



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111278825 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 02

(21) 申请号 201880069865.X

(22) 申请日 2018.11.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111278825 A

(43) 申请公布日 2020.06.12

(30) 优先权数据
62/581,116 2017.11.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/058611 2018.11.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/089868 EN 2019.05.09

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 朱晔恒 S·V·德瓦尼
W·R·尤因

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2016112236 A1, 2016.07.14
审查员 杨轶

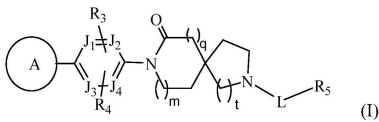
权利要求书89页 说明书178页

(54) 发明名称

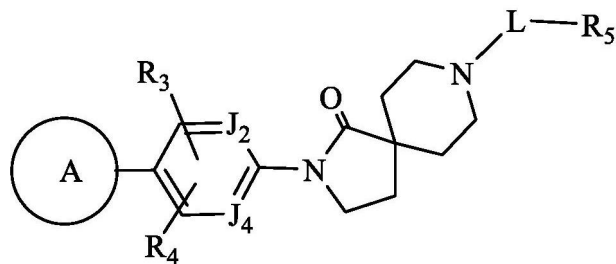
二氮杂螺ROCK抑制剂

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中所有变量都如本申请所定义。这些化合物是选择性ROCK抑制剂。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物以及使用其治疗心血管疾病、平滑肌疾病、肿瘤性疾病、神经病理性疾病、自身免疫疾病、纤维化疾病和/或炎性疾病的方法。

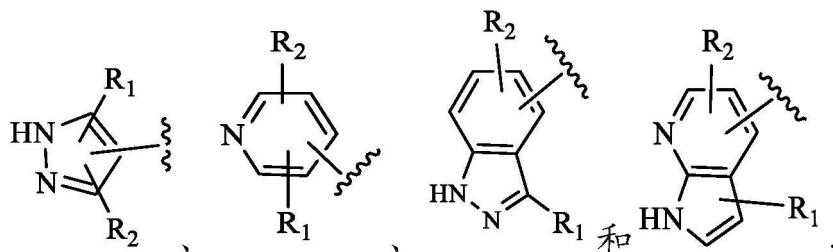


1. 根据式(II)的化合物:



(II)

或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中环A选自



J_2 和 J_4 独立地选自N、 CR_3 和 CR_4 ;

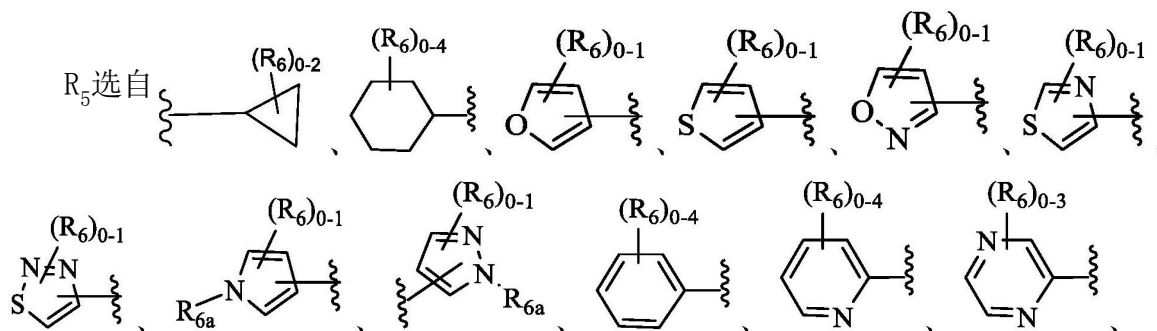
L选自-C(=O)-和-S(=O)_p-;

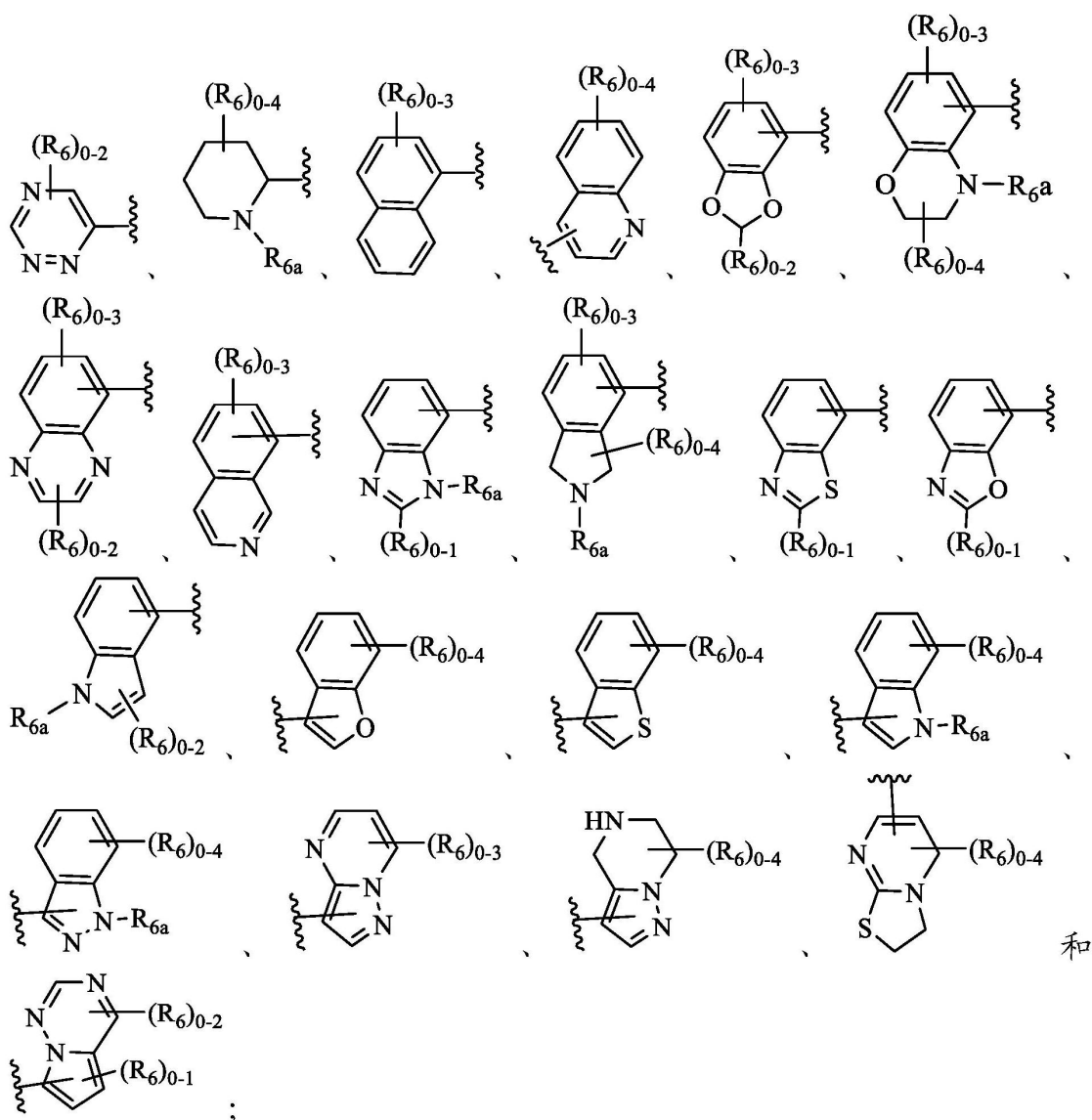
R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br和 NR_aR_a ;

R_2 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH和 NR_aR_a ;

R_3 在每次出现时独立地选自H和-(CH₂)_rOR_b;

R_4 在每次出现时独立地选自H和OC₁₋₄烷基;





R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_7R_7$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

R_{6a} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

R_7 在每次出现时独立地选自H和取代有0-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基;

R_d 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基和 $-(CH_2)_r$ -芳基;

R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有 $-NR_gR_g$ 的 C_{1-5} 烷基;

R_g 在每次出现时独立地选自 C_{1-5} 烷基;

p 为2的整数;和

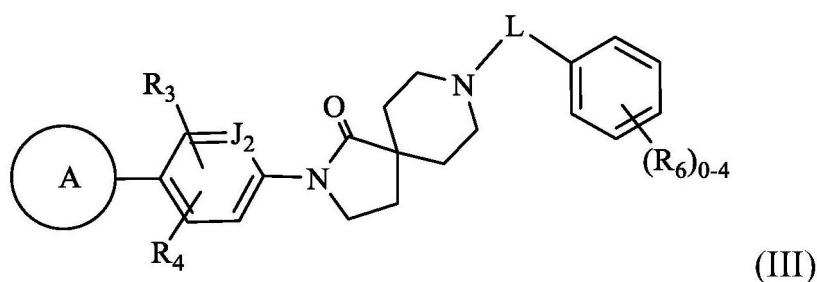
r 为0、1或2的整数;

除非另有定义,否则术语“芳基”是指苯基或萘基;

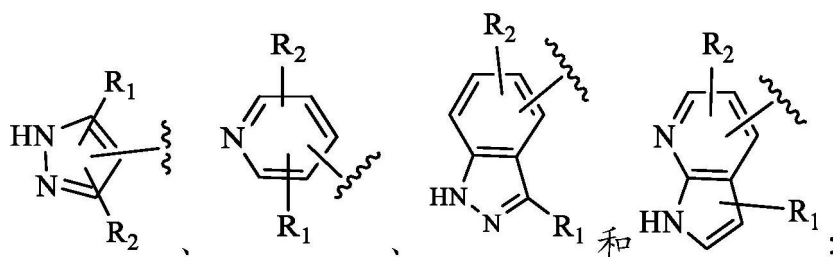
术语“杂环基”或“杂环”是指稳定的3元、4元、5元、6元或7元单环或双环杂环,其为饱和或部分不饱和的,并且包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子;

术语“杂芳基”选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、1,2,4-噻二唑基和异噻唑基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(III):



或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中环A选自



J_2 选自N、 CR_3 和 CR_4 ;

L 选自 $-C(O)-$ 和 $-S(O)_p-$;

R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br和 NR_aR_a ;

R_2 为H;

R_3 在每次出现时独立地选自H和 $-(CH_2)_rOR_b$;

R_4 在每次出现时独立地选自H和 OC_{1-4} 烷基;

R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_7R_7$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

R_7 在每次出现时独立地选自H和取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

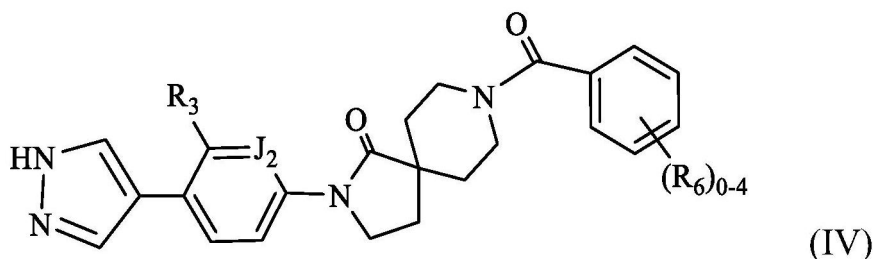
R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基;

R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $-(CH_2)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ 杂环基和 $-(CH_2)_r$ 芳基;

R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有 NR_gR_g 的 C_{1-5} 烷基;和

R_g 在每次出现时独立地选自 C_{1-5} 烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其具有式(IV):



或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中 J_2 选自N和CH;

R_3 选自H和 $-OC_{1-3}$ 烷基;

R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_7R_7$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ 杂环基、 $-(CH_2)_r$ 芳基和 $-(CH_2)_r$ 杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

R_7 在每次出现时独立地选自H和取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ 芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ 杂环基;

R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_rC_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ 杂环基;

