体或凝胶混悬液以滴剂、喷雾或凝胶的形式给予。或者，活性化合物可以通过脂质体施用于眼睛。此外，活性化合物可通过泵 - 导管系统注入泪液膜（tear film）。本发明的另一个实施方式涉及连续释放或选择性释放的装置内包含的活性化合物，所述装置包括例如，膜，例如但不限于奥库斯特系统（Ocuser™ System）（加州帕洛阿尔托的阿尔扎公司（Alza Corp., Palo Alto, CA）中所用的那些膜。在其它的实施方式中，活性化合物可以包含在、负载或固定在安置在眼睛上的接触镜片上。本发明的另一个实施方式涉及包含在拭子或海绵上，可施用于眼球表面的活性化合物。本发明的另一个实施方式涉及包含在液体喷剂内的活性化合物，该喷剂可以施用于眼睛表面。本发明的另一个实施方式涉及将活性化合物直接喷射到泪腺组织中或眼睛表面上。

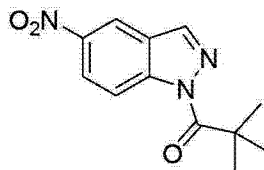
[0239] 除了局部给予眼睛外，用于上述目的时，本发明化合物还可通过本领域技术人员已知的任何方法全身给药。

[0240] 由下面的实施例进一步说明本发明，但是这些实施例不会将本发明的范围限于所述的具体过程。

## 实施例

[0241] 实施例 1

[0242]

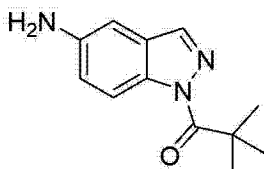


[0243] 2,2-二甲基-1-(5-硝基-1H-吲唑-1-基)丙-1-酮

[0244] 将 5-硝基吲唑 (80.0g, 0.49mol) 的四氢呋喃 (1L) 溶液加入装有氮气入口和机械搅拌器的 4L3-颈圆底烧瓶中。使该混合物冷却至 0°C，加入三乙胺 (85.4mL, 0.61mol)。用 15 分钟向该混合物中逐滴加入新戊酰氯 (63.4mL, 0.52mol)。用 2 小时使该反应溶液升温至 20°C。将该反应过滤并浓缩成深红色油状物。向该油状物中加入二氯甲烷 (60mL)。剧烈搅拌得到的浆液，得到白色沉淀，通过过滤分离该沉淀。在 40°C 的真空炉中干燥固体过夜，产生标题化合物 (95g, 79%)。

[0245] 实施例 2

[0246]



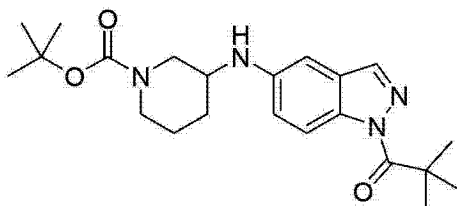
[0247] 1-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮马来酸盐

[0248] 向 0.5L 不锈钢反应容器中加入 2,2-二甲基-1-(5-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮 (25.0g, 0.10mol)、乙醇 (300mL) 和 10% 碳载钯 (2.0g, 1.9mmol)。密封该容器, 抽空气体并用氮气再充满三次, 抽空气体并用氢气再充至 75psi。随着氢气被消耗, 向该容器中不断充入氢气以保持 75psi 的压力。对该容器脱气, 取出反应混合物, 在硅藻土上过滤, 浓缩得到黄色油状所需产物 (~22g, 产率 100%)。将粗产物溶解于乙醇 (220mL)。一次性加入马来酸 (11.8g, 0.10mol) 的乙醇 (60mL) 溶液。剧烈搅拌该混合物。沉淀开始形成后, 使该混合物冷却至 0°C, 搅拌 30 分钟。过滤分离该沉淀, 真空炉 30°C 干燥过夜, 得到固态的标题化合物 (30g, 90%)。

[0249]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 6.22 (s, 2H), 7.00 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.23 (s, 1H)。

[0250] 实施例 3

[0251]

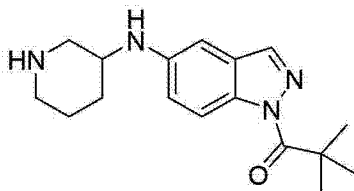


[0252] 3-(1-新戊酰-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0253] 将 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.2g, 0.07mol)、1,2-氯乙烷 (300mL) 和 1-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,2-甲基丙-1-酮马来酸盐 (23.0g, 0.07mol) 加入装有氮气入口和机械搅拌器的 1L3-颈圆底烧瓶中。用氮气吹扫该容器, 20°C 搅拌 1 小时。加入三乙酰基硼氢化钠 (19.0g, 0.09mol), 通过分析 TLC 监测该反应至完成。用 100mL 碳酸氢钠饱和溶液稀释该反应。分离有机相, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并蒸发至干, 产生黄色固态标题化合物 (25.0 g, 91%)。

[0254] 实施例 4

[0255]



[0256] 2,2-二甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮

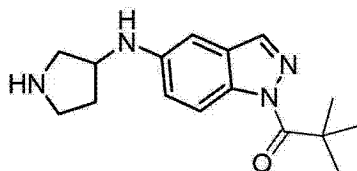
[0257] 将 3-(1-新戊酰-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (25.0g, 0.06mol) 和二氯甲烷 (150mL) 加入装有额外的漏斗和磁力搅拌棒的 1L3 颈圆底烧瓶中。使该混合物冷却至 0°C, 逐滴加入三氟乙酸 (150mL)。通过 HPLC 监测该反应中原料的消失。完成后, 浓



缩该反应,得到所需产物的三氟乙酸盐。真空去除残留的三氟乙酸。在 75mL 碳酸氢钠饱和溶液和乙酸乙酯 (300mL) 之间分配,以便将该盐转化成其游离碱。分离有机相,用  $MgSO_4$  干燥,过滤并浓缩,产生无定形固态的标题化合物 (15.5g, 83%)。

[0258] 实施例 5

[0259]

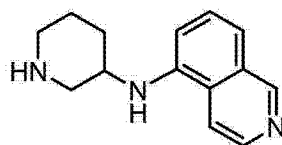


[0260] 2,2-二甲基-1-(5-(吡咯烷-3-基氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-酮

[0261] 使用实施例 3 的方法使 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 1-(5-氨基-1H-咪唑-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮马来酸盐发生反应,然后用实施例 4 的方法脱保护,得到标题化合物。

[0262] 实施例 6

[0263]

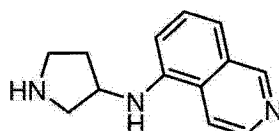


[0264] N-(哌啶-3-基)异喹啉-5-胺

[0265] 使用实施例 3 的方法使 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯和异喹啉-5-胺发生反应,然后用实施例 4 的方法脱保护,得到标题化合物。

[0266] 实施例 7

[0267]

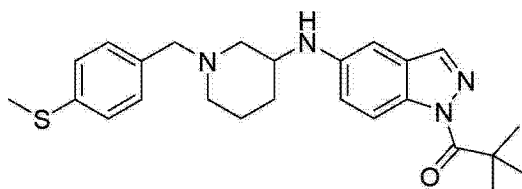


[0268] N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺

[0269] 使用实施例 3 的方法使 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和异喹啉-5-胺发生反应,然后用实施例 4 的方法脱保护,得到标题化合物。

[0270] 实施例 8

[0271]



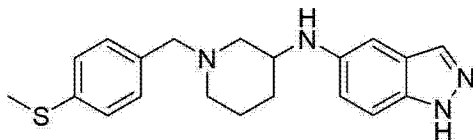
[0272] 2,2-二甲基-1-(5-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-酮

[0273] 将 2,2-二甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-酮 (0.250g, 0.8mmol)、1,2-二氯乙烷 (5mL)、4-(甲硫基)苯甲醛 (0.127g, 0.8mmol)、冰醋酸 (50  $\mu$ L,

0.8mmol) 和三乙酸基硼氢化钠 (0.229g, 1.1mmol) 加入 25mL 圆底烧瓶中。对该反应抽真空, 并重新充入氮气。用 HPLC 监测该反应, 起始的胺消失后反应完成。用碳酸氢钠饱和溶液 (10mL) 和二氯甲烷 (5mL) 稀释该反应。混合后, 分离有机相, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤并浓缩得到粗产物。对残留物进行硅胶层析, 得到灰白色固态标题化合物 (250mg, 69%)。

[0274] 实施例 9

[0275]



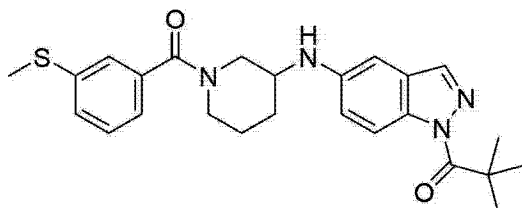
[0276] N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吲唑-5-胺, 化合物 1.008

[0277] 将 2,2-二甲基-1-(5-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基氨基)-1H-吲唑-1-基)丙-1-酮 (250mg, 0.6mmol)、甲醇 (5mL) 和甲醇钠 (93mg, 1.7mmol) 加入 25mL 圆底烧瓶中。室温下搅拌该反应, 直到经 HPLC 监测原料被消耗。用乙酸乙酯 (10mL) 稀释该混合物, 用水洗涤 (2x10mL), 分离有机相, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤并蒸发至干, 产生标题化合物 (180mg, 89%)。

[0278]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.3-7.18 (m, 5H), 6.82 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 3H), 1.75 (m, 2H) 1.56 (m, 3H)。

[0279] 实施例 10

[0280]

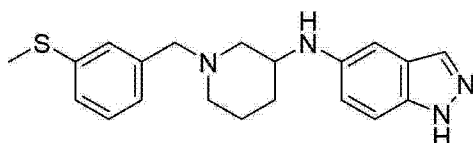


[0281] 2,2-二甲基-1-(5-(1-(3-(甲硫基)苯甲酰)哌啶-3-基氨基)-1H-吲唑-1-基)丙-1-酮

[0282] 向 3-(甲硫基)苯甲酸 (200mg, 1.2mmol) 的 DMF (4.5mL) 溶液中依次加入氢碘酸 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺 (345mg, 1.75mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (186mg, 1.2mmol) 和二异丙基乙胺 (0.630mL, 3.6mmol)。室温下搅拌 10 分钟后, 一次性加入 2,2-二甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-吲唑-1-基)丙-1-酮 (300mg, 1.0mmol)。在氮气下搅拌该溶液过夜。将该溶液倾入 1.0M HCl (20mL) 中, 用 EtOAc 萃取两次, 用 10% NaOH 洗涤有机相, 用  $Na_2SO_4$  干燥并蒸发。对残留物进行硅胶层析, 用 EtOAc/庚烷洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (240mg, 53%)。

[0283] 实施例 11

[0284]



[0285] N-(1-(3-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吲唑-5-胺, 化合物 1.040

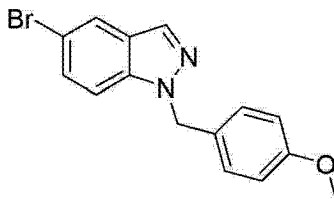
[0286] 向圆底烧瓶中加入 2,2-二甲基-1-(5-(1-(3-(甲硫基)苯甲酰)-哌啶-3-基氨基

基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮(240mg,0.655mmol)和THF(3mL)。将该溶液加热到60°C,加入硼烷-二甲基硫醚复合物的THF溶液(3.0mL2.0M的THF溶液,6.0mmol),蒸馏掉二甲基硫醚。原料消耗后,蒸发该反应,加入5N NaOH(10mL),用EtOAc萃取该混合物。干燥有机相,蒸发,对残留物进行硅胶层析,用3/1-EtOAc/庚烷洗脱,产生标题化合物(95mg,41%)。

[0287]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.26-7.15(m, 4H), 7.11(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 2H), 3.61(m, 1H) 3.50(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.43(bs, 2H), 2.29(bs, 1H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0288] 实施例 12

[0289]

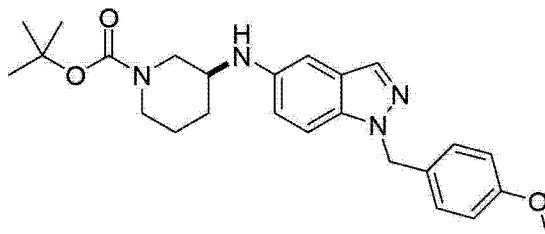


[0290] 5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑

[0291] 向 KOtBu(8.13g,72.4mmol)的THF(60mL)悬液中加入5-溴-1H-吡唑(12.98g,65.9mmol)的THF(60mL)溶液。30分钟后,加入4-甲氧基苄基氯(9.38mL,69.2mmol)(纯),将得到的浅黄色溶液搅拌48小时。通过加入 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 饱和溶液终止该反应,用EtOAc萃取该混合物。蒸发有机相,然后对残留物进行硅胶柱层析,用1/9-EtOAc/庚烷洗脱,得到标题化合物,用甲苯/庚烷(1/5)重结晶,产生无色立方体状标题化合物(7.65g,37%)。层析回收的是5-溴-2-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑(8.0g,38%)。

[0292] 实施例 13

[0293]

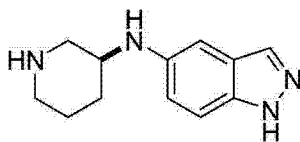


[0294] (S)-3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0295] 向5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(870mg,2.75mmol)的甲苯(10mL)溶液中依次加入(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(660mg,3.3mmol)、叔丁醇钠(475mg,5mmol)和外消旋-(±)-BINAP(180mg,0.29mmol)。对该烧瓶进行抽真空并用氮气再充满三次,然后加入 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (83mg,1.5mol%)。再次用氮气吹扫该烧瓶3次,然后加热至80°C过夜。将该溶液冷却至室温,然后通过硅藻土垫过滤,再用甲苯洗涤。然后,将甲苯溶液直接加载到充满庚烷的硅胶柱上。用2柱体积的庚烷冲洗该柱,然后用40/60-EtOAc/庚烷洗脱,产生标题化合物(1.00g82%)。

[0296] 实施例 14

[0297]



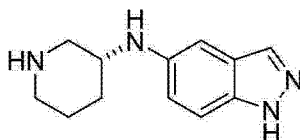
[0298] (S)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺

[0299] (S)-3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (240mg, 0.55mmol) 的 TFA (2mL) 溶液在室温下搅拌 15 分钟, 然后蒸发溶剂。对残留物进行硅胶层析, 首先用二氯甲烷洗脱, 然后用 90:9:1 二氯甲烷:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 洗脱, 得到 BOC 保护基被去除的材料。

[0300] 然后, 将由此获得的残留物和 1,3-二甲氧基苯 (151mg, 1.1mmol) 再次溶解于 TFA (2mL), 加热至回流过夜。蒸发去除 TFA, 再次如上所述对残留物进行层析, 产生标题化合物 (90mg, 2 步产率 75%)。

[0301] 实施例 15

[0302]

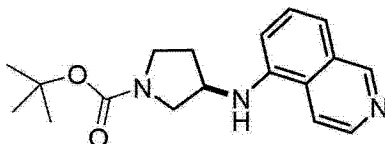


[0303] (R)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺

[0304] 利用实施例 13 所述的方法使 5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑和 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯发生反应, 然后用实施例 14 所述的方法脱保护, 得到标题化合物。

[0305] 实施例 16

[0306]

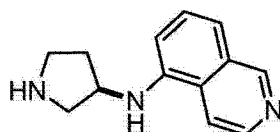


[0307] (R)-3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0308] 向 50mL 圆底烧瓶中加入 5-溴异喹啉 (1.12g, 5.4mmol)、甲苯 (10mL)、(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.00g, 5.4mmol)、乙酸钡 (0.18g, 0.8mmol)、外消旋-(±)-BINAP (0.500g, 0.8mmol) 和碳酸铯 (2.80g, 8.6mmol)。对该容器进行抽真空, 并重新充入氮气, 80℃ 搅拌 12 小时。用乙酸乙酯 (20mL) 稀释该混合物, 用水 (10mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤并蒸发, 产生标题化合物 (1.00g, 59%)。该材料的质量足以使用, 无须进一步纯化。

[0309] 实施例 17

[0310]

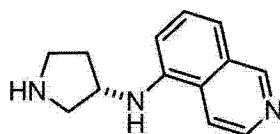


[0311] (R)-N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺

[0312] 按照实施例 4 所述方法对 (R)-3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯脱保护, 得到标题化合物。

[0313] 实施例 18

[0314]

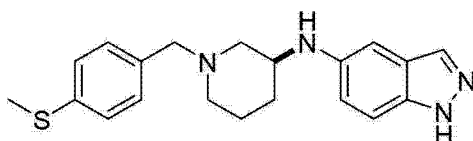


[0315] (S)-N-(吡咯烷-3-基)异唑啉-5-胺

[0316] 使用实施例 16 所述方法使 (S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 5-溴异唑啉发生反应,然后利用实施例 4 所述方法脱保护,得到标题化合物。

[0317] 实施例 19

[0318]

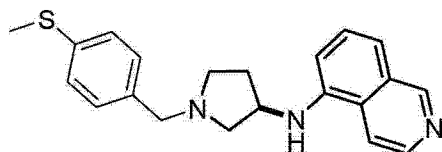


[0319] (S)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-5-胺,化合物 1.075

[0320] 利用实施例 8 所述方法,以 THF 作反应溶剂使 (S)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-5-胺和 4-(甲硫基)-苯甲醛发生反应,得到标题化合物。

[0321] 实施例 20

[0322]

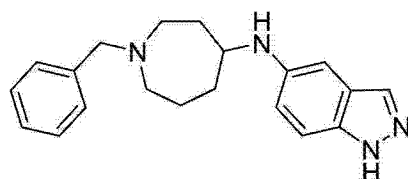


[0323] (R)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异唑啉-5-胺,化合物 2.026

[0324] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(吡咯烷-3-基)异唑啉-5-胺和 4-(甲硫基)-苯甲醛发生反应,得到标题化合物。

[0325] 实施例 21

[0326]



[0327] N-(1-苄基氮杂环庚烷-4-基)-1H-吡唑-5-胺,化合物 1.031

[0328] 标题化合物的制备如下:按照实施例 3 所述方法使 2,2-甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮与 4-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯发生反应,用实施例 4 所述方法脱保护、按照实施例 8 所述方法与苯甲醛反应、最后用实施例 9 所述方法脱保护。

[0329]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 6H), 6.80 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.05-1.27 (m, 8H)。

[0330] 实施例 22-81

[0331] 利用实施例 8 所述方法使 2,2-二甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡唑-1-基)

丙-1-酮与合适的醛发生反应,然后用实施例9所述方法脱保护,得到实施例22-81中的化合物:

[0332] 实施例22

[0333] N-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物1.001

[0334]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d^6$ 300MHz):  $\delta$  12.53(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.34(m, 4H), 7.22(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.78(dd,  $J = 1.8, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.60(s, 1H), 5.05(s,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.47(bs, 2H), 3.30(m, 4H), 2.90(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.60(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.65(m, 1H), 1.55(m, 1H) 1.22(m, 1H)。

[0335] 实施例23

[0336] 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄腈,化合物1.002

[0337]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.39(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.31(m, 1H), 6.82(m, 2H), 3.61(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.77(m, 2H), 1.57(m, 2H)。

[0338] 实施例24

[0339] N-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酰胺,化合物1.003

[0340]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.85(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.30-7.26(m, 3H), 7.08(s, 1H), 6.82(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.45(m, 2H), 2.74(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0341] 实施例25

[0342] N-(1-(联苯-4-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物1.009

[0343]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.59(m, 4H), 7.43-7.29(m, 6H), 6.84(m, 2H), 3.62(bs, 1H), 3.56(dd,  $J = 10.2, 21.0\text{Hz}$ , 2H), 2.80(m, 1H), 2.45-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.55(m, 3H)。

[0344] 实施例26

[0345] N-(1-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物1.010

[0346]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.29(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.63(bs, 1H), 3.56(dd,  $J = 13.5, 27.3\text{Hz}$ , 2H), 2.78(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 2H)。

[0347] 实施例27

[0348] N-(1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物1.011

[0349]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.15(bs, 1), 7.86(s, 1H), 7.27(m, 1H), 7.16(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.82(m, 2H), 6.52(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.64(bs, 1H), 3.53(bs, 2H), 3.23(m, 5H), 2.83(bs, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 2.00(m, 4H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 2H)。

[0350] 实施例28

[0351] N-(1-(4-吗啉代苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物1.012

[0352]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27(m, 3H), 6.84(m, 4H), 3.87(m, 4H), 3.60(bs, 1H), 3.47(m, 2H), 3.13(m, 4H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 2H)。

[0353] 实施例29

[0354] N-(1-(4-异丁基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.013

[0355]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.95(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.27(m, 3H), 7.08(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.82(m, 2H), 3.95(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.50(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 5H), 1.86(m, 1H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 3H), 0.89(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[0356] 实施例 30

[0357] N-(1-(4-丁基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.014

[0358]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.85(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.27(m, 1H), 7.22(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.12(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.82(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.49(m, 2H), 2.76(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.56(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 4H), 1.30(六重峰 (sex),  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.92(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 3H)。

[0359] 实施例 31

[0360] N-(1-(4-异丙氧基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.015

[0361]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.25(m, 3H), 6.83(m, 4H), 4.52(p,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 3.60(bs, 1H), 3.45(bs, 2H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.73(m, 2H) 1.57(m, 2H), 1.32(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 6H)。

[0362] 实施例 32

[0363] N-(1-(2,3-二甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.016

[0364]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.05(m, 3H) 6.82(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.45(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.42(m, 2H), 2.30(s, 6H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 3H)。

[0365] 实施例 33

[0366] N-(1-(4-(乙硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.017

[0367]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.15(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.25(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.95(bs, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.49(dd,  $J = 13.5, 20.7\text{Hz}$ , 2H), 2.91(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 2H), 1.30(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0368] 实施例 34

[0369] 2-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 1.018

[0370]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.21(m, 3H), 6.79(m, 4H), 4.05(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.59(bs, 1H), 3.50(dd,  $J = 11.7, 24.3\text{Hz}$ , 2H), 2.74(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.77(m, 2H) 1.58(m, 2H)。

[0371] 实施例 35

[0372] N-(1-(4-((二甲基氨基)甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.019

[0373]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.30(bs, 1H), 7.85(s, 1H), 7.30-7.20(m, 5H), 6.80(m, 2H), 3.95(bs, 1H), 3.59(bs, 1H), 3.49(dd,  $J = 13.2, 18.6\text{Hz}$ , 2H), 3.42(s, 2H), 2.74(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 2.24(s, 6H), 1.76(m, 2H) 1.58(m, 2H)。

[0374] 实施例 36

[0375] N-(1-(4-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.020

[0376]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.85(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.30-7.20(m, 3H), 7.03(m, 2H), 6.83(m, 2H), 4.0(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.53(dd,  $J = 13.2, 18.9\text{Hz}$ , 2H), 2.74(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.87(m, 1H), 1.76(m, 2H) 1.58(m, 2H), 0.98(m, 2H), 0.72(m, 1H)。

[0377] 实施例 37

[0378] N-(1-(3-环丙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.021

[0379]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.85(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.83(m, 2H), 4.0(bs, 1H), 3.62(bs, 1H), 3.49(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.89(m, 1H), 1.76(m, 2H) 1.58(m, 2H), 0.98(m, 2H), 0.72(m, 1H)。

[0380] 实施例 38

[0381] N-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.022

[0382]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.35(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.27(m, 1H), 7.15(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.83(m, 2H), 3.62(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.76(m, 2H) 1.60(m, 2H)。

[0383] 实施例 39

[0384] N-(1-(4-异丙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.023

[0385]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.50(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 3H), 1.15(m, 6H)。

[0386] 实施例 40

[0387] N-(1-(2,4-二甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.024

[0388]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.27(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.13(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.94(m, 2H), 6.80(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.43(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.48-2.30(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.68(m, 2H) 1.56(m, 2H)。

[0389] 实施例 41

[0390] (4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)甲醇, 化合物 1.025

[0391]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.2(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.37(dd,  $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 2H), 6.93(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.60(bs, 3H), 2.85(m, 1H), 2.48-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 2H)。

[0392] 实施例 42

[0393] N-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.026

[0394]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.89(s, 1H), 7.3-7.23(m, 5H), 6.83(m, 2H), 3.62(m, 1H), 3.51(dd,  $J = 13.5, 21.6\text{Hz}$ , 2H), 2.77(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.30(m, 3H), 2.12(m, 1H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H), 1.05(m, 2H), 0.70(m, 2H)。

[0395] 实施例 43

[0396] 4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯, 化合物 1.027

[0397]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.3-7.20(m, 5H), 6.80(m, 2H), 4.85(bs,



1H), 4.28(d, J = 4.5Hz, 2H), 3.75-3.53(m, 4H), 2.80(m, 1H), 2.45-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H), 1.46(s, 9H)。

[0398] 实施例 44

[0399] N-(1-(4-(甲硫基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.028

[0400]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.3-7.23(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.62(m, 1H), 3.53(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45-2.30(m, 3H), 1.97(s, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0401] 实施例 45

[0402] N-(1-(4-(甲磺酰基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.029

[0403]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.39-7.26(m, 5H), 6.82(m, 2H), 4.21(s, 2H), 3.61(bs, 1H), 3.54(dd, J = 10.2, 19.5Hz, 2H), 2.74(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0404] 实施例 46

[0405] N-(1-(4-(噻吩-2-基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.030

[0406] 实施例 47

[0407] N-(1-(4-(二甲基氨基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.032

[0408]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.23(m, 3H), 6.82(m, 2H), 6.69(d, J = 8.4Hz, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.47(m, 2H), 2.93(s, 6H), 2.80(m, 1H), 2.45-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0409] 实施例 48

[0410] N-(1-(4-乙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.033

[0411]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.30(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.25(m, 3H), 7.16(m, 2H), 6.82(m, 2H), 4.00(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.63(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.50-2.35(m, 3H), 1.75(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.23(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0412] 实施例 49

[0413] N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.034

[0414] 用实施例 4 所述方法对化合物 1.027 脱保护, 从而制备该化合物。

[0415]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.43(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.26(m, 3H), 6.84(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.49(dd, J = 5.4, 9.1Hz, 2H), 3.05(s, 1H), 2.74(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0416] 实施例 50