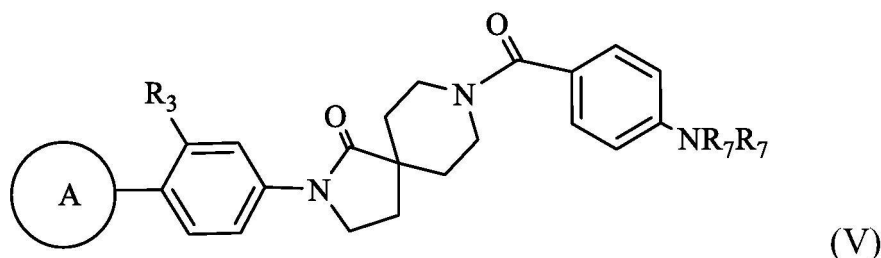
R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 OR_f 、 $-(CH_2)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ 杂环基和 $-(CH_2)_r$ 芳基;

R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有 NR_gR_g 的 C_{1-5} 烷基;

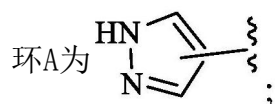
R_g 在每次出现时独立地选自 C_{1-5} 烷基;和

r 为0或1的整数。

4. 根据权利要求2所述的化合物,其具有式(V):

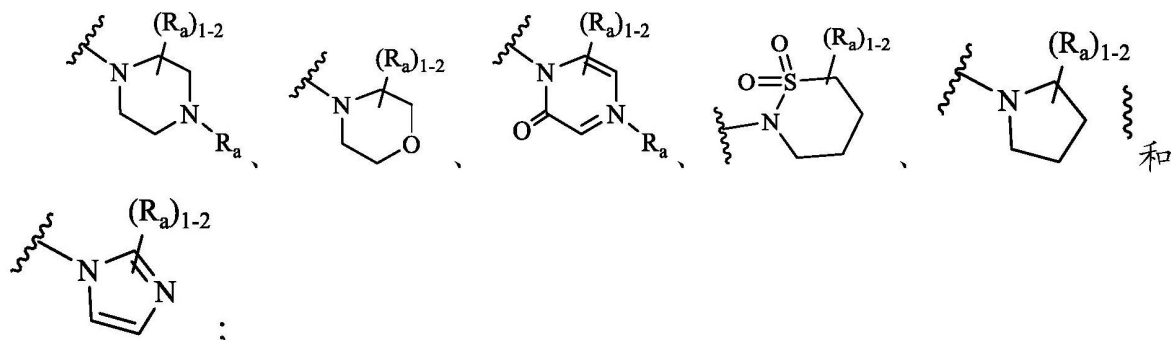


或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中



R_3 为-OC₁₋₃烷基;

R_7 在每次出现时独立地选自取代有1-5个 R_a 的C₁₋₆烷基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成选自如下的杂环



R_a 在每次出现时独立地选自H、C(=O)OR_b、取代有0-5个 R_e 的C₁₋₆烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-芳基和取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-杂环基;

R_b 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的C₁₋₆烷基;

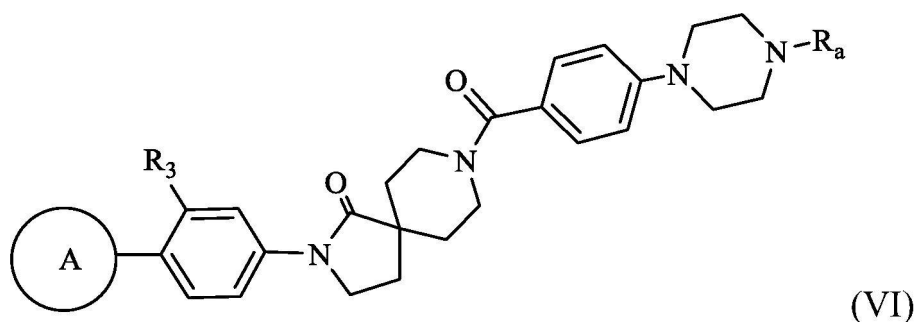
R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、取代有1-4个 R_f 的C₁₋₆烷基、OR_f、NHS(O)_pC₁₋₄烷基、NR_fR_f、-(CH₂)_r-杂环基和-(CH₂)_r-芳基;

R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有NR_gR_g的C₁₋₅烷基;

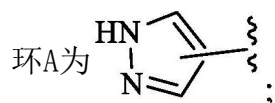
R_g 在每次出现时独立地选自C₁₋₅烷基;和

r 为0、1或2的整数。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其具有式(VI):



或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中



R_3 为-OC₁₋₃烷基;

R_a 选自H、C(=O)OC₁₋₄烷基、取代有0-5个 R_e 的C₁₋₆烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-芳基和取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-杂环基;

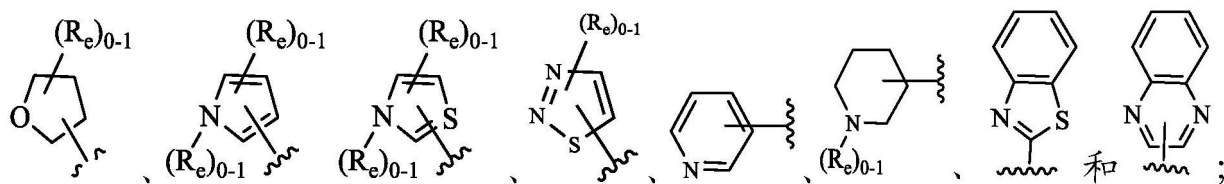
R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、OR_f、NHS(O)_pC₁₋₄烷基、NR_fR_f、-(CH₂)_r-杂环基和-(CH₂)_r-芳基;

R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有NR_gR_g的C₁₋₅烷基;和

R_g 在每次出现时独立地选自C₁₋₅烷基。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中

R_a 选自H、C(=O)OC₁₋₄烷基、取代有0-5个 R_e 的C₁₋₆烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、取代有0-5个 R_e 的-(CH₂)_r-苯基和-(CH₂)_r-杂环基,其中所述杂环基选自

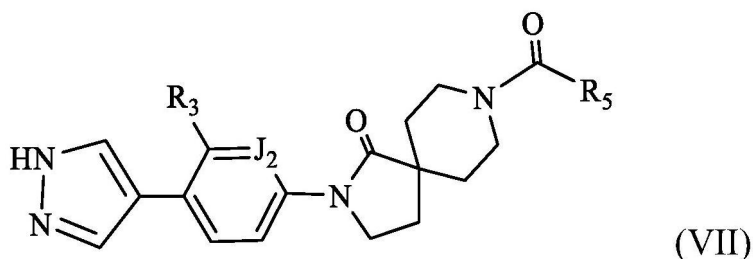


R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、取代有1-4个 R_f 的C₁₋₆烷基、OR_f、NHS(O)_pC₁₋₄烷基、NR_fR_f、-(CH₂)_r-杂环基和-(CH₂)_r-芳基;

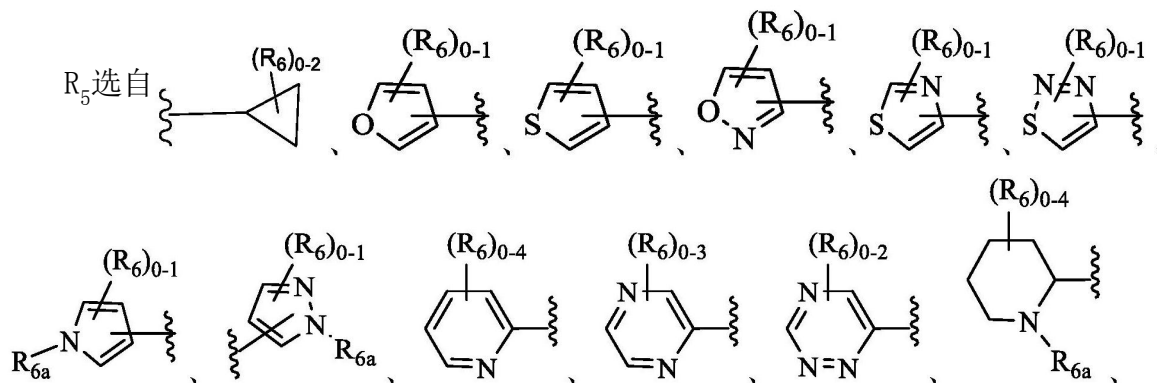
R_f 在每次出现时独立地选自H和任选地取代有NR_gR_g的C₁₋₅烷基;

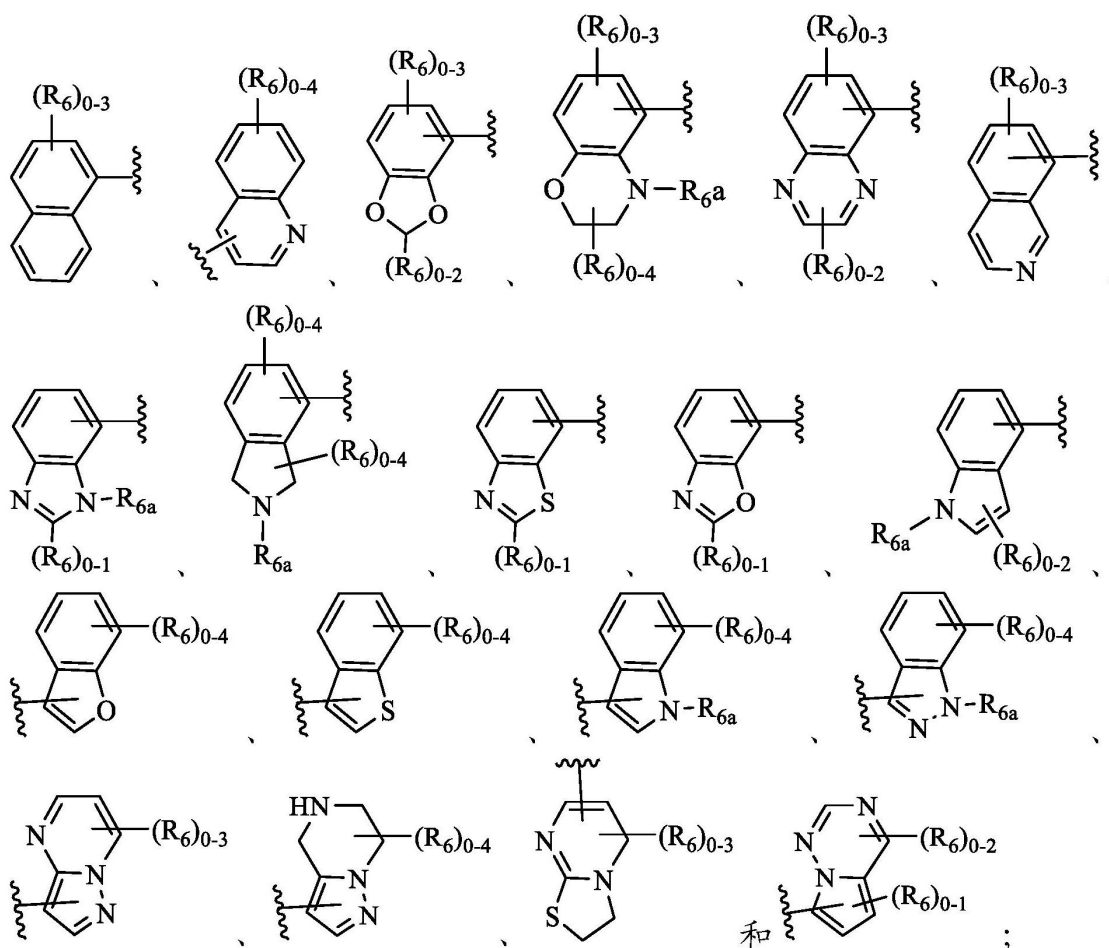
R_g 在每次出现时独立地选自C₁₋₄烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(VII):