[0417] N-(1-(4-(氨基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.035

[0418]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.39-7.26(m, 7H), 6.82(m, 2H), 4.65(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.61-3.4(m, 5H), 2.74(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0419] 实施例 51

[0420] 1-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酮, 化合物 1.036

[0421]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.89(m, 3H), 7.42(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.33(m, 1H), 6.84(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.57(dd, J = 13.5, 24.9Hz, 2H), 2.74(m, 1H), 2.59(s, 3H),

2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0422] 实施例 52

[0423] N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.037

[0424]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.32(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.29(m, 3H), 6.84(m, 2H), 6.70(dd,  $J = 10.8, 17.7\text{Hz}$ , 1H), 5.73(d,  $J = 17.7\text{Hz}$ , 1H), 5.22(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 3.60(bs, 1H), 3.54(m, 2H), 2.74(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0425] 实施例 53

[0426] 4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄腈, 化合物 1.038

[0427]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.68(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.38(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.29(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.84(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.54(dd,  $J = 13.2, 21.6\text{Hz}$ , 2H), 2.74(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0428] 实施例 54

[0429] 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 1.039

[0430]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.31-7.2(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.09(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.61(m, 1H) 3.50(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0431] 实施例 55

[0432] N-(1-(3-(甲磺酰基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.041

[0433]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36-7.26(m, 4H), 6.83(dd,  $J = 2.1, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.20(s, 2H), 3.63(m, 1H) 3.55(dd,  $J = 13.5, 34.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.41(bs, 2H), 2.29(bs, 1H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0434] 实施例 56

[0435] 3-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)丙-2-炔-1-醇, 化合物 1.042

[0436]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.32(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.23(m, 3H), 6.80(m, 2H), 4.49(s, 2H), 3.57(bs, 1H) 3.48(dd,  $J = 13.2, 19.8\text{Hz}$ , 2H), 2.69(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 2.42(bs, 2H), 2.27(bs, 1H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0437] 实施例 57

[0438] 4-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)丁-3-炔-1-醇, 化合物 1.043

[0439]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.32(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.23(m, 3H), 6.80(m, 2H), 3.82(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.55(bs, 1H) 3.47(dd,  $J = 13.2, 19.5\text{Hz}$ , 2H), 2.67(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.66(m, 1H), 2.41(bs, 2H), 2.26(bs, 1H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0440] 实施例 58

[0441] N-(1-(4-(环丙基乙炔基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.044

[0442]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.33-7.15(m, 5H), 6.83(m, 2H), 3.58(bs, 1H) 3.48(dd,  $J = 13.5, 19.5\text{Hz}$ , 2H), 2.75(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.35(m, 3H), 1.75(m,

2H) 1.59(m, 3H), 1.44(m, 1H), 0.93-0.76(m, 4H)。

[0443] 实施例 59

[0444] N-(1-(3-溴苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.045

[0445]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.38-7.14(m, 4H), 6.83(m, 2H), 3.90(bs, 1H), 3.59(m, 1H), 3.47(dd,  $J = 13.5, 15.3\text{Hz}$ , 2H), 2.76(d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 2.41(bs, 2H), 2.29(bs, 1H), 1.75(m, 2H), 1.59(m, 3H)。

[0446] 实施例 60

[0447] 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯酚, 化合物 1.046

[0448]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.26(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.15(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 4H), 6.71(dd,  $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.59(m, 1H), 3.47(dd,  $J = 12.9, 20.1\text{Hz}$ , 2H), 2.76(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.42(bs, 2H), 2.36(bs, 1H), 1.75(m, 2H), 1.59(m, 3H)。

[0449] 实施例 61

[0450] N-(1-(3-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.047

[0451]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.37(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.24(m, 3H), 6.82(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.08(s, 1H), 2.76(d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 2.40(bs, 2H), 2.30(bs, 1H), 1.75(m, 2H), 1.59(m, 3H)。

[0452] 实施例 62

[0453] N-(1-(3-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.048

[0454]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.95(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.80(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.50(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.56(dd,  $J = 13.2, 21.6\text{Hz}$ , 2H), 3.02(s, 3H), 2.76(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.45(bs, 2H), 2.32(bs, 1H), 1.77(m, 2H), 1.61(m, 3H)。

[0455] 实施例 63

[0456] N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)甲磺酰胺, 化合物 1.051

[0457]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.09(m, 2H), 6.87(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 1H), 3.61(m, 1H), 3.53(dd,  $J = 10.8, 35.1\text{Hz}$ , 2H), 2.91(s, 3H), 2.61(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 3H)。

[0458] 实施例 64

[0459] N-(1-(苯并呋喃-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.052

[0460]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.84(s, 1H), 7.56(d,  $J = 21.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29(m, 4H), 6.81(m, 3H), 3.60(m, 3H), 2.80(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H), 1.58(m, 3H)。

[0461] 实施例 65

[0462] N-(1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.053

[0463]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.75(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.29(m, 1H), 6.81(m, 5H), 4.25(s, 4H), 3.60(bs, 1H), 3.40(m, 2H), 2.74(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H), 1.58(m, 3H)。

[0464] 实施例 66

[0465] N-(1-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺, 化合物 1.054

[0466]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.44-7.26(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.60(m, 3H), 2.76(m, 1H), 2.42-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.58(m, 3H)。

[0467] 实施例 67

[0468] 3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺, 化合物 1.055

[0469]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.85(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27(m, 1H), 6.83(m, 2H), 6.15(bs, 1H), 5.80(bs, 1H), 3.60(m, 1H) 3.56(dd,  $J = 13.5, 23.1\text{Hz}$ , 2H), 2.75(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 1.71(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0470] 实施例 68

[0471] 3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯磺酰胺, 化合物 1.056

[0472]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.84(m, 2H), 7.65(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27(m, 1H), 6.83(m, 2H), 6.10(bs, 1H), 5.7(bs, 1H), 3.60(m, 1H) 3.56(dd,  $J = 13.5, 23.1\text{Hz}$ , 2H), 2.75(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 1.71(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0473] 实施例 69

[0474] 3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯, 化合物 1.057

[0475]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.85(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.39-7.26(m, 7H), 6.82(m, 2H), 4.80(bs, 1H), 4.30(d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.95(bs, 1H), 3.68-3.4(m, 3H), 2.74(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0476] 实施例 70

[0477] 2-(5-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基苯氧基)乙醇, 化合物 1.058

[0478]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.28(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.07(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 4H), 4.13(m, 2H), 4.00(m, 3H), 3.60(m, 1H) 3.47(dd,  $J = 14.1, 27.3\text{Hz}$ , 2H), 2.70(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 2.22(s, 3H), 1.71(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0479] 实施例 71

[0480] 5-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基苯酚, 化合物 1.059

[0481]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz):  $\delta$  7.78(s, 1H), 7.31(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.90(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.85(s, 1H), 6.74(d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.66(dd,  $J = 1.2, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.13(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.80-1.60(m, 2H), 1.3(m, 1H)。

[0482] 实施例 72

[0483] 2-(3-((3-(1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸乙酯, 化合物 1.060

[0484]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.85(s, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 6.95-6.82(m, 5H), 4.60(s, 2H), 4.25(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.45(m, 2H), 2.74(m, 1H),

2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.25(m, 3H)。

[0485] 实施例 73

[0486] N-(1-(3-(氨基甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.061

[0487] 用实施例 4 所述方法对化合物 1.057 脱保护, 从而制备该化合物。

[0488]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz):  $\delta$  7.79(s, 1H), 7.68(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.36(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.09(m, 2H), 6.95(m, 2H), 4.05(m, 3H) 3.95(m, 2H), 3.80(m, 1H) 3.70(m, 3H), 3.50(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.43-2.13(m, 3H), 1.80-1.3(m, 3H)。

[0489] 实施例 74

[0490] N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.063

[0491]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.53(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.30(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.84(m, 2H), 3.60(m, 3H), 2.76(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.43(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0492] 实施例 75

[0493] N-(1-(3-乙氧基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.065

[0494]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 6.90-6.76(m, 5H), 4.03(q,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H) 3.60(m, 1H) 3.44(dd,  $J = 13.2, 17.1\text{Hz}$ , 2H), 2.76(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 2.43(m, 3H), 2.35(s, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H), 1.42(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0495] 实施例 76

[0496] N-(1-(3-甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.066

[0497]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.30-7.05(m, 5H), 6.83(m, 2H), 3.62(m, 1H) 3.43(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.43(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0498] 实施例 77

[0499] N-(1-(2-甲氧基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.067

[0500]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.25(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.37(dd,  $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 2H), 6.93(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.80(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.60(bs, 3H), 2.85(m, 2H), 2.50-2.35(m, 3H), 1.75(m, 2H), 1.55(m, 2H)。

[0501] 实施例 78

[0502] 5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-碘代苯酚, 化合物 1.068

[0503]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.63(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26(m, 2H), 6.93-6.80(m, 3H), 6.50(m, 1H), 3.62(m, 1H) 3.43(m, 2H), 2.60(m, 3H), 2.4(m, 1H), 1.71(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0504] 实施例 79

[0505] N-(1-(3-(4-氯苯氧基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.069

[0506]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.3-7.24(m, 5H), 7.08(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.01(s, 1H), 6.93(dd,  $J = 2.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.87(dd,  $J = 2.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.82(m, 2H), 3.6(m, 1H) 3.48(dd,  $J = 13.5, 18.9\text{Hz}$ , 2H), 2.70(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.71(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0507] 实施例 80

[0508] N-(1-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺, 化合物 1.070

[0509]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.6 (m, 1H) 3.48 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 3H), 1.71 (m, 2H) 1.56 (m, 3H)。

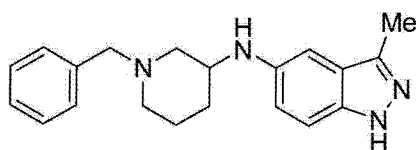
[0510] 实施例 81

[0511] N-(1-(2,5-二溴苄基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺, 化合物 1.071

[0512]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 3.65 (m, 1H) 3.48 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.5-2.30 (m, 3H), 1.71 (m, 2H) 1.56 (m, 3H)。

[0513] 实施例 82

[0514]



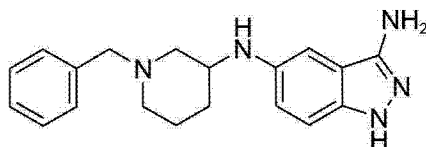
[0515] N-(1-苄基哌啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺, 化合物 1.049

[0516] 标题化合物的制备如下:按照实施例 3 所述方法使 1-(5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯发生反应,用实施例 4 所述方法脱保护,按照实施例 8 所述方法与苯甲醛反应,最后用实施例 9 所述方法脱保护。

[0517]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.4-7.18 (m, 6H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.75 (m, 2H) 1.56 (m, 2H)。

[0518] 实施例 83

[0519]



[0520] N<sup>5</sup>-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-吡唑-3,5-二胺, 化合物 1.050

[0521] 利用实施例 8 所述方法使 3,5-二氨基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯与 1-苄基哌啶-3-酮发生反应,不同之处在于将氰基硼氢化钠用作还原剂,将甲醇用作溶剂,然后用实施例 4 所述方法脱保护,得到标题化合物。

[0522]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.55 (bs, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.6-3.4 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 3H), 1.75 (m, 2H) 1.56 (m, 3H)。

[0523] 实施例 84-89

[0524] 利用实施例 8 所述方法使 2,2-二甲基-1-(5-(吡咯烷-3-基氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮与合适的醛发生反应,然后用实施例 9 所述方法脱保护,得到实施例 84-89 中的化合物:

[0525] 实施例 84

[0526] N-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-5-胺, 化合物 1.004

[0527]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.88(m, 3H), 7.55(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.31(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 4.05(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.78(m, 2H), 2.60(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.35(m, 2H), 1.75(m, 1H)。

[0528] 实施例 85

[0529] 3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄腈, 化合物 1.005

[0530]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.7(bs, 1H), 7.9(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.84(m, 2H), 4.05(bs, 1), 3.65(s, 2H), 2.8(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.45-2.25(m, 2H), 1.75(m, 2H)。

[0531] 实施例 86

[0532] N-(4-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)乙酰胺, 化合物 1.006

[0533]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.43(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.24(m, 3H), 7.18(bs, 1H), 6.77(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.60(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.60(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.35(m, 2H), 2.16(s, 6H), 1.75(m, 1H)。

[0534] 实施例 87

[0535] N-(1-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.007

[0536]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.45(bs, 1H), 7.88(s, 1H), 7.23(m, 3H), 6.85-6.73(m, 4H), 3.99(t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H), 3.57(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.45(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 4H), 2.26(s, 6H), 1.95(m, 2H), 1.75(m, 1H)。

[0537] 实施例 88

[0538] N-(1-(3,4-二氯苄基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.062

[0539]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.40-7.20(m, 3H), 6.84(m, 3H), 4.05(bs, 1), 3.60(s, 2H), 2.8(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.45-2.25(m, 2H), 1.75(m, 2H)。

[0540] 实施例 89

[0541] N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.064

[0542] 实施例 90-92

[0543] 利用实施例 8 所述方法, 以 THF 作反应溶剂使 (R)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 90-92 中的化合物:

[0544] 实施例 90

[0545] (R)-N-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.073

[0546]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.29(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.04(m, 3H), 6.83(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 1.80-1.50(m, 5H)。

[0547] 实施例 91

[0548] (R)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.074

[0549]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.3-7.18(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.6-3.4(m, 3H), 2.74(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H), 1.56(m, 3H)。

[0550] 实施例 92

[0551] (R)-N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.076

[0552]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.43(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.26(m, 3H), 6.84(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.49(dd,  $J = 5.4, 9.1\text{Hz}$ , 2H), 3.05(s, 1H), 2.74(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0553] 实施例 93-98

[0554] 利用实施例 8 所述方法, 以 THF 作反应溶剂使 (S)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 93-98 中的化合物:

[0555] 实施例 93

[0556] (S)-N-(1-(3,4-二氟苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.072

[0557]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.29(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.04(m, 3H), 6.83(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 1.80-1.50(m, 5H)。

[0558] 实施例 94

[0559] (S)-N-(1-(4-乙炔基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.077

[0560]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.43(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.26(m, 3H), 6.84(m, 2H), 3.60(bs, 1H), 3.49(dd,  $J = 5.4, 9.1\text{Hz}$ , 2H), 3.05(s, 1H), 2.74(m, 1H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0561] 实施例 95

[0562] (S)-N-(1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.078

[0563]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.28(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.21(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.11(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.84(m, 2H), 4.40(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.49(dd,  $J = 13.2, 21.0\text{Hz}$ , 2H), 2.74(m, 1H), 2.41(m, 3H), 2.39(s, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0564] 实施例 96

[0565] (S)-N-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.079

[0566]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.30-7.20(m, 5H), 6.91-6.80(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.60-3.40(m, 3H), 2.80(s, 1H), 2.50-2.30(m, 3H), 1.80-1.40(m, 5H)。

[0567] 实施例 97

[0568] (S)-N-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.080

[0569]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  10.0(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.29(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.15(dd,  $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.45(dd,  $J = 13.8, 18\text{Hz}$ , 2H), 2.75(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 1.80-1.50(m, 5H)。

[0570] 实施例 98

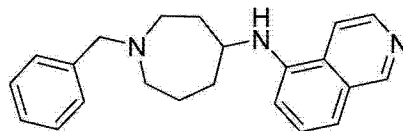
[0571] (S)-N-(1-(4-氯苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.081

[0572]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.3-7.18(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.6-3.4(m, 3H), 2.74(m, 1H), 2.40(m, 3H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0573] 实施例 99

[0574]





[0575] N-(1-(苄基氮杂环庚烷-4-基)异喹啉-5-胺), 化合物 2.013

[0576] 标题化合物的制备如下: 用实施例 3 所述方法使异喹啉-5-胺与 4-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯发生反应, 然后用实施例 4 所述方法脱保护, 按照实施例 8 所述方法与苯甲醛发生反应。

[0577]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.45(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.25(m, 7H), 6.72(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.0(m, 1H), 3.71(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.7-2.6(m, 2H), 2.05-1.87(m, 7H)。

[0578] 实施例 100-109

[0579] 利用实施例 8 所述方法使 N-(哌啶-3-基)异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 100-109 中的化合物:

[0580] 实施例 100

[0581] N-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.001

[0582]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.49(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55(m, 1H), 7.41(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30(m, 3H), 6.88(m, 2H), 6.73(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 5.05(bs, 1H), 3.81(bs, 4H), 3.63(m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.65(m, 3H), 2.35(m, 1H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0583] 实施例 101

[0584] N-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.002

[0585]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.49(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.55(m, 3H), 7.41(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.88(bs, 1H), 3.81(bs, 1H), 3.63(dd,  $J = 10.8, 22.5\text{Hz}$ , 2H), 3.09(s, 3H), 2.74(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.45(m, 3H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0586] 实施例 102

[0587] 3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄腈, 化合物 2.003

[0588]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.10(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.69(s, 1H), 7.55(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.24(m, 1H), 6.73(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.88(bs, 1H), 4.78(s, 2H), 3.78(bs, 1H), 3.55(dd,  $J = 13.5, 22.5\text{Hz}$ , 2H), 2.74(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.45(m, 3H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0589] 实施例 103

[0590] N-(4-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酰胺, 化合物 2.004

[0591]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.13(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.38(m, 3H), 7.31(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.24(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.72(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.05(bs, 1), 3.78(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.70-2.30(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0592] 实施例 104

[0593] N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.009

[0594]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.49(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J =$

6Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 5H), 6.72 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.51, (dd,  $J = 12, 30\text{Hz}$ , 2H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

[0595] 实施例 105

[0596] N-(1-(4-环丙基苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.010

[0597]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 4H), 7.05 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.54, (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 6H), 1.27 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.69 (m, 2H)。

[0598] 实施例 106

[0599] N-(1-(3-环丙基苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.011

[0600]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.10 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (bs, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.54, (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 6H), 1.27 (m, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.72 (m, 2H)。

[0601] 实施例 107

[0602] N-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.012

[0603]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.46-7.25 (m, 7H), 6.73 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (bs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.55, (dd,  $J = 12, 30\text{Hz}$ , 2H), 2.7-2.5 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.07 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 0.70 (s, 2H)。

[0604] 实施例 108

[0605] N-(1-(3,4-二氯苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.014

[0606]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd,  $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (bs, 1), 3.78 (bs, 1H), 3.49 (dd,  $J = 13.5, 32.4\text{Hz}$ , 2H), 2.70-2.30 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H)。

[0607] 实施例 109

[0608] N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.015

[0609]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.24 (dd,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (bs, 1), 3.80 (bs, 1H), 3.60 (dd,  $J = 13.5, 29.7\text{Hz}$ , 2H), 2.70-2.30 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H)。

[0610] 实施例 110-116

[0611] 利用实施例 8 所述方法使 N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 110-116 中的化合物:

[0612] 实施例 110

[0613] N-(1-(4-(甲磺酰基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.005

[0614]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 3H), 7.42 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H),

6.69(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.58(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.05(s, 3H), 2.88(m, 2H), 2.70(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0615] 实施例 111

[0616] N-(1-苄基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.006

[0617]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.30(m, 7H), 6.69(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.65(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.68(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.70(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0618] 实施例 112

[0619] 3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄腈, 化合物 2.007

[0620]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66(s, 1H), 7.55(m, 3H), 7.43(dd,  $J = 7.5, 10.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.70(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.57(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.18(m, 1H), 3.68(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.70(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0621] 实施例 113

[0622] N-(4-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺, 化合物 2.008

[0623]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.45(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57(m, 2H), 7.47-7.27(m, 5H), 6.68(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.66(m, 1H), 4.14(bs, 1H), 3.63(s, 2H), 3.47(bs, 1H), 2.83(m, 2H), 2.70(m, 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.85(m, 1H)。

[0624] 实施例 114

[0625] N-(1-(3,4-二氯苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.016

[0626]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.16(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.31(m, 3H), 7.18(dd,  $J = 3.6, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.68(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.60(bs, 1H), 4.18(m, 1H), 3.62(s, 2H), 2.87(m, 2H), 2.70(m, 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0627] 实施例 115

[0628] N-(1-(4-甲氧基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.017

[0629]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.47(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 3H), 6.87(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.68(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.63(bs, 1), 4.20(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.64(s, 2H), 2.87(m, 2H), 2.70(m, 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0630] 实施例 116

[0631] N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺, 化合物 2.018

[0632]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.47(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.31(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.70(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.62(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.16(m, 1H), 3.71(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.70(dd,  $J = 3.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0633] 实施例 117-122

[0634] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 117-122 中的化合物:

[0635] 实施例 117

[0636] (R)-N-(1-(3-环丙基苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.020

[0637]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 6.69 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd,  $J=3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

[0638] 实施例 118

[0639] (R)-N-(1-(4-(环丙基硫基) 苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.021

[0640]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

[0641] 实施例 119

[0642] (R)-N-(1-(4-环丙基苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.022

[0643]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.67 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

[0644] 实施例 120

[0645] (R)-N-(1-(4-甲基苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.025

[0646]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.68 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (bs, 1H), 1.85 (m, 1H)。

[0647] 实施例 121

[0648] (R)-N-(1-(4-氯苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.027

[0649]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (m, 5H), 6.68 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。

[0650] 实施例 122

[0651] (R)-N-(1-(4-乙炔基苄基) 吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺, 化合物 2.031

[0652]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 6.68 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.70 (dd,  $J = 3.3, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。

[0653] 实施例 123-128

[0654] 利用实施例 8 所述方法使 (S)-N-(吡咯烷-3-基) 异喹啉-5-胺与合适的醛发生

反应,得到实施例 123 - 128 中的化合物:

[0655] 实施例 123

[0656] (S)-N-(1-(4-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.019

[0657]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 7.8$ , 1H), 7.31(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23(m, 2H), 7.05(m, 2H), 6.67(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.88(bs, 1H), 4.21(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.05-2.80(m, 3H), 2.65-2.40(m, 2H), 1.88(m, 2H), 0.97(m, 2H), 0.69(m, 2H)。

[0658] 实施例 124

[0659] (S)-N-(1-(3-环丙基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.023

[0660]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.31-7.23(m, 5H), 6.69(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.69(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 4.18(m, 1H), 3.65(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.71(dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.18(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.04(m, 2H), 0.69(m, 2H)。

[0661] 实施例 125

[0662] (S)-N-(1-(4-(环丙基硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.024

[0663]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.16(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.44(t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.32(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.69(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.75(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.18(m, 1H), 3.68(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.71(dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 2H), 0.95(m, 2H), 0.70(m, 2H)。

[0664] 实施例 126

[0665] (S)-N-(1-(4-甲基苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.028

[0666]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.14(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.68(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.75(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.68(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.71(dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.05(bs, 1H), 1.85(m, 1H)。

[0667] 实施例 127

[0668] (S)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.029

[0669]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31(m, 5H), 6.68(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.66(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.18(m, 1H), 3.64(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.71(dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.05(bs, 1H), 1.85(m, 1H)。

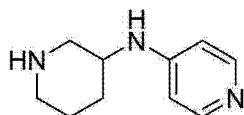
[0670] 实施例 128

[0671] (S)-N-(1-(4-氯苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.030

[0672]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.13(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.31(m, 5H), 6.68(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.80(bs, 1H), 4.20(m, 1H), 3.69(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0673] 实施例 129(预测实施例)

[0674]

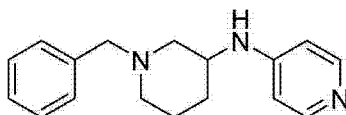


[0675] N-(哌啶-3-基)吡啶-4-胺

[0676] 使用实施例 3 的方法使 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯和 4-氨基吡啶发生反应,然后用实施例 4 的方法脱保护,得到标题化合物。

[0677] 实施例 130(预测实施例)

[0678]

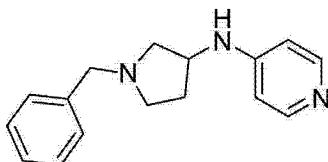


[0679] N-(1-苄基哌啶-3-基)吡啶-4-胺,化合物 3.001

[0680] 利用实施例 8 所述方法使 N-(哌啶-3-基)吡啶-4-胺和苯甲醛发生反应,得到标题化合物。

[0681] 实施例 131(预测实施例)

[0682]

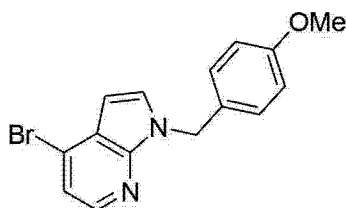


[0683] N-(1-苄基吡咯烷-3-基)吡啶-4-胺,化合物 3.002

[0684] 用实施例 3 所述方法使 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 4-氨基吡啶发生反应,然后用实施例 4 所述方法脱保护,得到中间体吡咯烷,按照实施例 8 所述方法使该中间体与苯甲醛反应,得到标题化合物。

[0685] 实施例 132(预测实施例)

[0686]

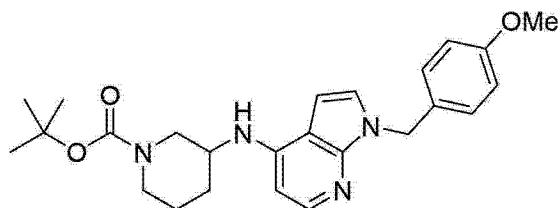


[0687] 4-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0688] 按照实施例 12 所述方法使 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶与 4-甲氧基苄基氯发生反应,得到标题化合物。

[0689] 实施例 133(预测实施例)

[0690]



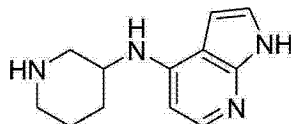
[0691] 3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁

酯

[0692] 按照实施例 13 所述方法使 4-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶与 3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯发生反应,得到标题化合物。

[0693] 实施例 134(预测实施例)

[0694]

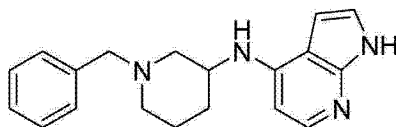


[0695] N-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[0696] 用实施例 14 所述方法使 3-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯脱保护,得到标题化合物。

[0697] 实施例 135(预测实施例)

[0698]