或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中

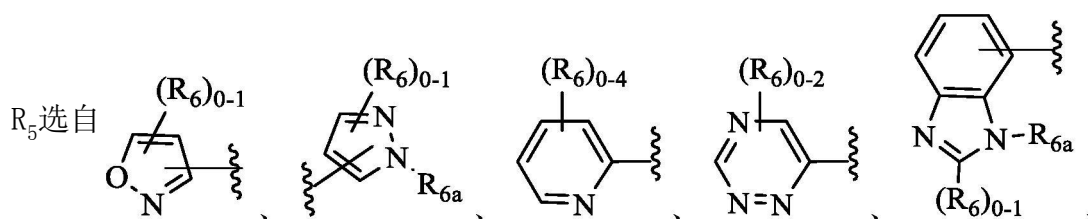


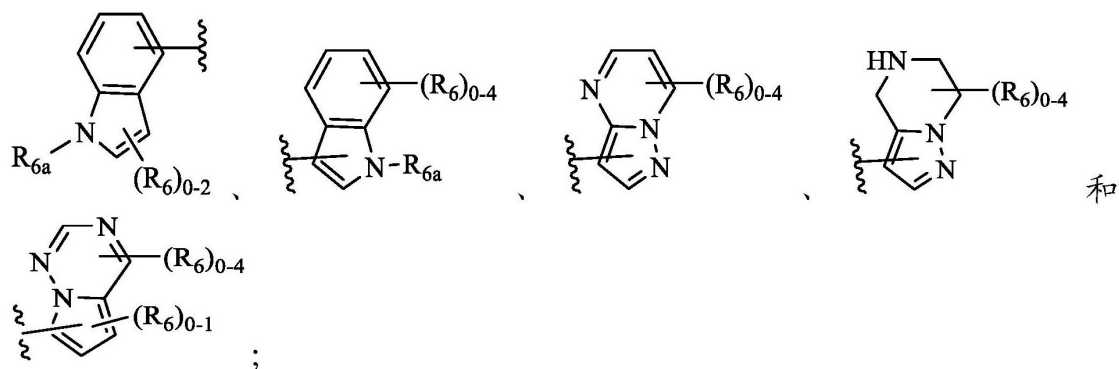


R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_7R_7$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；和

R_{6a} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐，其中

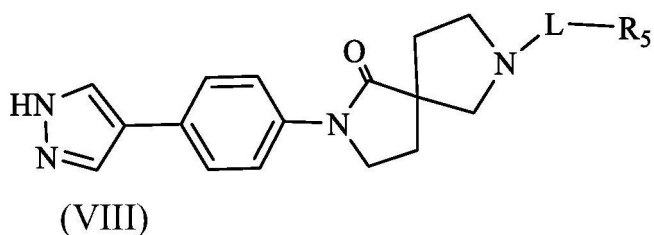




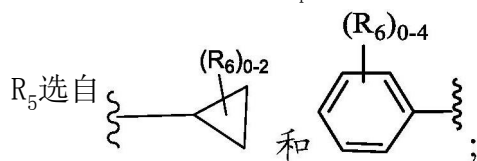
R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、=O、 C_{1-4} 烷基、 OR_b 、 C_{3-6} 环烷基、杂环基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；和

R_{6a} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其具有式(VIII)：



或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐，其中L选自-C(O)-和-S(O)_p-；



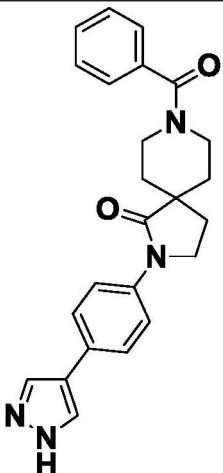
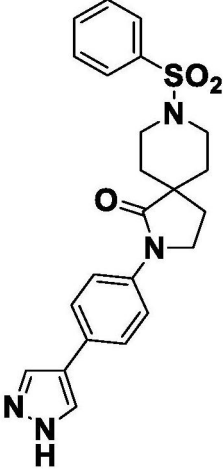
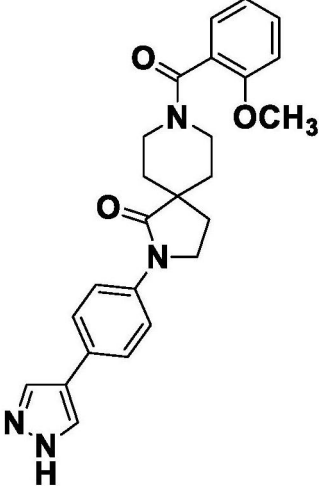
R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br和- OR_b ；

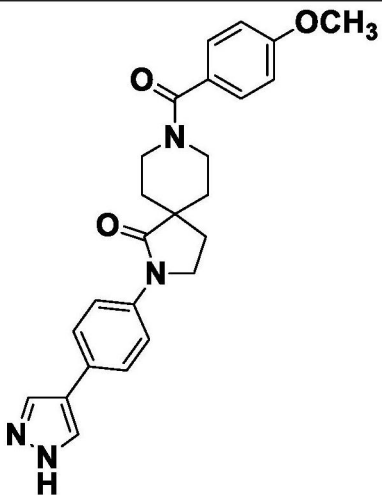
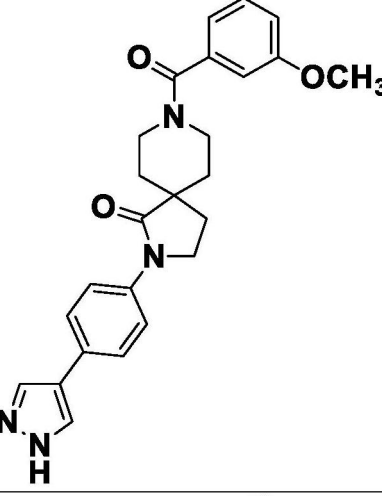
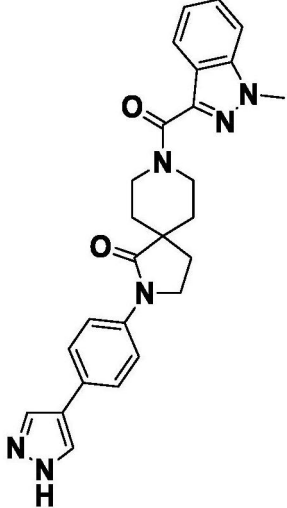
R_b 独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基；

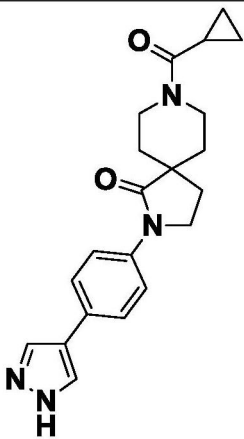
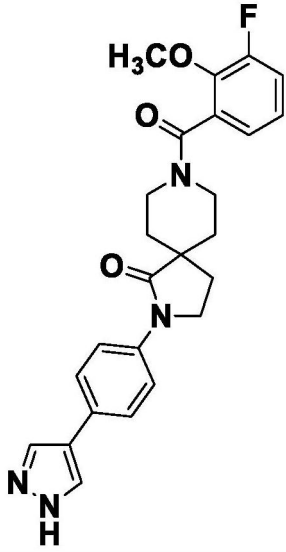
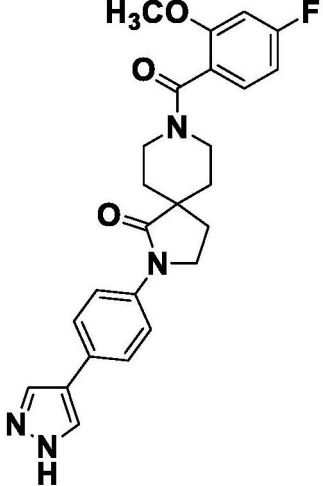
R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl和Br。

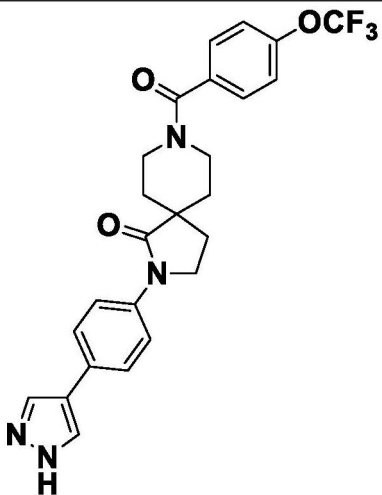
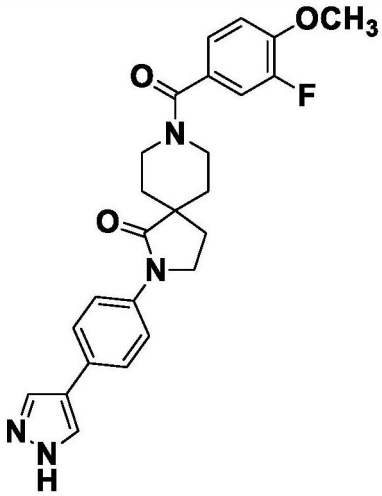
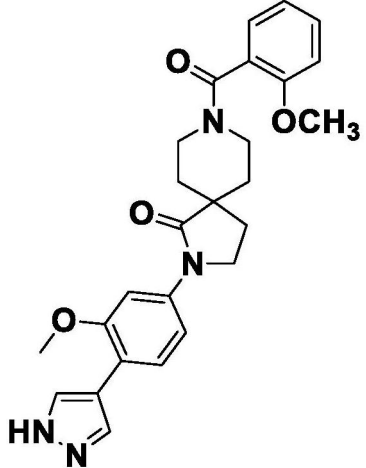
10. 一种化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、药学上可接受的盐，所述化合物选自：

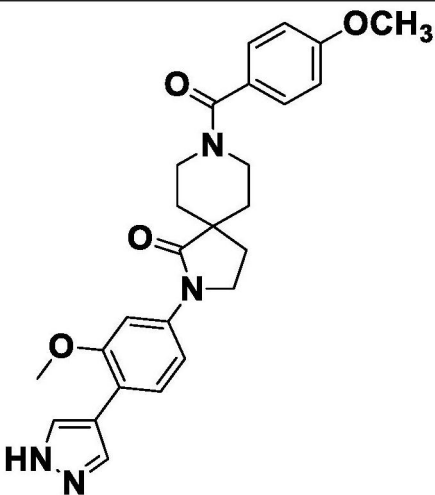
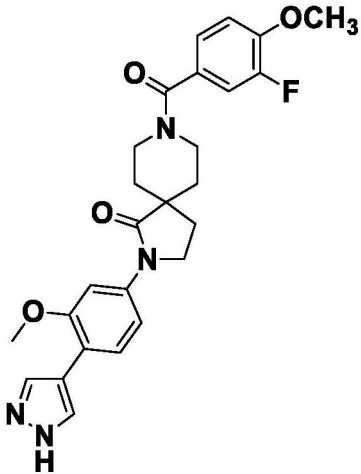
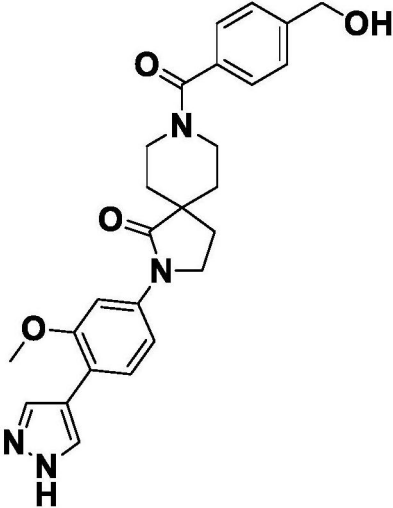
| | |
|--|------|
| | 化学结构 |
|--|------|

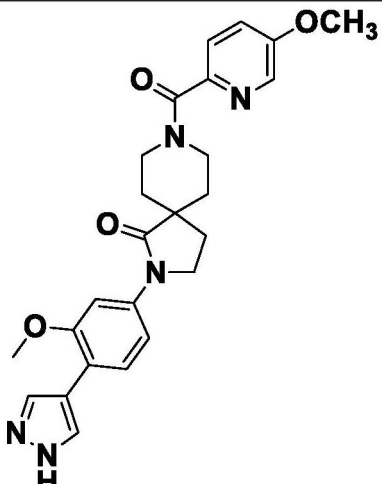
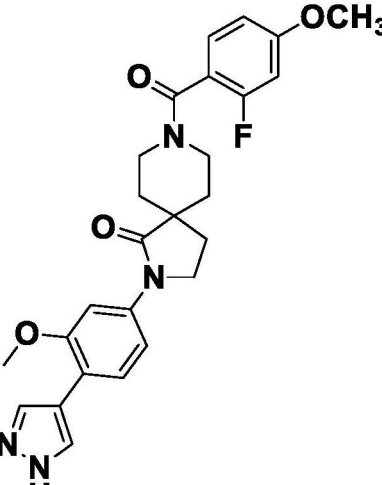
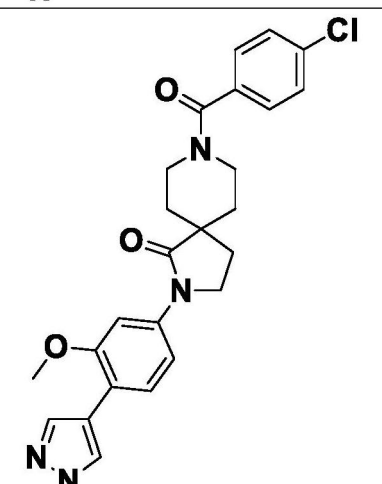
| | |
|---|---|
| 1 |  <chem>O=C(c1ccccc1)N2CC3CC(=O)N(C2Cc4ccc(cc4)c5c[nH]cn5)CC3</chem> |
| 2 |  <chem>O=S(=O)(c1ccccc1)N2CC3CC(=O)N(C2Cc4ccc(cc4)c5c[nH]cn5)CC3</chem> |
| 3 |  <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CC3CC(=O)N(C2Cc4ccc(cc4)c5c[nH]cn5)CC3</chem> |

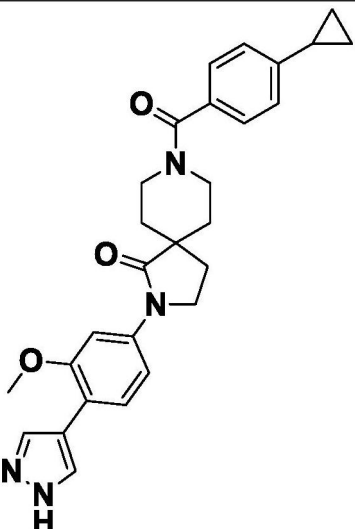
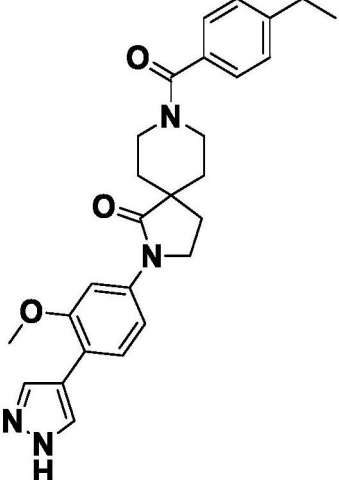
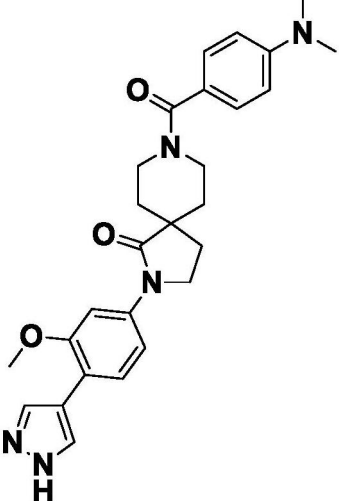
| | |
|---|---|
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |

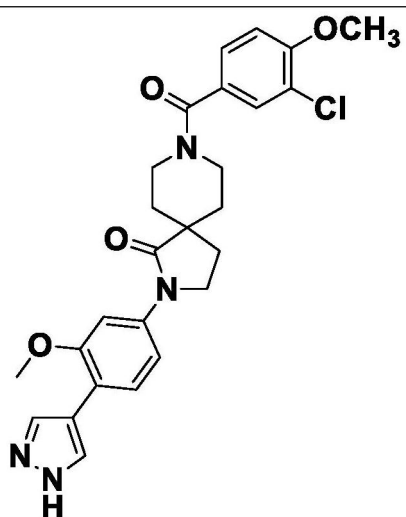
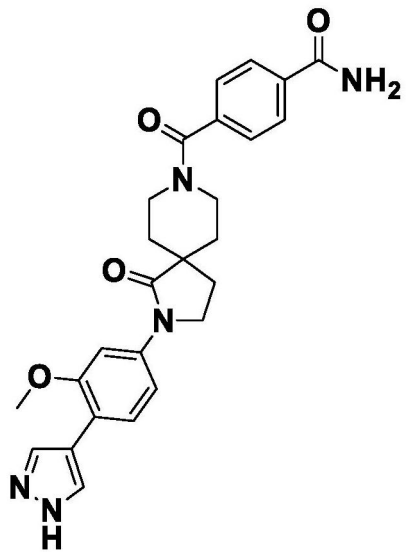
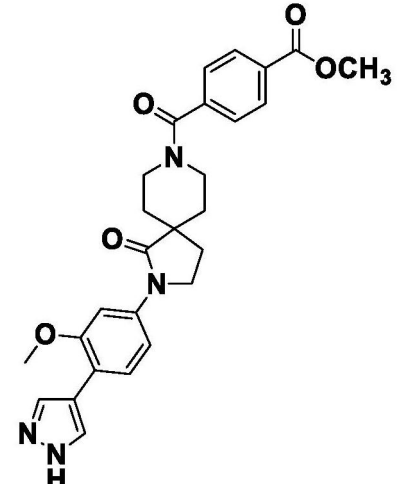
| | |
|---|---|
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |

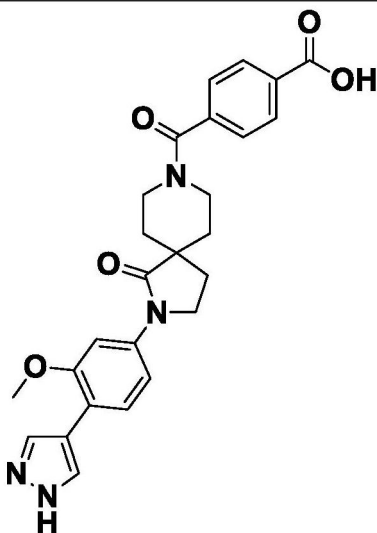
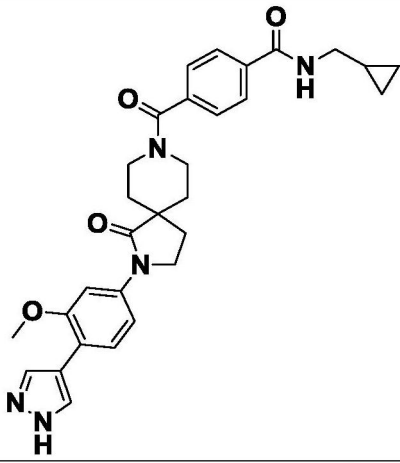
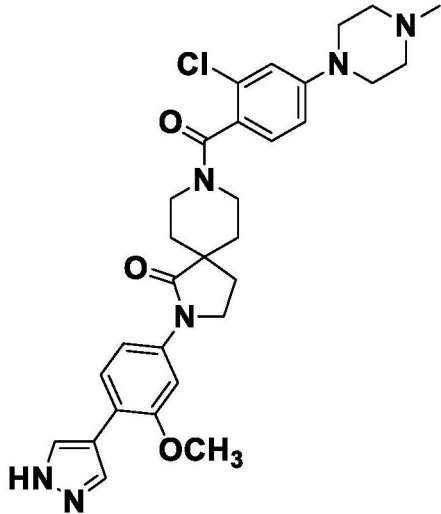
| | |
|----|--|
| 10 |  <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CC3CC4C(=O)N(C4)CC3C2c5ccc(cc5)C6=CN=C[NH]6</chem> |
| 11 |  <chem>COc1ccc(cc1F)C(=O)N2CC3CC4C(=O)N(C4)CC3C2c5ccc(cc5)C6=CN=C[NH]6</chem> |
| 12 |  <chem>COc1ccccc1C(=O)N2CC3CC4C(=O)N(C4)CC3C2c5ccc(cc5)C6=CN=C[NH]6</chem> |

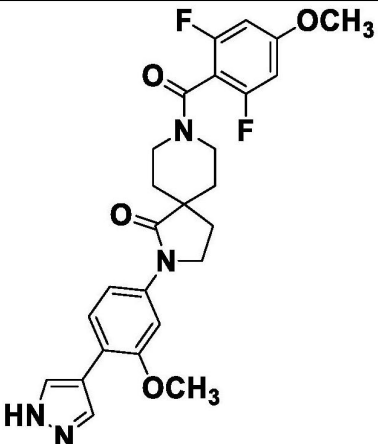
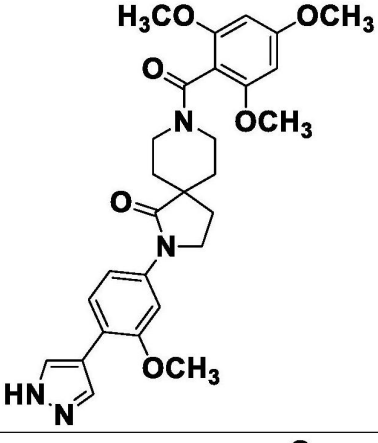
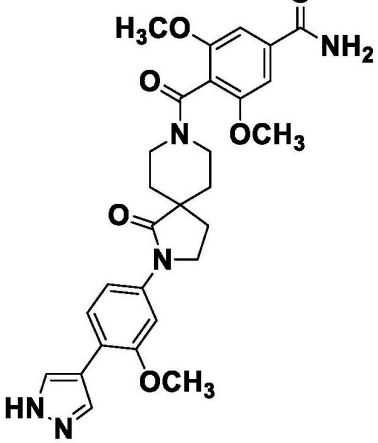
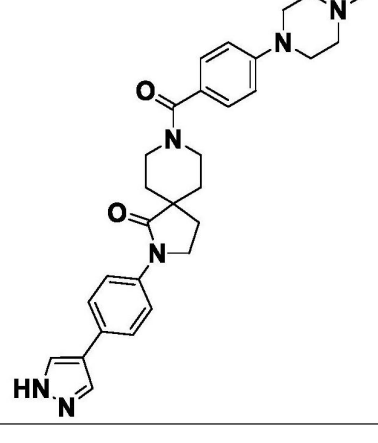
| | |
|----|---|
| 13 |  <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2C(=O)N3CCN(C3)c4ccc(OC)c(c4)c5c[nH]c5</chem> |
| 14 |  <chem>COc1ccc(cc1F)C(=O)N2CCCN2C(=O)N3CCN(C3)c4ccc(OC)c(c4)c5c[nH]c5</chem> |
| 15 |  <chem>OCc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2C(=O)N3CCN(C3)c4ccc(OC)c(c4)c5c[nH]c5</chem> |

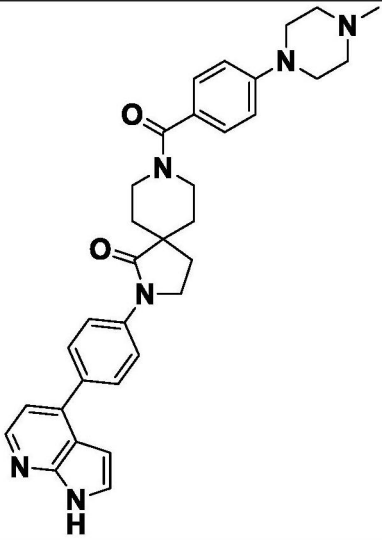
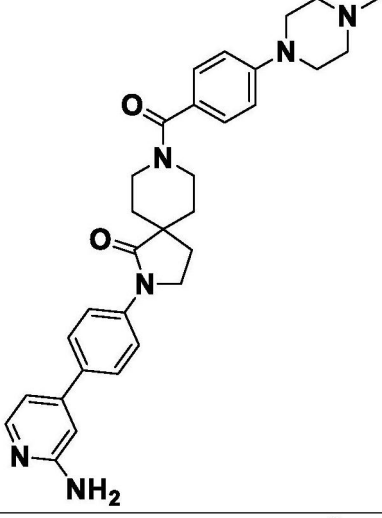
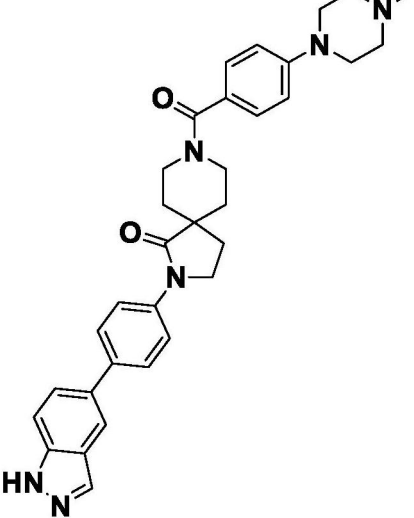
| | |
|----|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