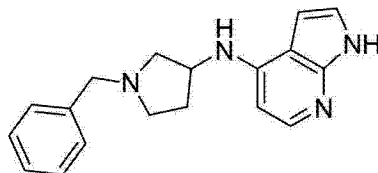


[0699] N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,化合物 4.001

[0700] 利用实施例 8 所述方法使 N-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺与苯甲醛发生反应,得到标题化合物。

[0701] 实施例 136(预测实施例)

[0702]

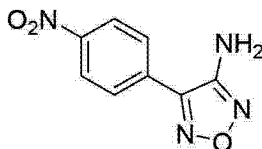


[0703] N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,化合物 4.002

[0704] 应用实施例 133-135 所述的反应顺序得到标题化合物,不同之处是用 3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替 3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0705] 实施例 137

[0706]



[0707] 4-(4-硝基苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺

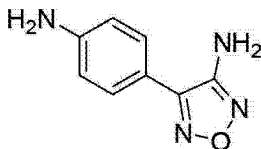
[0708] 向圆底烧瓶中加入 2-(4-硝基苯基)乙腈 (5.00g, 30.8mmol) 和乙醇 (25mL)。将该悬液冷却至 0℃,逐滴加入乙醇钠的乙醇溶液 (12.0mL, 3.08M, 27.0mmol)。该反应立即变为亮粉色。10 分钟后,逐滴加入亚硝酸戊酯 (5.42g, 46.2mmol)。该反应变为深绿色。20 分钟后,该反应固化,将固体敲碎,再加入 25mL 乙醇。1 小时后, NMR 表明该反应完成。用乙酸乙酯稀释该反应,用 1M HCl、碳酸氢钠饱和溶液和盐水洗涤。分离有机相,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩。对残留物进行硅胶层析,用 20%EtOAc/庚烷洗脱,得到黄色固态的标题化合物

(5.40g, 92%)。

[0709] 将上述产物 (4.00g, 20.9mmol) 加入装有碳酸钾水溶液 (40mL, 3.00M, 120mmol) 和羟胺水溶液 (13.8mL, 15.1M, 208mmol) 的圆底烧瓶中。95°C 搅拌该混合物过夜, 然后倾去水层, 将剩下的油状物溶解于乙酸乙酯, 用水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤。浓缩粗产物, 用硅胶层析纯化, 用 30%EtOAc/ 己烷洗脱, 得到黄色固态标题化合物 (2.00g, 46%)。

[0710] 实施例 138

[0711]

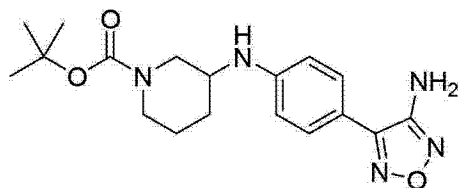


[0712] 4-(4-氨基苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺

[0713] 将 4-(4-硝基苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺 (0.500g, 2.42mmol)、二氯化锡 (1.61g, 8.49mmol) 和水 (0.306mL, 17.0mmol) 混入圆底烧瓶中的乙酸乙酯 (20mL) 中, 在室温下搅拌该混合物过夜。去除溶剂, 加入二氯甲烷, 用 NaOH 水溶液洗涤混合物三次。用  $MgSO_4$  干燥有机相, 过滤并浓缩, 产生黄色固态的标题化合物 (400mg, 94%)。

[0714] 实施例 139

[0715]

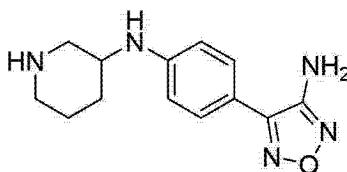


[0716] 3-(4-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)苯基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0717] 利用实施例 3 所述方法使 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯和 4-(4-氨基苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺发生反应, 得到标题化合物。

[0718] 实施例 140

[0719]

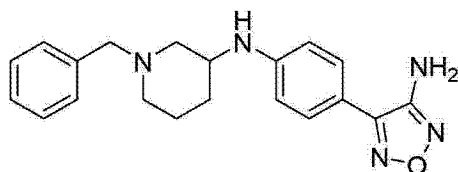


[0720] 4-(4-(哌啶-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺

[0721] 利用实施例 4 所述方法使 3-(4-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)苯基氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯脱保护, 得到标题化合物。

[0722] 实施例 141

[0723]



[0724] 4-(4-(1-(4-苄基哌啶-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺, 化合物 5.001

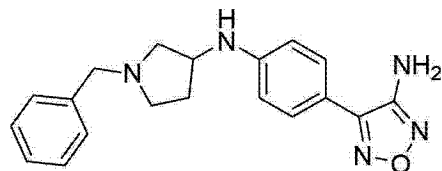


[0725] 利用实施例 8 所述方法使 4-(4-(哌啶-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺与苯甲醛发生反应,得到标题化合物。

[0726]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.50 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.66 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 4.5 (bs, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (bs, 1H), 3.52 (dd,  $J = 13.5, 17.7\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)。

[0727] 实施例 142

[0728]



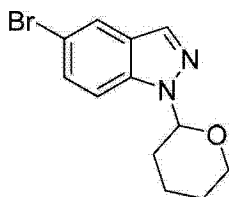
[0729] 4-(4-(1-(4-苄基吡咯烷-3-基氨基)苯基)-1,2,5-噁二唑-3-胺), 化合物 5.002

[0730] 应用实施例 139-141 所述的反应顺序得到标题化合物,不同之处是用 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯取代 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0731]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.50 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.63 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 4.31 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.60 (dd,  $J = 3.6, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 1.95 (bs, 1H), 1.70 (m, 1H)。

[0732] 实施例 143

[0733]



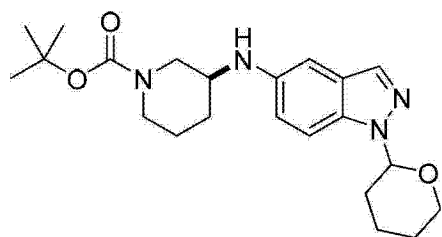
[0734] 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑

[0735] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 5-溴-1H-咪唑 (25.00g, 0.127mol, 1.0 当量) 和二氯甲烷 (100mL)。向该悬液中加入二氢吡喃 (32.0g, 0.381mol, 3.0 当量) 和催化量的对-甲苯磺酸吡啶 (3.19g, 0.0127mol, 0.10 当量)。搅拌该混合物过夜,早晨成为澄清溶液。用碳酸氢钠饱和溶液、10% 柠檬酸和盐水依次洗涤二氯甲烷,然后蒸发。对残留物进行硅胶层析,用 EtOAc/ 庚烷洗脱,得到无色液态的标题化合物 (28.00g, 79%)。

[0736]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (dd,  $J = 1.8, 9.0$ , 1H), 5.66 (dd,  $J = 3.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 3H)。

[0737] 实施例 144

[0738]



[0739] (3S)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯  
 [0740] 向装有搅拌棒的 500mL 圆底烧瓶中加入 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 (28.0g, 0.0996mol, 1.00 当量)、(S)-3-氨基-Boc-哌啶 (21.75g, 0.109mol, 1.09 当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.75g, 5.18mmol, 0.052 当量)、外消旋 BINAP (7.44g, 12.0mmol, 0.12 当量) 和叔丁醇钠 (28.7g, 0.299mol, 3.00 当量)。然后, 将含有固体的烧瓶抽真空并回充氮气三次, 以便脱气。然后加入吡啶 (200mL), 再次用真空和氮气吹扫该烧瓶三次。然后, 在氮气气氛下、55°C 搅拌该深绿色混合物过夜。早晨, 将该反应冷却至室温, 用 250mL EtOAc 稀释, 用每份 250mL 10%NaHSO<sub>4</sub> 洗涤三次, 蒸发有机相。将残留物溶解于甲苯, 加载到充满庚烷的二氧化硅柱上。用 5 柱体积的庚烷洗涤该柱, 然后用 EtOAc/庚烷洗脱所需产物, 得到浅黄色泡沫状的标题化合物 (2.4g, 81%)。

[0741] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 7.86(s, 1H), 7.54(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.72(dd, J = 2.1, 9.0Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 5.59(dd, J = 3.0, 9.0Hz, 1H), 4.10(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.75-1.65(m, 8H), 1.46(s, 9H)。

[0742] 实施例 145

[0743] (3R)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯  
 [0744] 用实施例 144 所述方法使 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑与 (R)-3-氨基-Boc-哌啶偶联, 得到标题化合物。

[0745] 实施例 146

[0746] (3S)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0747] 用实施例 144 所述方法使 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑与 (S)-3-氨基-Boc-吡咯烷偶联, 得到标题化合物。

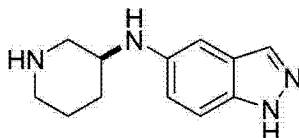
[0748] 实施例 147

[0749] (3R)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0750] 用实施例 14 所述方法使 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑与 (R)-3-氨基-Boc-吡咯烷偶联, 得到标题化合物。

[0751] 实施例 148

[0752]



[0753] (S)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺二氢氯酸盐

[0754] 向 1L 圆底烧瓶中加入 (3S)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (32.4g, 0.0809mol, 1.00 当量) 和 EtOH(500mL)。向该乙醇溶液中加入 4N HCl 的二噁烷溶液 (40.0m, 0.160mol, 2.0 当量), 室温下搅拌该溶液 2 小时, 得到不均一的深褐色溶液。然后, 在机械搅拌下将该溶液加热到 75°C, 保持该温度 2 小时, 然后冷却至室温。观察到形成了大量精细的白色固体, 通过过滤收集, 用乙酸异丙酯 (500mL) 洗

涤滤饼。在真空炉中 45℃干燥固体 3 天,产生灰白色粉末状的标题化合物 (18.1g,77%)。

[0755]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,300MHz):  $\delta$  8.28(s,1H),7.70(m,2H),7.46(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H),3.96(m,1H),3.60(m,2H),3.36(m,1H),3.15(m,1H),3.04(m,1H),2.20(m,2H),1.85(m,2H)。

[0756] 实施例 149

[0757] (R)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐

[0758] 用实施例 148 所述方法使 (3R)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯脱保护,得到标题化合物。

[0759] 实施例 150

[0760] (S)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐

[0761] 利用实施例 148 所述方法使 (3S)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯脱保护,得到标题化合物。

[0762] 实施例 151

[0763] (R)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐

[0764] 用实施例 148 所述方法使 (3R)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯脱保护,得到标题化合物。

[0765] 实施例 152-175

[0766] 利用实施例 8 所述方法使 2,2-二甲基-1-(5-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮与合适的醛发生反应,然后用实施例 9 所述方法脱保护,得到 实施例 152-175 中的化合物:

[0767] 实施例 152

[0768] N-(1-((1H-吡啶-6-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物 1.082

[0769]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,300MHz):  $\delta$  8.08(bs,1H),7.86(s,1H),7.55(m,1H),7.30(m,1H),7.20(m,1H),7.10(m,1H),6.82(m,2H),6.50(m,1H),3.68-3.50(m,3H),2.80(m,1H),2.45-2.35(m,3H),1.76(m,2H),1.60(m,2H)。

[0770] 实施例 153

[0771] 5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙炔基苯酚,化合物 1.083

[0772] 实施例 154

[0773] 3-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1-醇,化合物 1.084

[0774]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,300MHz):  $\delta$  9.85(bs,1H),7.86(s,1H),7.31-7.2(m,2H),6.94(m,2H),6.83(m,3H),4.09(m,2H),3.87(m,2H),3.61(bs,1H)3.48(m,2H),2.76(m,1H),2.45(m,3H),2.04(m,2H),1.75(m,2H)1.59(m,3H)。

[0775] 实施例 155

[0776] N-(1-(3-(2-氨基乙氧基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物 1.085

[0777] 通过与 BOC 保护的氨基醛偶联,然后用实施例 9 所述方法脱保护,制备上述化合物。

[0778] 实施例 156

[0779] 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸,化合物 1.086

[0780]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.00 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.65 (bs, 2H), 4.32 (dd,  $J = 12.9, 30.0\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.00 (bs, 1H), 2.13 (bs, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (bs, 1H)。

[0781] 实施例 157

[0782] N-(1-(3-氨基-4-氯苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.089

[0783]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (m, 2H), 6.61 (dd,  $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)。

[0784] 实施例 158

[0785] 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酰胺, 化合物 1.098

[0786]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.95 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.58 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.61 (bs, 1H), 3.50 (dd,  $J = 13.5, 23.7\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

[0787] 实施例 159

[0788] 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺, 化合物 1.099

[0789]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.90 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.24 (bs, 1H), 4.78 (bs, 2H), 3.70-3.57 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

[0790] 实施例 160

[0791] N-(1-((1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.100

[0792]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.6 (bs, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

[0793] 实施例 161

[0794] 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇, 化合物 1.101

[0795]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (dd,  $J = 1.2, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.23 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (dd,  $J = 12.9, 28.2\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)。

[0796] 实施例 162

[0797] N-(5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-2-氯苄基)甲磺酰胺, 化合物 1.102

[0798]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.78(s, 1H), 7.58(d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J = 1.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.85(s, 1H), 3.50(m, 3H), 2.95(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.40(m, 1H)。