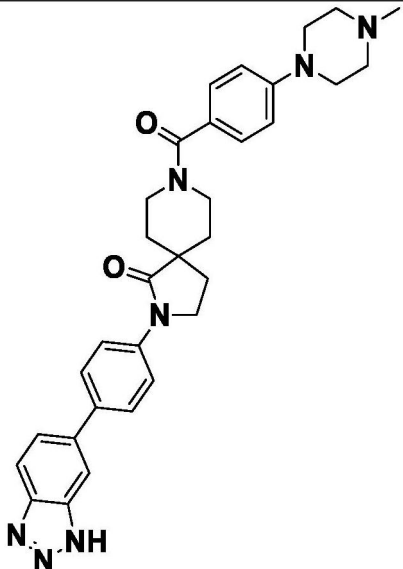
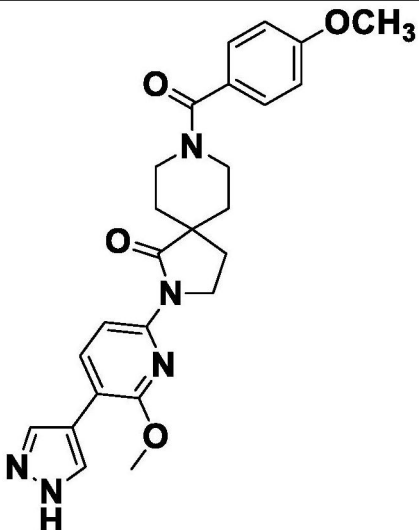
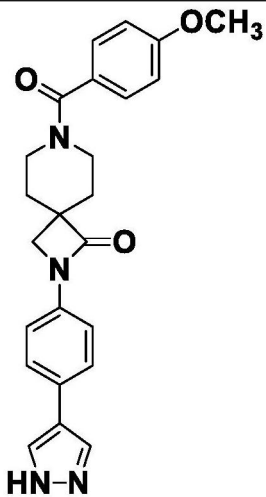
| | |
|----|---|
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |

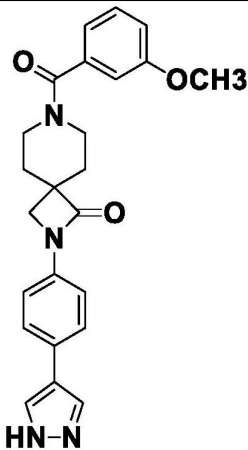
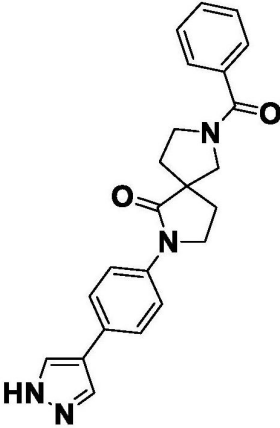
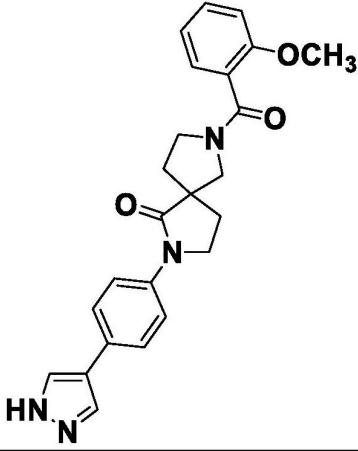
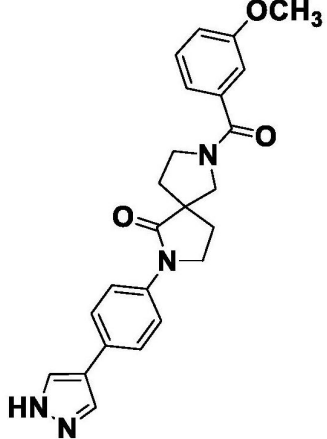
| | |
|----|--|
| 22 |  <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)N3CCN(C3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)Oc5cc[nH]5)C(=O)c6ccc(Cl)cc6</chem> |
| 23 |  <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)N2C(=O)N3CCN(C3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)Oc5cc[nH]5)C(=O)c6ccc(N)cc6</chem> |
| 24 |  <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)N3CCN(C3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)Oc5cc[nH]5)C(=O)C(=O)c6ccc(OC)cc6</chem> |

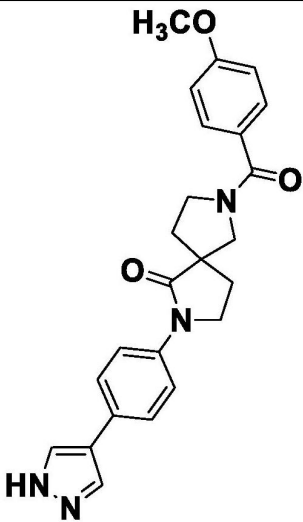
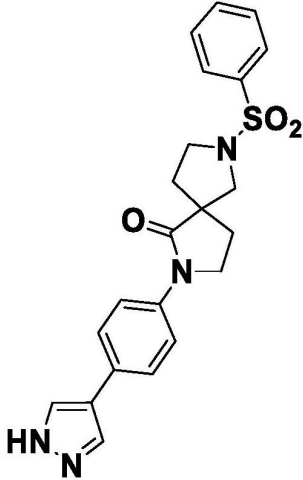
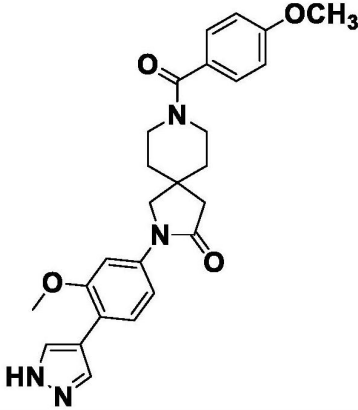
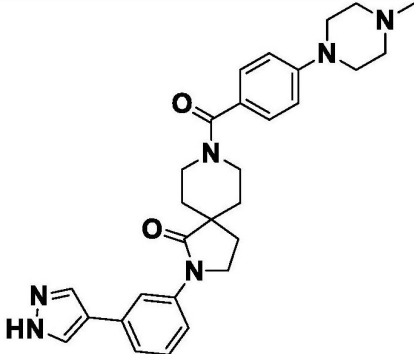
| | |
|----|---|
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |

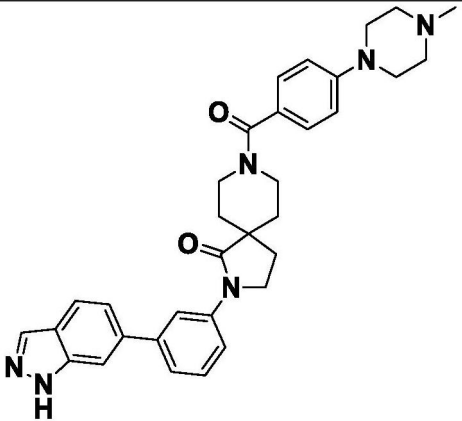
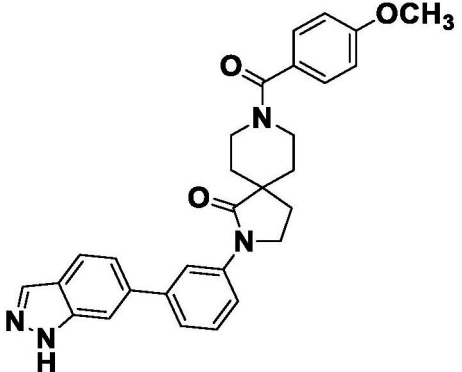
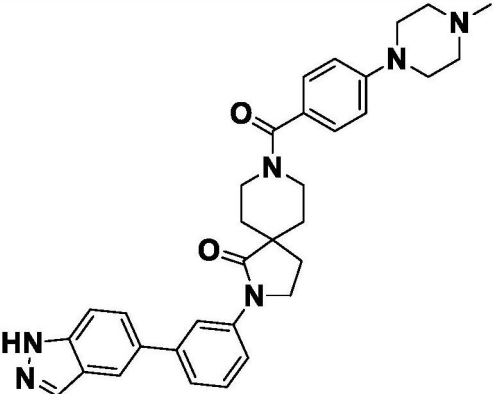
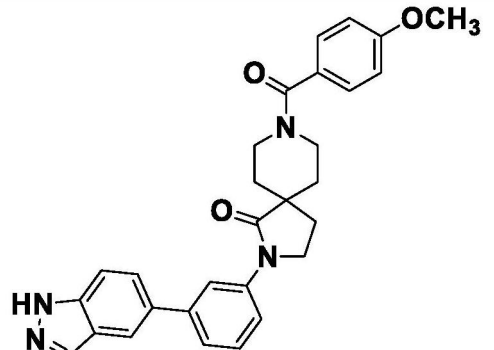
| | |
|----|---|
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |

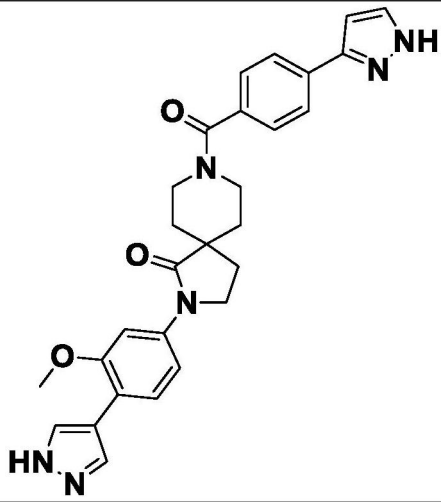
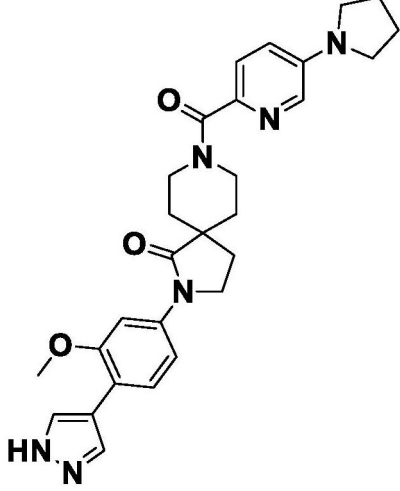
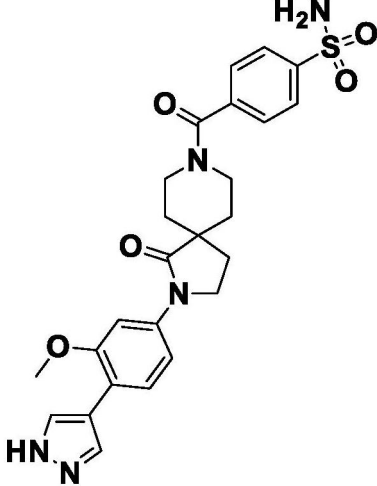
| | |
|----|---|
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |

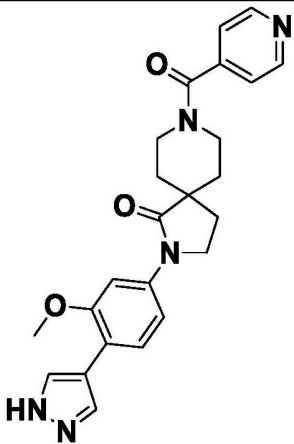
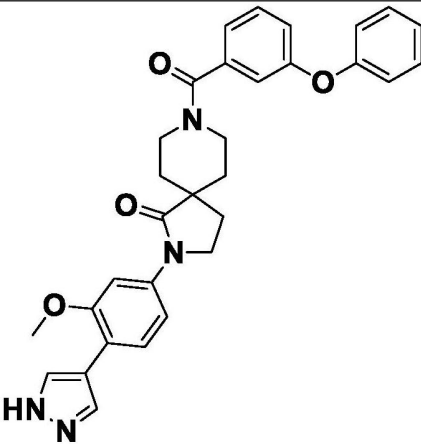
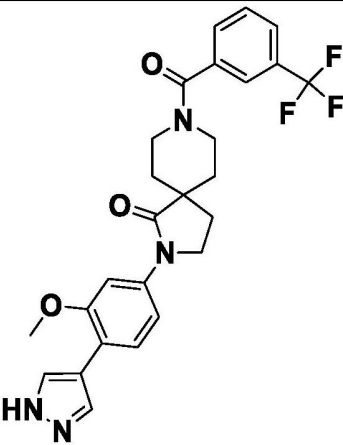
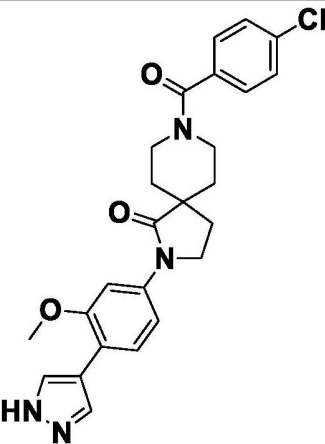
| | |
|----|---|
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |

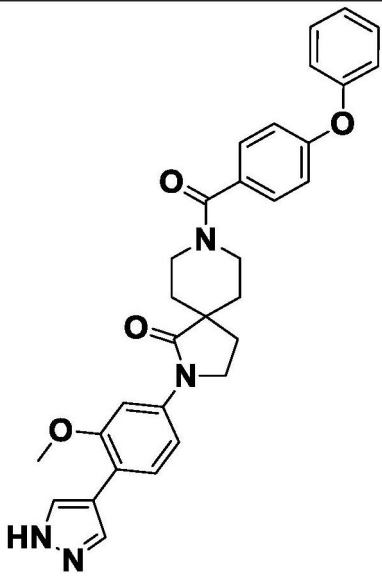
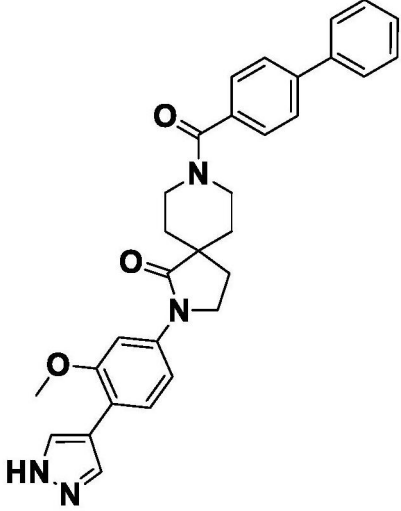
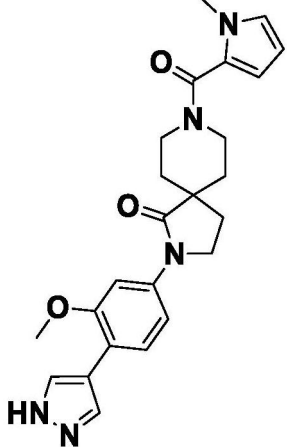
| | |
|----|---|
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 44 |  |

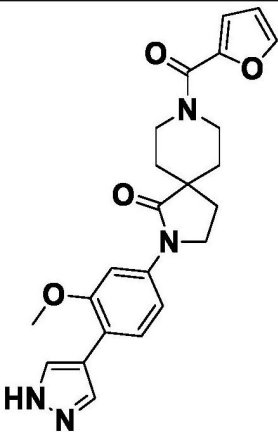
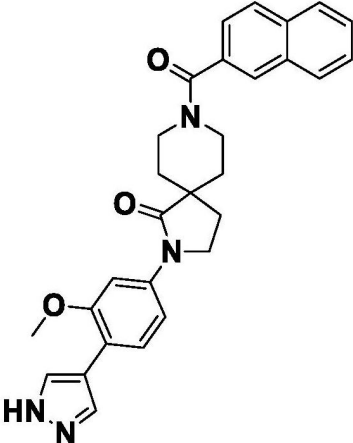
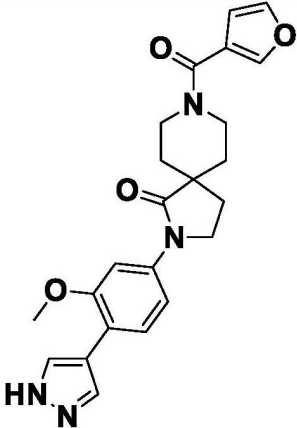
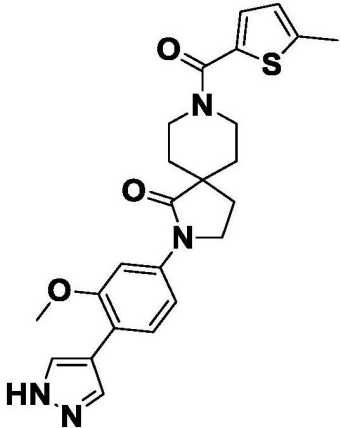
| | |
|----|---|
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |

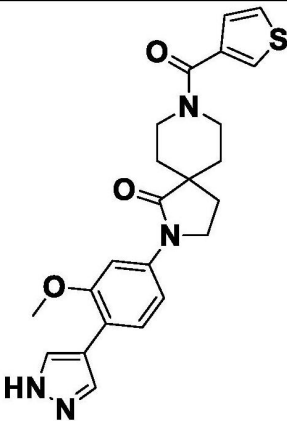
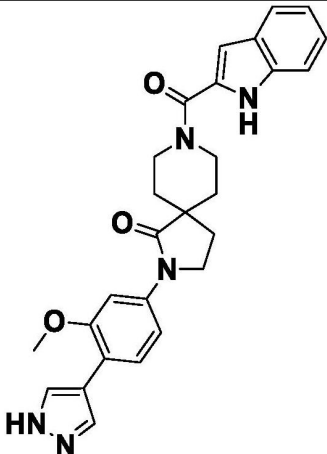
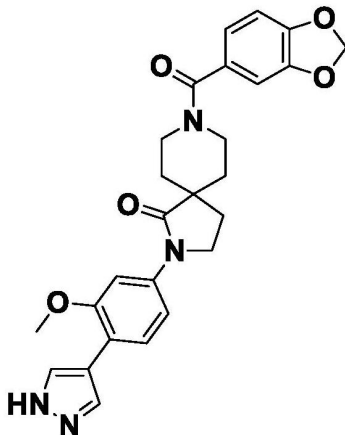
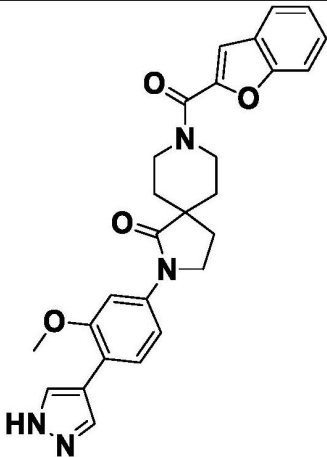
| | |
|----|---|
| 49 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |

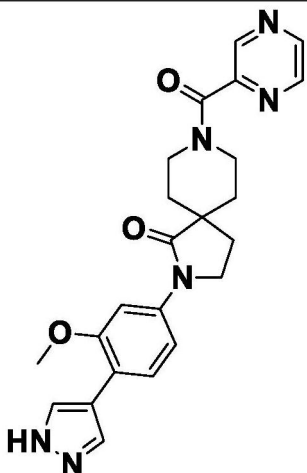
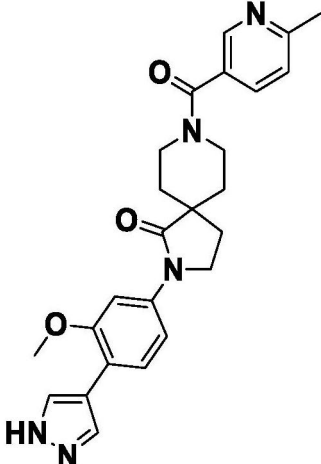
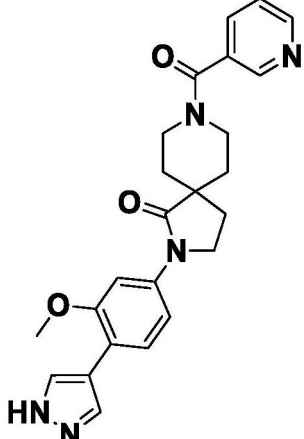
| | |
|----|---|
| 53 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3C(=O)N4C(=O)N(CCC4)C(=O)N5C(=O)C6=CC=C(C=C6)C7=CN=CN7</chem> |
| 54 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3C(=O)N4C(=O)N(CCC4)C(=O)N5C(=O)C6=CC=NC(=C6)N7C=CC=CC7</chem> |
| 55 |  <chem>NC(=O)N1C(=O)N2C(=O)N(CCC2)C(=O)N3C(=O)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N</chem> |

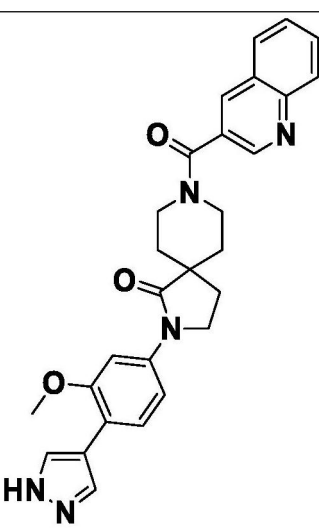
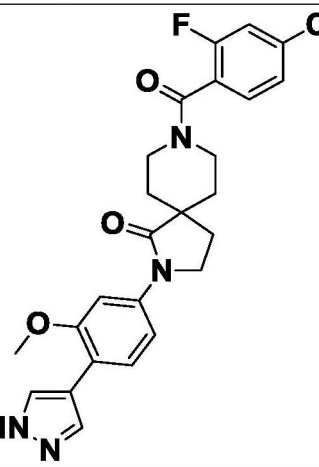
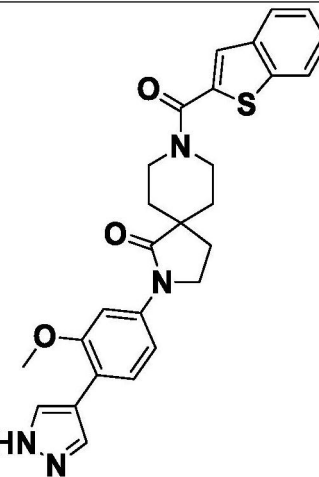
| | |
|----|---|
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |

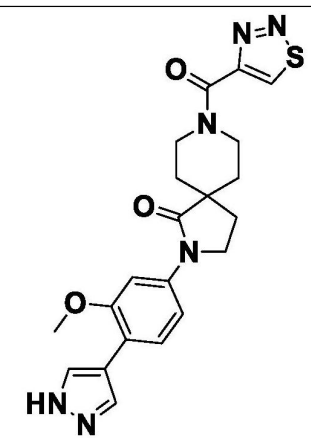
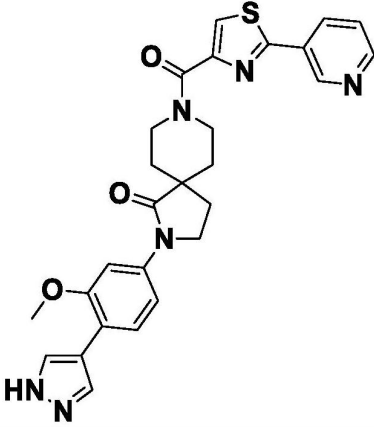
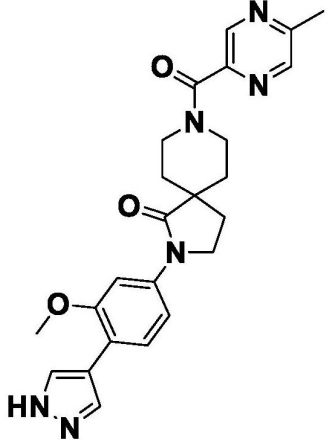
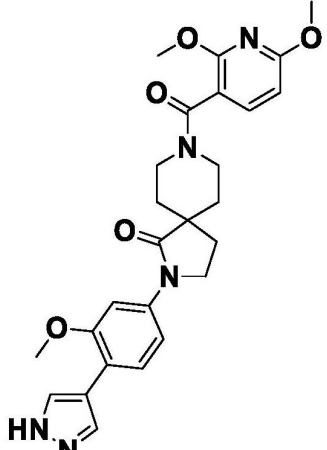
| | |
|----|---|
| 60 |  |
| 61 |  |
| 62 |  |