[0799] 实施例 163

[0800] 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸, 化合物 1.103

[0801] 通过与相应的叔丁酯偶联, 然后用实施例 4 所述方法脱保护, 制备上述化合物。

[0802]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  8.55(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.02(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.93(m, 2H), 6.39(m, 1H), 4.65(m, 2H), 3.70-3.57(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.40(m, 1H)。

[0803] 实施例 164

[0804] 2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)二氢吡啶-1-基)乙醇, 化合物 1.104

[0805]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 7.02(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.83(m, 2H), 6.63(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.70-3.57(m, 3H), 3.40(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0806] 实施例 165

[0807] 2-(5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺, 化合物 1.105

[0808]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.79(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.27-7.18(m, 3H), 7.05(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79(dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.76(s, 1H), 6.55(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 5.96(bs, 1H), 5.30(bs, 1H), 4.75(s, 2H), 3.70-3.57(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0809] 实施例 166

[0810] N-(2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙基)乙酰胺, 化合物 1.111

[0811]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.77(s, 1H), 7.31(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.21(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.94(m, 3H), 6.83(m, 2H), 4.14(m, 2H), 3.53(m, 4H), 3.07(m, 2H), 2.75, 2.20(m, 2H), 1.97(m, 5H), 1.78(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.40(m, 1H)。

[0812] 实施例 167

[0813] 2-(5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯, 化合物 1.112

[0814]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.84(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.07(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.82(m, 2H), 6.51(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.72(s, 2H), 3.63(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0815] 实施例 168

[0816] 2-(5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇, 化

合物 1.114

[0817]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.74(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.27-7.18(m, 4H), 6.81(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.77(s, 1H), 6.49(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.27(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.57(bs, 1H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0818] 实施例 169

[0819] 2-(5-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸, 化合物 1.119

[0820] 用实施例 4 所述方法对化合物 1.112 脱保护, 从而制备该化合物。

[0821] 实施例 170

[0822] N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺, 化合物 1.120

[0823]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.77(s, 1H), 7.35-7.23(m, 3H), 7.10(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.91(dd,  $J = 1.8, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83(s, 1H), 3.50(m, 2H), 3.48(m, 1H), 2.96(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.40(m, 1H), 1.19(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0824] 实施例 171

[0825] N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺, 化合物 1.121

[0826]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) :  $\delta$  7.78(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35-7.23(m, 4H), 6.91(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.84(s, 1H), 3.50(s, 2H), 3.48(m, 1H), 3.25(s, 3H), 2.97(d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 2.80(s, 3H), 2.72(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.40(m, 1H)。

[0827] 实施例 172

[0828] N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苄基)乙酰胺, 化合物 1.122

[0829]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.32-7.23(m, 4H), 7.15(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.82(m, 2H), 5.70(bs, 1H), 4.40(d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.60(bs, 1H), 3.52(dd,  $J = 13.5, 27.0\text{Hz}$ , 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 2.00(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0830] 实施例 173

[0831] 2-(3-((4-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 1.130

[0832]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.93(m, 2H), 6.82(m, 3H), 4.13(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.53(s, 2H), 3.30(m, 1H), 2.88(d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.3-2.00(m, 4H), 1.76-1.50(m, 2H)。

[0833] 实施例 174

[0834] N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺, 化合物 1.087

[0835]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.88(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.11(m, 2H), 6.82(dd,  $J = 2.18, 7\text{Hz}$ , 2H), 6.74(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.48(bs, 1H), 4.11(m, 1H), 3.63(dd,  $J = 13.5, 34.5\text{Hz}$ , 2H), 2.93(s, 3H), 2.89(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.73(m, 1H)。

[0836] 实施例 175

[0837] 2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 1.088

[0838]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.80 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 4.11 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)。

[0839] 实施例 176-197

[0840] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐与合适的醛发生反应, 得到实施例 176-197 中的化合物, 不同之处是将氰基硼氢化钠用作还原剂, 将甲醇用作反应溶剂:

[0841] 实施例 176

[0842] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 1.092

[0843]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.31-7.2 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 4.09 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.61 (m, 1H) 3.50 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 1.75 (m, 2H) 1.59 (m, 3H)。

[0844] 实施例 177

[0845] (R)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺, 化合物 1.093

[0846]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (s, 1H), 6.32 (bs, 1H), 3.61 (m, 1H) 3.53 (dd,  $J = 10.8, 35.1\text{Hz}$ , 2H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 1.76 (m, 2H) 1.60 (m, 3H)。

[0847] 实施例 178

[0848] (R)-2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺, 化合物 1.106

[0849]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (bs, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.70-3.57 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

[0850] 实施例 179

[0851] (R)-2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇, 化合物 1.108

[0852]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.80 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.75 (m, 1H) 3.60 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 1.75 (m, 2H) 1.59 (m, 2H)。

[0853] 实施例 180

[0854] (R)-N-(1-苄基哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.110

[0855]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.83 (m, 2H), 3.62 (bs, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 1.75 (m, 2H) 1.59 (m, 2H)。

[0856] 实施例 181

[0857] (R)-3-(3-(((R)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇, 化合物 1.115

[0858]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.10(m, 3H), 3.85(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0859] 实施例 182

[0860] (R)-1-(3-(((R)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇, 化合物 1.116

[0861]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.20(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.29(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0862] 实施例 183

[0863] (R)-3-(3-(((S)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇, 化合物 1.117

[0864]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.10(m, 3H), 3.85(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0865] 实施例 184

[0866] (R)-1-(3-(((S)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-2-醇, 化合物 1.118

[0867]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.20(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.51(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.29(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0868] 实施例 185

[0869] (R)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺, 化合物 1.123

[0870]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.95(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.32-7.23(m, 3H), 7.08(m, 2H), 6.88(dd,  $J = 1.8, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 1H), 6.50(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.43(dd,  $J = 13.5, 38.1\text{Hz}$ , 2H), 3.06(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.45-2.35(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.28(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)。

[0871] 实施例 186

[0872] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸, 化合物 1.125

[0873] 通过与相应的叔丁酯偶联, 然后用实施例 4 所述方法脱保护, 制备上述化合物。

[0874]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.40(m, 3H), 7.00(m, 4H), 4.85(s, 2H), 4.65(bs, 2H), 4.32(dd,  $J = 12.9, 30.0\text{Hz}$ , 2H), 3.80(bs, 1H), 3.40(bs, 1H), 3.30(s, 2H), 3.00(bs, 1H), 2.13(bs, 2H), 1.90(m, 1H), 1.60(bs, 1H)。

[0875] 实施例 187



[0876] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺, 化合物 1.126

[0877]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.95(bs, 1H), 8.65(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.40(dd,  $J = 1.2, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.34(s, 1H), 8.22(d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.86(s, 1H), 7.31-7.2(m, 2H), 7.03(m, 2H), 6.83(m, 3H), 5.40(bs, 1H), 4.64(s, 2H), 3.65(bs, 1H), 3.52(dd,  $J = 13.5, 21.0\text{Hz}$ , 2H), 2.76(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 2H)。

[0878] 实施例 188

[0879] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-1-吗啉代乙酮, 化合物 1.127

[0880]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.95(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.31-7.2(m, 2H), 7.03(m, 2H), 6.83(m, 3H), 5.40(bs, 1H), 4.69(s, 2H), 3.62(bs, 9H), 3.49(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 2H)。

[0881] 实施例 189

[0882] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮, 化合物 1.128

[0883] 实施例 190

[0884] (R)-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基膦酸二乙酯, 化合物 1.129

[0885]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.31-7.2(m, 2H), 7.03(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.30(s, 2H), 4.25(m, 4H) 3.59(bs, 1H), 3.49(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 2H) 1.36(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H)。

[0886] 实施例 191

[0887] (R)-N-(1-(苯并呋喃-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.131

[0888] 实施例 192

[0889] (R)-N-(1-(4-氯苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.132

[0890] 实施例 193

[0891] (R)-N-(1-(4-甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.133

[0892] 实施例 194

[0893] (R)-N-(1-(4-溴苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.134

[0894] 实施例 195

[0895] (R)-N-(1-(4-乙基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.136

[0896] 实施例 196

[0897] (R)-N-(1-(2,4-二甲基苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.137

[0898] 实施例 197

[0899] (R)-N-(1-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺, 化合物 1.138

[0900] 实施例 198-204

[0901] 利用实施例 8 所述方法使 (S)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐与合适的醛发生反应, 得到实施例 198-204 中的化合物, 不同之处是将氰基硼氢化钠用作还原

剂,将甲醇用作反应溶剂:

[0902] 实施例 198

[0903] (S)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)哌啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺,化合物 1.075

[0904]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.8(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.3-7.18(m, 5H), 6.82(m, 2H), 3.6-3.4(m, 3H), 2.74(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.41-2.30(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.56(m, 3H)。

[0905] 实施例 199

[0906] (S)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇,化合物 1.090

[0907]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.31-7.2(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 3H), 4.09(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.61(m, 1H) 3.50(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 3H)。

[0908] 实施例 200

[0909] (S)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺,化合物 1.091

[0910]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.86(s, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.09(m, 2H), 6.87(dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 1H), 6.32(bs, 1H), 3.61(m, 1H) 3.53(dd,  $J = 10.8, 35.1\text{Hz}$ , 2H), 2.91(s, 3H), 2.61(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.76(m, 2H) 1.60(m, 3H)。

[0911] 实施例 201

[0912] (S)-2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺,化合物 1.107

[0913]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.82(s, 1H), 7.60(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 7.17(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.06(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.77(s, 1H), 6.59(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 5.23(bs, 2H), 4.78(s, 2H), 3.70-3.57(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.45-2.35(m, 3H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

[0914] 实施例 202

[0915] (S)-2-(6-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙醇,化合物 1.109

[0916]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.59(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.15(m, 2H), 6.83(m, 2H), 6.50(m, 1H), 4.28(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.75(m, 1H) 3.60(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 3H), 1.75(m, 2H) 1.59(m, 2H)。

[0917] 实施例 203

[0918] (S)-3-(3-(((R)-3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙-1,2-二醇,化合物 1.113

[0919] 实施例 204

[0920] (S)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺,化合物 1.124

[0921]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.95(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.32-7.23(m, 3H), 7.08(m, 2H), 6.88(dd,  $J = 1.8, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 1H), 6.50(m, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.43(dd,  $J = 13.5, 38.1\text{Hz}$ , 2H), 3.06(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.45-2.35(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.60(m, 2H),

1. 28(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0922] 实施例 205-206

[0923] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐与合适的醛发生反应,得到实施例 205-204 中的化合物,不同之处是将氰基硼氢化钠用作还原剂,将甲醇用作反应溶剂:

[0924] 实施例 206

[0925] (R)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇,化合物 1.096

[0926]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.90(s, 1H), 7.32(m, 2H), 6.95(m, 2H), 6.82(m, 3H), 4.11(m, 3H), 3.95(m, 2H), 3.63(m, 2H), 2.89(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.73(m, 1H)。

[0927] 实施例 206

[0928] (R)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺,化合物 1.097

[0929]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.88(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.11(m, 2H), 6.82(dd, J = 2.18, 7Hz, 2H), 6.74(d, J = 1.5Hz, 1H), 6.48(bs, 1H), 4.11(m, 1H), 3.63(dd, J = 13.5, 34.5Hz, 2H), 2.93(s, 3H), 2.89(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.73(m, 1H)。

[0930] 实施例 207-208

[0931] 利用实施例 8 所述方法使 (S)-N-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-5-胺二氢氯酸盐与合适的醛发生反应,得到实施例 207-208 中的化合物,不同之处是将氰基硼氢化钠用作还原剂,将甲醇用作反应溶剂:

[0932] 实施例 207

[0933] (S)-2-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇,化合物 1.094

[0934]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.80(bs, 1H), 7.90(s, 1H), 7.32(m, 2H), 6.95(m, 2H), 6.82(m, 3H), 4.11(m, 3H), 3.95(m, 2H), 3.63(m, 2H), 2.89(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.73(m, 1H)。

[0935] 实施例 208

[0936] (S)-N-(3-((3-(1H-吡啶-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺,化合物 1.095

[0937]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  9.90(bs, 1H), 7.88(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.11(m, 2H), 6.82(dd, J = 2.18, 7Hz, 2H), 6.74(d, J = 1.5Hz, 1H), 6.48(bs, 1H), 4.11(m, 1H), 3.63(dd, J = 13.5, 34.5Hz, 2H), 2.93(s, 3H), 2.89(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.73(m, 1H)。

[0938] 实施例 209

[0939] 2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇,化合物 2.042

[0940] 利用实施例 8 所述方法使 N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺与 3-(2-羟基乙氧

基) 苯甲醛发生反应, 得到标题化合物。

[0941]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.14(s, 1H), 8.46(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.31(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.94(m, 2H), 6.83(m, 1H), 6.69(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.67(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.16(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.65(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.71(dd,  $J = 3.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 1.80(m, 1H)。

[0942] 实施例 210-211

[0943] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(哌啶-3-基) 异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 210-211 中的化合物:

[0944] 实施例 210

[0945] (R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺, 化合物 2.033

[0946]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.52(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.41(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.18(m, 4H), 7.03(m, 1H), 6.72(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.05(bs, 1H), 3.81(bs, 1H), 3.55(dd,  $J = 13.5, 35.1\text{Hz}$ , 2H), 2.99(s, 3H), 2.65(m, 3H), 2.35(m, 1H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0947] 实施例 211