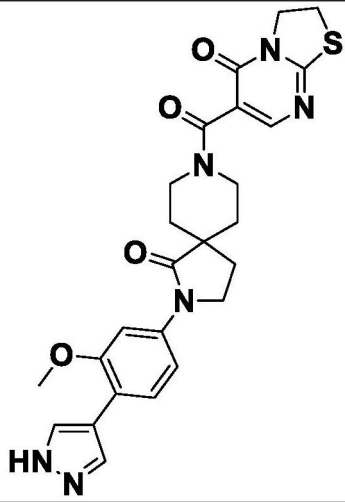
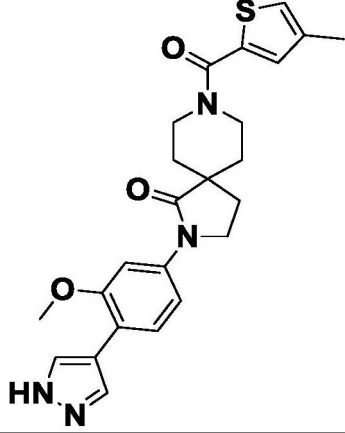
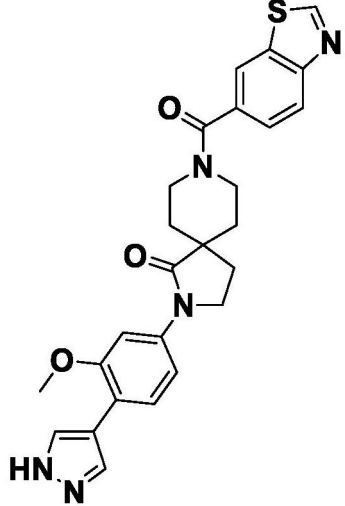
| | |
|----|---|
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |
| 66 |  |

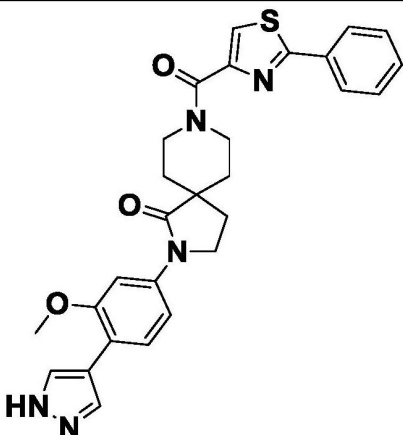
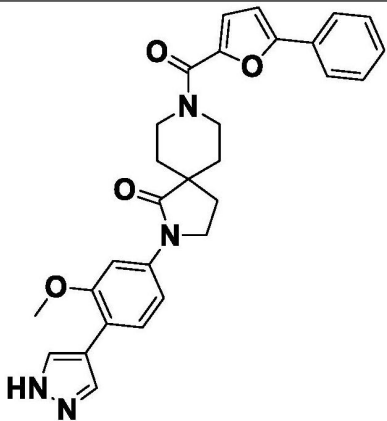
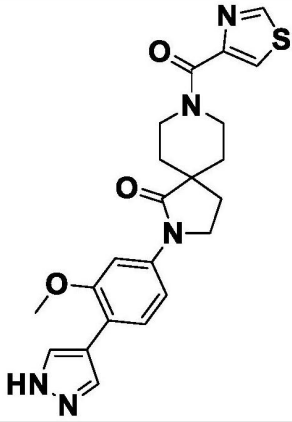
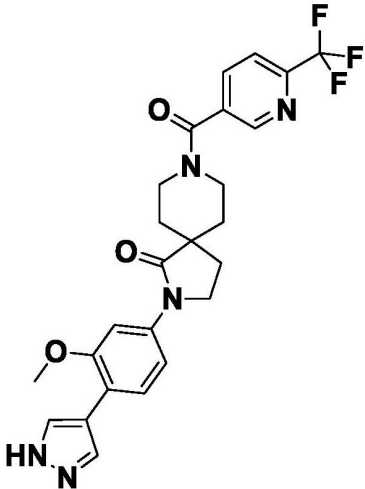
| | |
|----|--|
| 67 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4(CCCN(C4)C(=O)c5ccsc5)C(=O)N3</chem> |
| 68 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4(CCCN(C4)C(=O)c5c[nH]c6ccccc56)C(=O)N3</chem> |
| 69 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4(CCCN(C4)C(=O)c5ccc6occc6c5)C(=O)N3</chem> |
| 70 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4(CCCN(C4)C(=O)c5c6ccccc6oc5)C(=O)N3</chem> |

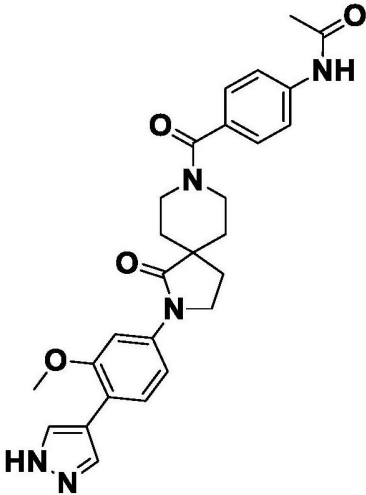
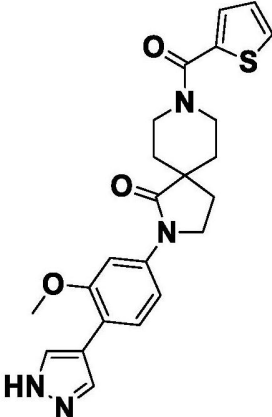
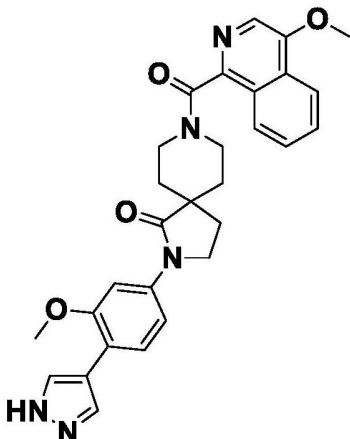
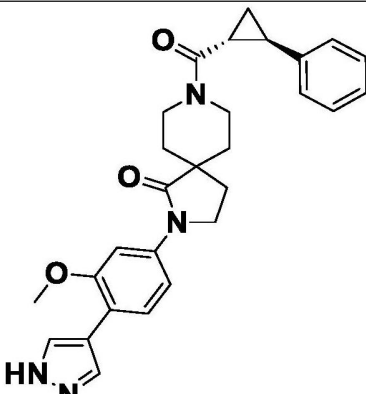
| | |
|----|--|
| 71 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3CCN(C(=O)N4C=NC=N4)CC3</chem> |
| 72 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3CCN(C(=O)N4C=CC(=C4)N)CC3</chem> |
| 73 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3CCN(C(=O)N4C=CC=CC4)CC3</chem> |

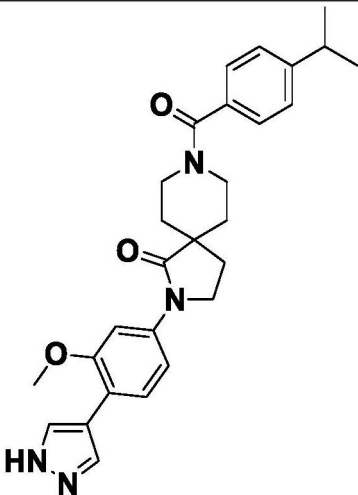
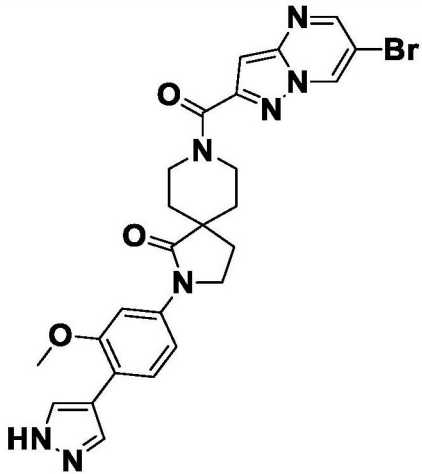
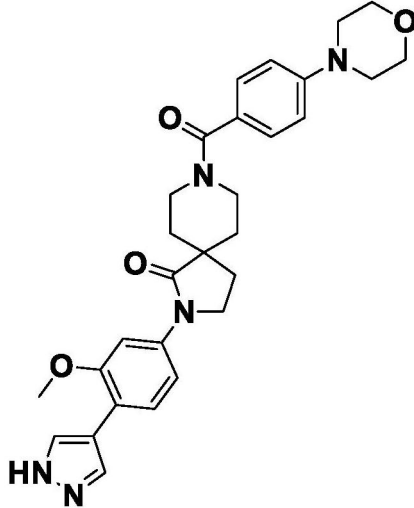
| | |
|----|---|
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |

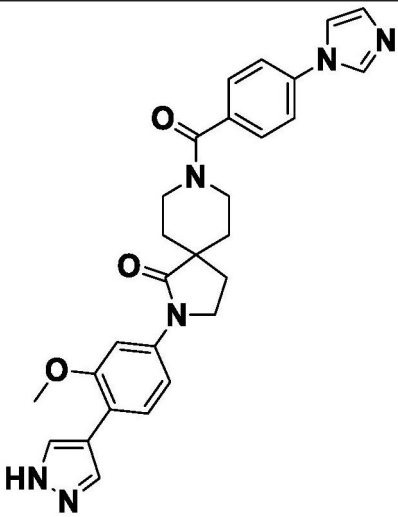
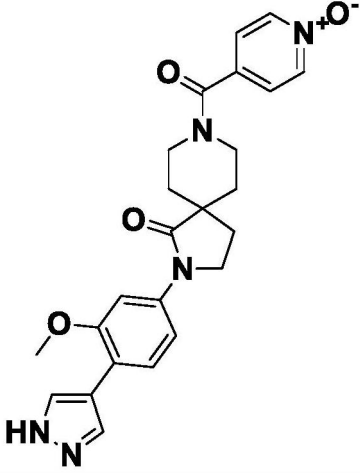
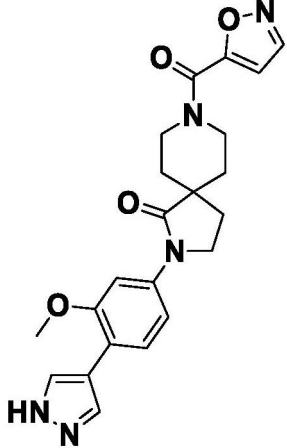
| | |
|----|---|
| 77 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(CC4)C(=O)N3C(=O)C5=CN=NS5</chem> |
| 78 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(CC4)C(=O)N3C(=O)C5=CC=C(NC5=CC6=CC=CC=N6)S6</chem> |
| 79 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(CC4)C(=O)N3C(=O)C5=CN=C(NC5=CC6=CC=CC=N6)N6</chem> |
| 80 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(CC4)C(=O)N3C(=O)C5=CC(OC)=NC(OC)=C5</chem> |