[0948] (R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 2.034

[0949]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.42(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.98(m, 2H), 6.81(dd,  $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.05(bs, 1H), 4.09(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.80(bs, 1H), 3.54(dd,  $J = 13.2, 38.1\text{Hz}$ , 2H), 2.99(s, 3H), 2.63(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.12(bs, 1H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0950] 实施例 212-214

[0951] 利用实施例 8 所述方法使 (S)-N-(哌啶-3-基) 异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 212-214 中的化合物:

[0952] 实施例 212

[0953] (S)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 2.036

[0954]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.48(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.42(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.98(m, 2H), 6.81(dd,  $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.05(bs, 1H), 4.09(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.80(bs, 1H), 3.54(dd,  $J = 13.2, 38.1\text{Hz}$ , 2H), 2.99(s, 3H), 2.63(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.12(bs, 1H), 1.85-1.60(m, 4H)。

[0955] 实施例 213

[0956] (S)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺, 化合物 2.037

[0957]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  9.15(s, 1H), 8.52(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 6\text{Hz}$ ,

1H), 7.41 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.55 (dd, J = 13.5, 35.1Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 4H)。

[0958] 实施例 214-220

[0959] 利用实施例 8 所述方法使 (R)-N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应,得到实施例 214-220 中的化合物:

[0960] 实施例 214

[0961] (R)-N-(1-(4-(甲硫基)苄基)吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺,化合物 2.026

[0962]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.68 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 3.6, 9.6Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (bs, 1H), 1.85 (m, 1H)。

[0963] 实施例 215

[0964] (R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺,化合物 2.038

[0965]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 13.2, 19.5Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)。

[0966] 实施例 216

[0967] (R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇,化合物 2.039

[0968]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1, 1H), 7.31 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 3.6, 9.6Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)。

[0969] 实施例 217

[0970] (R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙酰胺,化合物 2.040

[0971]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1, 1H), 7.33 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)。

[0972] 实施例 218

[0973] (R)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙磺酰胺,化合物 2.041

[0974]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.5Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.5Hz, 1H),

4.67 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 13.2, 21.6$  Hz, 2H), 3.07 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.60–2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

[0975] 实施例 219

[0976] (R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)-1-吗啉代乙酮, 化合物 2.043

[0977] 实施例 220

[0978] (R)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙酸, 化合物 2.044

[0979] 通过与相应的叔丁酯偶联, 然后用实施例 4 所述方法脱保护, 制备上述化合物。

[0980] 实施例 220–222

[0981] 利用实施例 8 所述方法使 (S)-N-(吡咯烷-3-基)异喹啉-5-胺与合适的醛发生反应, 得到实施例 220–222 中的化合物:

[0982] 实施例 221

[0983] (S)-2-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)乙醇, 化合物 2.032

[0984]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (dd,  $J = 3.6, 9.6$  Hz, 1H), 2.60–2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)。

[0985] 实施例 222

[0986] (S)-N-(3-((3-(异喹啉-5-基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺, 化合物 2.035

[0987]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 13.2, 19.5$  Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89–2.72 (m, 3H), 2.60–2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)。

[0988] 实施例 223

[0989] Rho 激酶抑制实验

[0990] 用 IMAP<sup>TM</sup> 筛选表达试剂盒 (分子设备公司 (Molecular Devices) 产品编号 #8073) 测定 ROCK2 活性的抑制。在含有 10 mM Tris-HCl pH 7.2、10 mM  $\text{MgCl}_2$  和 0.1% BSA 的缓冲液中, ROCK2 激酶 (昂斯特开米康 (UpstateChemicon) #14-451) 和荧光素标记的底物肽 F1-AKRRRLS SLRA (分子设备公司产品编号 R7184) 与受试化合物预孵育 5 分钟。预孵育后, 加入 10  $\mu\text{M}$  ATP 以启动该反应。室温下 60 分钟后, 加入分子设备公司的 IMAP<sup>TM</sup> 结合溶液, 以结合磷酸化底物。在 IMAP<sup>TM</sup> 珠存在下培育 30 分钟后, 读出荧光极化, 将比例记为 mP。用图垫公司 (Graphpad) 的 Prism 软件计算  $\text{IC}_{50}$  结果。

[0991] 该实验用分离的酶证明化合物在体外条件下抑制 ROCK2 的能力。所研究的大部分化合物抑制 ROCK2 的  $\text{IC}_{50}$  低于 10  $\mu\text{M}$ , 其中许多化合物的  $\text{IC}_{50}$  低于 1  $\mu\text{M}$ 。该实验中最有效的化合物的  $\text{IC}_{50}$  值低于 250 nM。已证明, ROCK2  $\text{IC}_{50}$  值在 2  $\mu\text{M}$  或更低级别的化合

物在本申请所述的许多体内疾病模型研究中,特别是 IOP 升高和青光眼模型中具有功效。参见 Tian 等, Arch. Ophthalmol. 116 :633-643,1998 ;Tian 等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40:239-242,1999 ;Tian 等, Exp. Eye Res. 68 :649-655 ;1999 ;Sabanay 等, Arch. Ophthalmol. 118:955-962,2000 ;Volberg 等, Cell Motil. Cytoskel. 29:321-338,1994 ; Tian 等, Exp. Eye Res. 71 :551-566,2000 ;Tokushige 等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48 : 3216-3222,2007 ;Honjo 等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42:137-144,2001。

[0992] 表 II. Rho 激酶实验数据

[0993]

化合物	ROCK2IC <sub>50</sub> , nM
1.001	358
1.002	1,230
1.003	6,190
1.004	254
1.005	2,290
1.006	2,750
1.007	3,440
1.008	65.8
1.009	1,610
1.010	2,800
1.011	12,200
1.012	12,200
1.013	3,660
1.014	4,690
1.015	9,980
1.016	135
1.017	215
1.018	2,410
1.019	13,400
1.020	251
1.021	553
1.022	1,610
1.023	334
1.024	107
1.025	588
1.026	2,130
1.027	6,600
1.028	1,310
1.029	11,700

[0994]

化合物	ROCK2IC <sub>50</sub> , nM
1.031	1,750
1.032	1,940
1.033	86.9
1.034	69.1
1.035	208
1.036	1,020
1.037	69.5
1.038	2,760
1.039	328

1.040	144
1.041	137
1.042	4,400
1.043	11,700
1.044	6,510
1.045	586
1.046	156
1.047	57.0
1.048	721
1.049	604
1.050	1,040
1.051	62.6
1.052	15.3
1.053	189
1.054	132
1.055	472
1.056	435
1.057	194
1.058	47.5
1.059	32.0
1.060	87.2
1.061	282
1.062	155
1.063	223
1.064	165
1.065	326
1.066	232
1.067	1,850
1.068	660
1.069	6,050
1.070	6,680
1.071	5,590
1.072	58.5

[0995]

化合物	ROCK2IC <sub>50</sub> , nM
1.073	111
1.074	71.6
1.075	74.5
1.076	111
1.077	53.1
1.078	63.1
1.079	102
1.080	162
1.081	30.1
1.082	30.4
1.083	7,310
1.084	274
1.085	1,680
1.086	310
1.087	280
1.088	651
1.089	29.4



1.090	354
1.091	49.4
1.092	406
1.093	101
1.094	466
1.095	647
1.096	1,300
1.097	276
1.098	250
1.099	25.8
1.100	42.9
1.101	68.5
1.102	34.3
1.104	107
1.105	172
1.106	69.2
1.107	148
1.108	367
1.109	242
1.111	591
1.112	2,030
1.113	859
1.114	1,490
1.115	555
1.116	862

[0996]

化合物	ROCK2IC <sub>50</sub> , nM
1.117	323
1.118	1,400
1.119	3,630
1.120	109
1.121	578
1.122	254
1.123	135
1.124	59.2
1.125	879
1.130	2,710
2.001	98.8
2.002	2,580
2.003	5,720
2.004	3,710
2.005	1,780
2.006	73.9
2.007	3,620
2.008	3,650
2.009	368
2.010	1,240
2.011	4,090
2.012	14,900
2.013	1,490
2.014	1,670
2.015	4,190

2.016	716
2.017	322
2.018	632
2.019	4,080
2.020	820
2.021	1,900
2.022	311
2.023	15,700
2.024	8,920
2.025	29.9
2.026	6,330
2.027	120
2.028	789
2.029	3,140
2.030	2,460
2.031	87.1
2.032	5,330

[0997]

化合物	ROCK2IC <sub>50</sub> , nM
2.033	3,060
2.034	4,010
2.035	3,240
2.036	160
2.037	3,060
2.038	112
2.039	101
2.040	273
2.041	168
2.043	383
2.044	433

[0998] 实施例 224

[0999] NIH/3T3 细胞形态实验

[1000] 在含谷氨酰胺和 10% 美国科罗拉多小牛血清的 DMEM-H 中培养 NIH/3T3 细胞。通常在细胞达到汇合之前进行传代。实验前 18-24 小时, 细胞接种于包被聚-L-赖氨酸的玻璃底 24 孔板。在实验当天, 去除细胞培养基, 更换为含有 10nM-25 μM 受试化合物的相同培养基, 37°C 培育细胞 60 分钟。然后去除该培养基, 细胞用温热的 PBS 洗涤, 并用温热的 4% 多聚甲醛固定 10 分钟。用 0.5% 曲通-X 通透细胞, 用 TRITC-偶联的鬼笔毒环肽染色, 并用尼康 (Nikon) Eclipse E600 落射荧光显微镜成像, 以确定肌动蛋白破坏的程度。结果用数值评分表示, 其说明在受试浓度下观察到的肌动蛋白细胞骨架的破坏程度, 其范围从 0 (无影响) 到 4 (完全破坏), 该结果是至少两次测定的平均值。

[1001] 所有受试化合物在细胞形态实验中均显示可测量的活性, 大部分化合物在测试浓度下对肌动蛋白细胞骨架有显著影响 (1 μM 的评分为 2)。该实验证明, 化合物的体外 ROCK 抑制活性可体现为形态改变, 例如肌动蛋白应力纤维分解和完整细胞中的粘着斑改变, 导致抑制肌球蛋白驱动的细胞收缩。认为这些形态改变被认为提供了本申请所述疾病过程中需要实现的有益药理作用的基础, 特别是通过增加通过小梁网的外流降低高压眼球中升高的 IOP。

[1002] 表 III. 细胞形态实验数据

[1003]

化合物	1 $\mu$ M 时的细胞评分
1.002	1.4
1.004	1.8
1.005	1.3
1.006	2
1.008	2
1.024	2.4
1.025	2
1.034	2
1.039	2
1.041	2.5
1.046	2.5
1.048	1.5
1.051	2.5
1.052	2.8
1.062	2.3
1.066	2
2.002	1.8
2.006	2.8
2.008	1
2.016	1.8
2.017	2
2.018	1.8
2.026	2

[1004] 实施例 225

[1005] 眼药动学实验

[1006] 由新西兰白兔收集眼内液体（房水），以测定含化合物 1.008、1.039 和 1.051 的制剂的角膜和前房药动学。每只动物双侧给予  $2 \times 10 \mu l$  的 25mM 各受试化合物（用 10mM 乙酸盐缓冲盐水、0.01% 苯扎氯铵、0.05% EDTA, pH4.5 配制）或运载体。在灌注过程中，固定上下眼睑，将化合物给予眼球的上表面，使其流过整个眼球表面。灌注后，防止眨眼 30 秒。局部灌注后 30 分钟至 8 小时，用 30 号针头插入角膜巩膜缘附近，以收集房水。然后，用  $300 \mu l$  注射器吸出  $30 \mu l$  房水。用 LC/MS/MS 测定系统测定房水样品中受试化合物的浓度。所有实验均按照眼科和视觉研究中动物使用的 ARVO 声明进行，并且符合国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 的要求。灌注动物眼部后 0.5、2 和 4 小时 时，受试化合物房水浓度的观察结果见图 1。

[1007] 该药动学实验证明，就其作用而言，本发明化合物局部使用时，能够渗入眼球，其房水浓度足以提供显著的 ROCK 抑制作用，即浓度等于或高于所研究化合物的 ROCK  $IC_{50}$ 。另外，还证明这些化合物在局部眼部给药时具有不同的药动学特征，一些化合物的存在时间延长，而另一些化合物更迅速地渗入眼球并且从房水中快速清除。

[1008] 实施例 226

[1009] 眼内压药效学实验

[1010] 研究了两个性别的成年猕猴。所有实验均按照眼科和视觉研究中动物使用的 ARVO 声明进行，并且符合国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 的要求。

[1011] 在列入研究之前,受训的眼科医师进行狭缝灯检查,以缺点角膜上皮和内皮的完整性、AC中是否存在炫光(flare)或细胞,以及晶状体的透明性。研究时所有动物均未见眼部异常。

[1012] 基线 IOP 测定后,将含有运载体(10mM 乙酸盐缓冲盐水,其中含有 0.01% 苯扎氯铵和 0.05%EDTA, pH4.5)和化合物 1.008(2.8mM)、1.039(7.1mM)、1.051(1.4mM)、1.074(2.8mM)、1.123(2.8mM)、2.038(2.8mM)或 2.039(2.8mM)之一,或者单独含有运载体的新鲜制备的制剂局部给予仰卧动物的角膜中央,共给予两滴,每滴 20  $\mu$ l,间隔 30 秒,其间防止眨眼。动物每天在 8AM 和 4PM 治疗两次,共治疗 3.5 天。给药后 6 小时内,每小时用小型哥德曼(Goldmann)压平眼压计测定一次 IOP。在 3 和 6 小时进行狭缝灯检查。图 2 显示在第 1 天和第 4 天,受试化合物或运载体治疗后 0-6 小时的动物眼内压。

[1013] 该药效学实验显示,在正常眼压灵长动物中局部给药时,本发明化合物能够有意义地降低眼内压。还证明,这些化合物以治疗相关方式给药时,在眼球表面上良好耐受。以此方式降低眼内压是目前青光眼治疗的首要目标。本文所述实验是最广泛接受的用于临床前评估降眼内压药物的方法。

[1014] 以完整、清楚、简明和确切的术语描述本发明及其制备和使用的方式和方法,以使本发明所属领域的技术人员能够实施和使用本发明。应理解,上文描述了本发明的优选实施方式,在不背离所附权利要求书提出的本发明范围下,可以进行变动。为了具体指出和清楚要求本发明的主题,通过所附权利要求书总结本说明书。

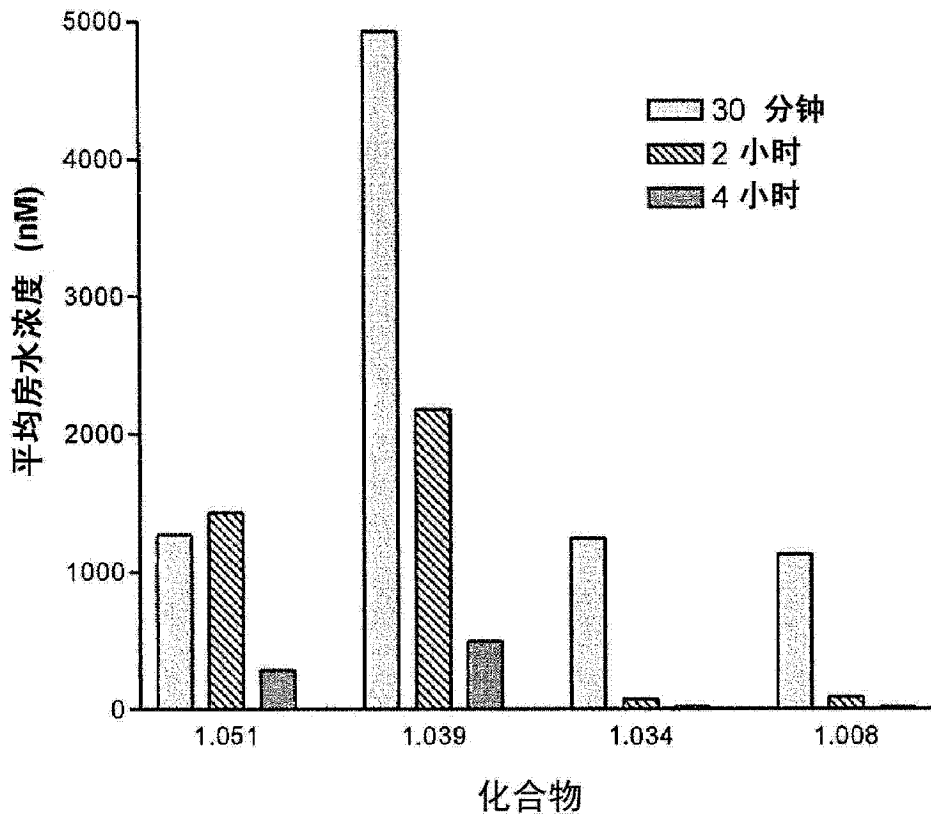


图 1

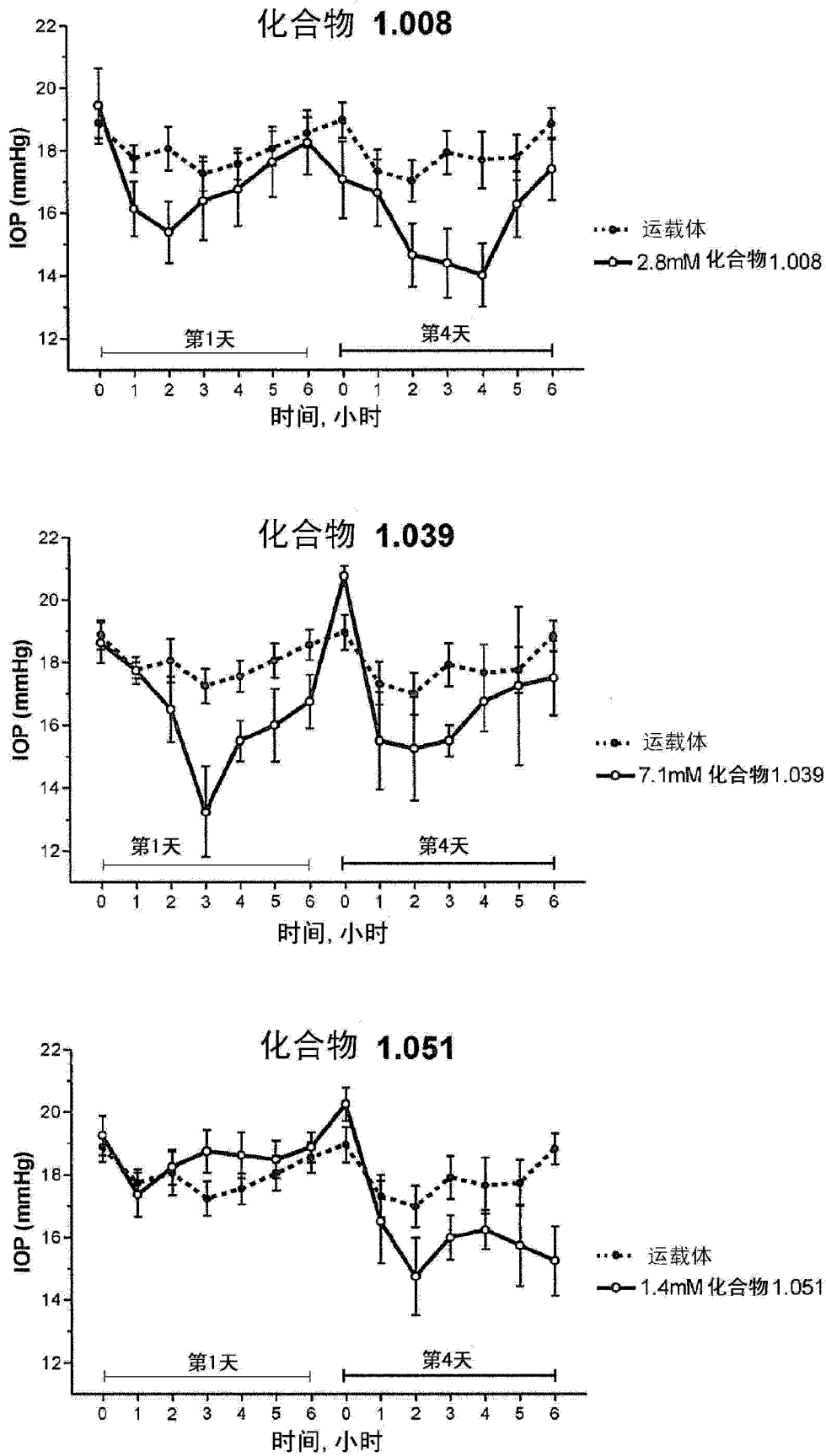


图 2-1

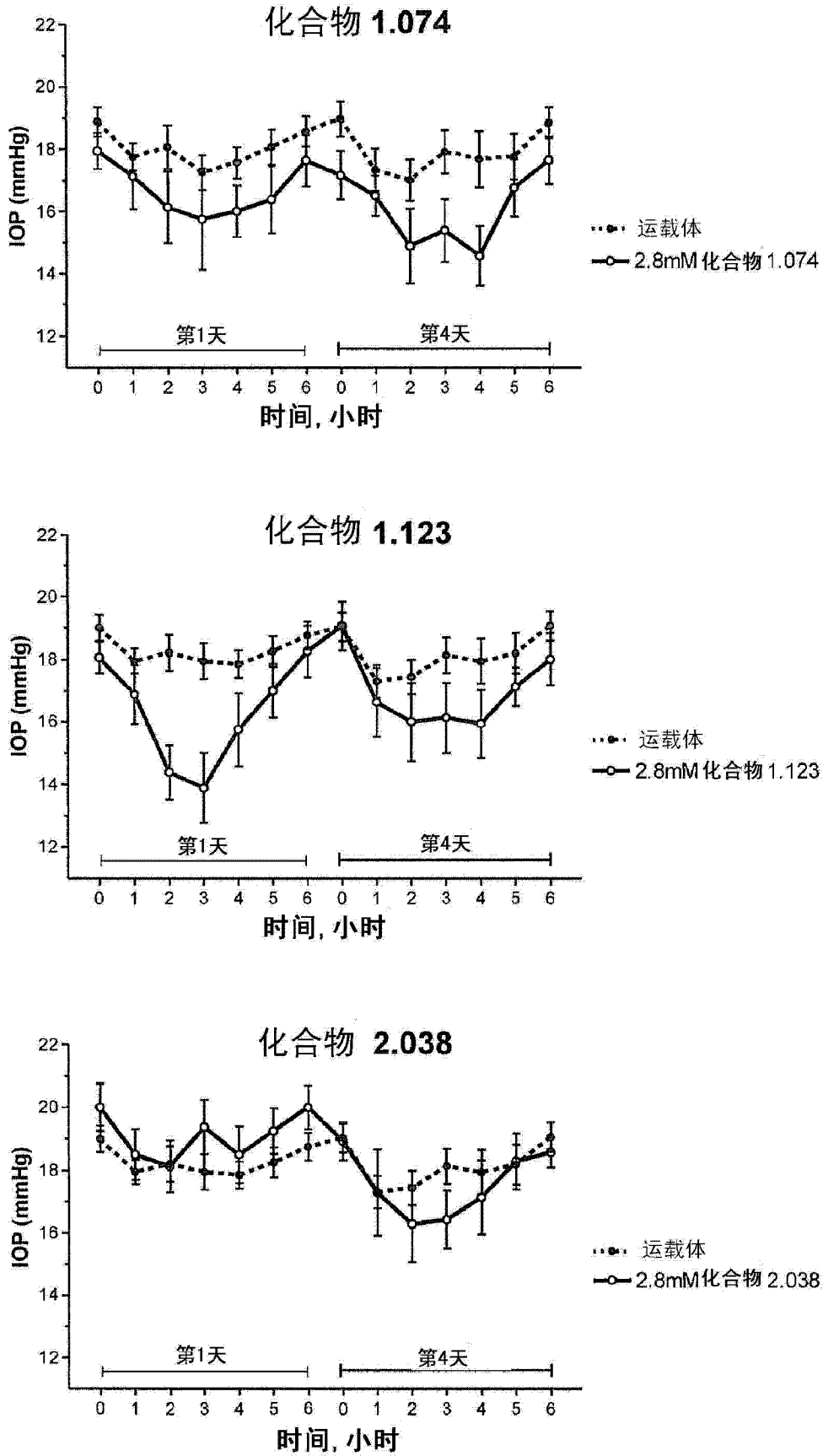


图 2-2

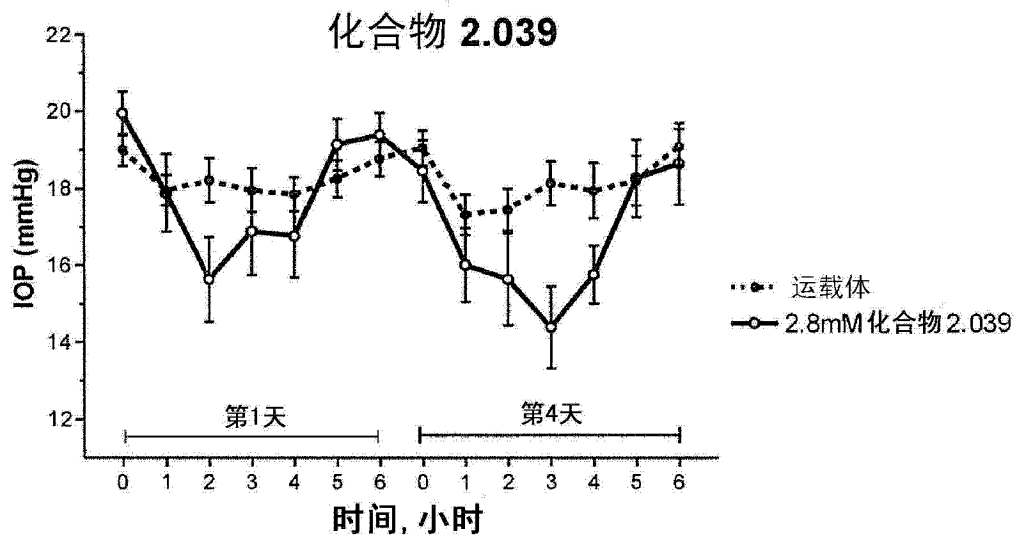


图 2-3