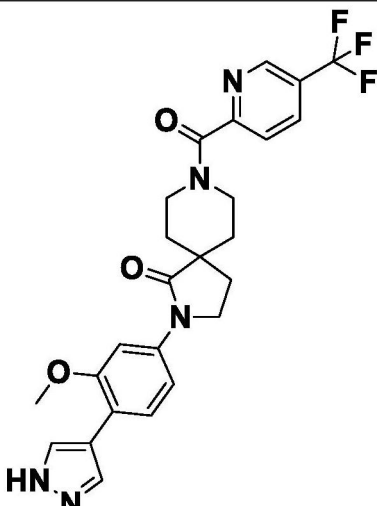
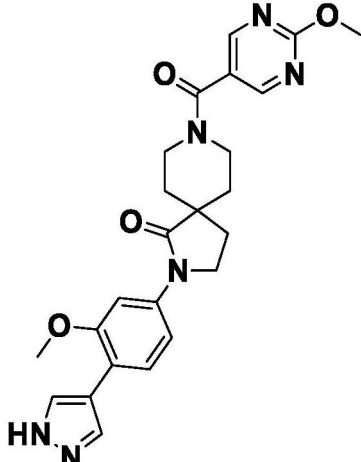
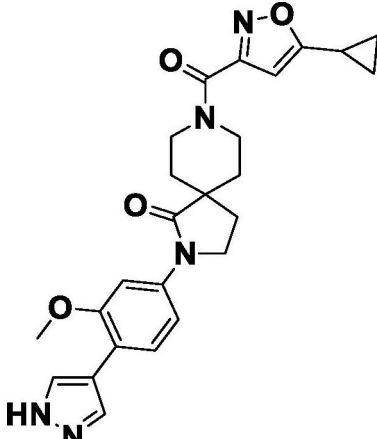
| | |
|----|---|
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |

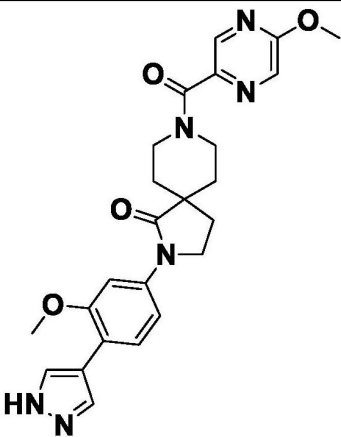
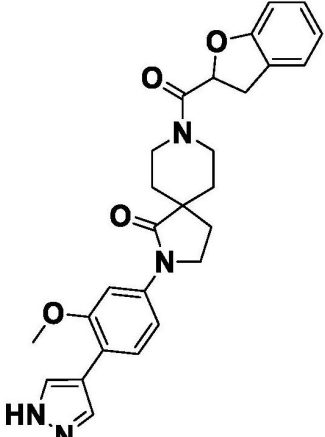
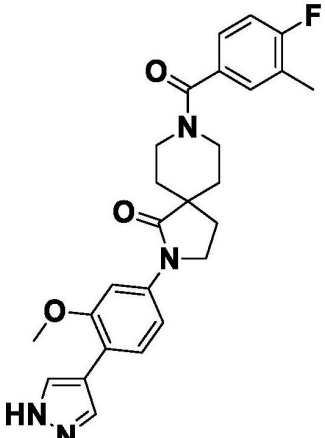
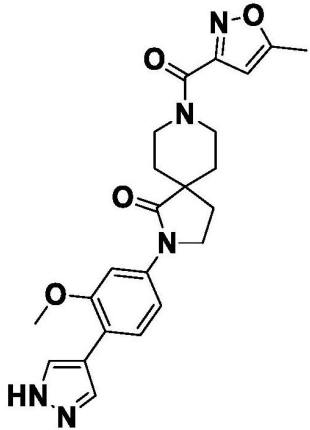
| | |
|----|---|
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |

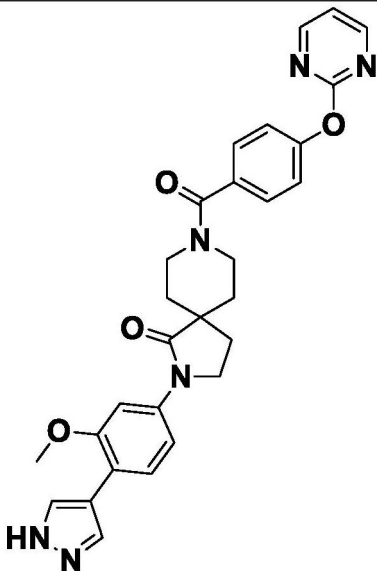
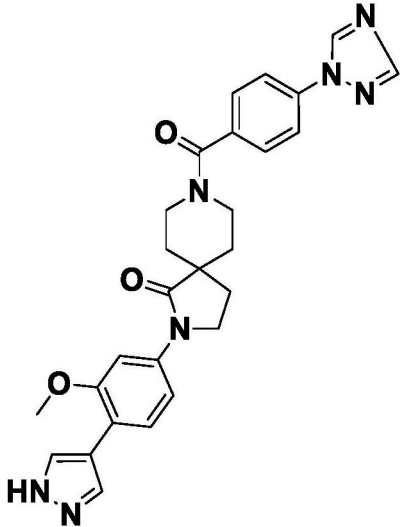
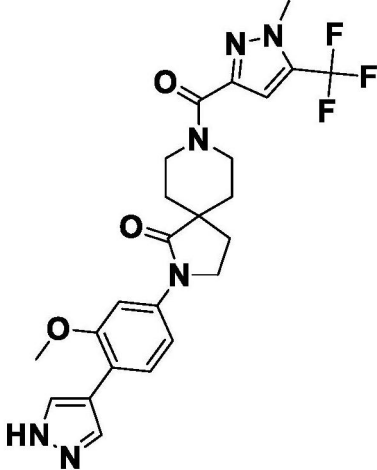
| | |
|----|---|
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |

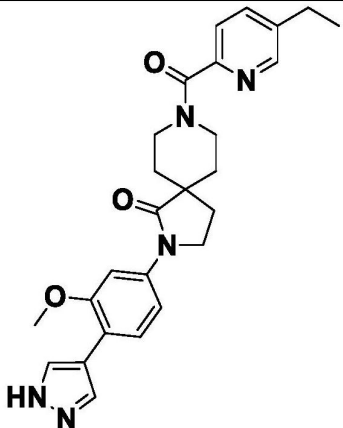
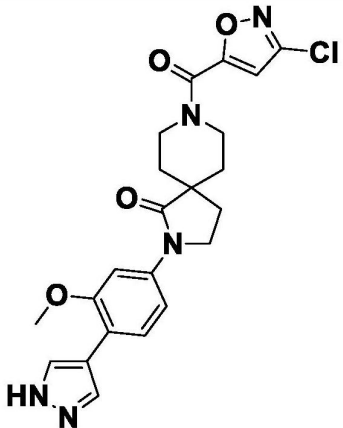
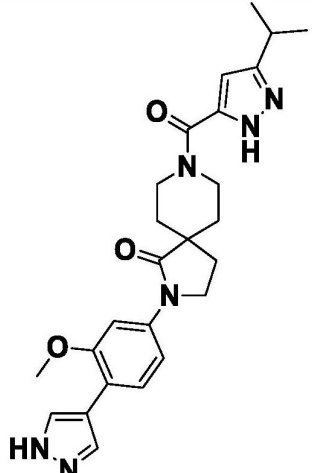
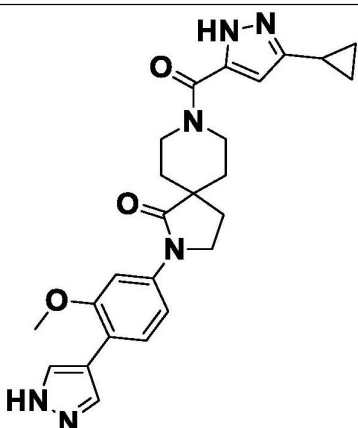
| | |
|----|---|
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |

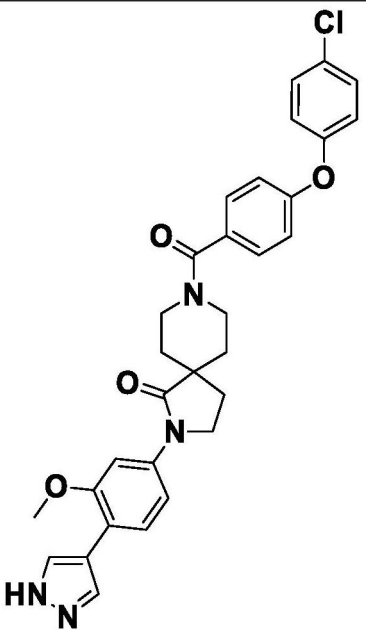
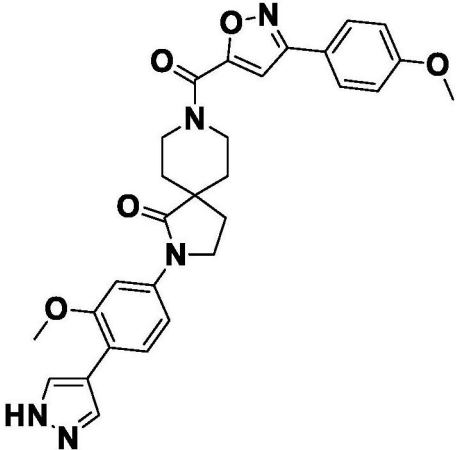
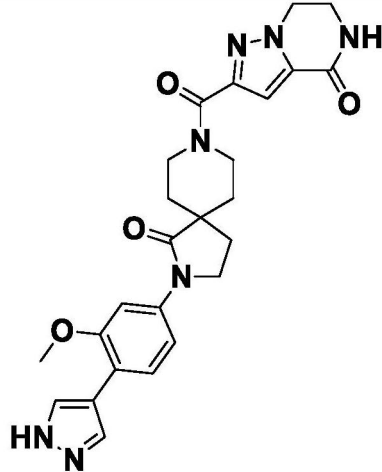
| | |
|----|---|
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |

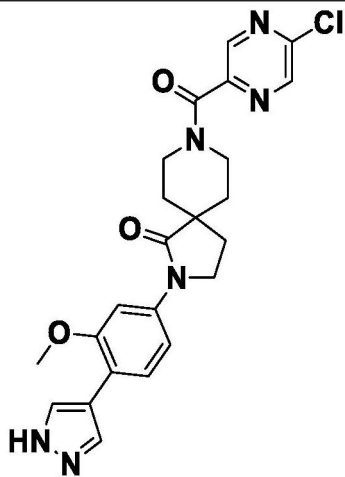
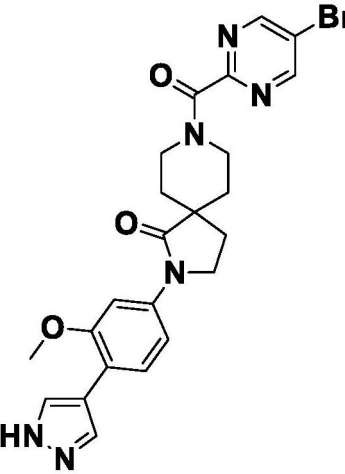
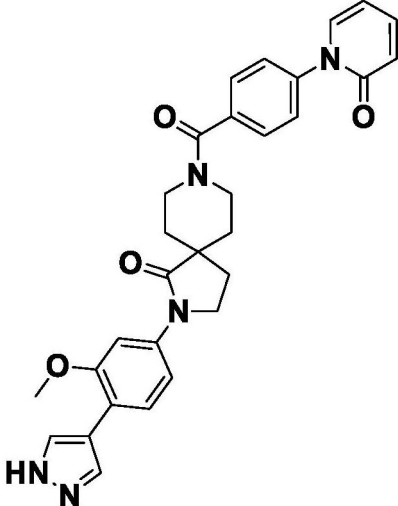
| | |
|-----|---|
| 98 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N3C5=CC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> |
| 99 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N3C5=CC=CC(=C5)OC</chem> |
| 100 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)N3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N3C5=CC=CC(=C5)C6=CC(=C(C=C6)O=N)C7CC7</chem> |

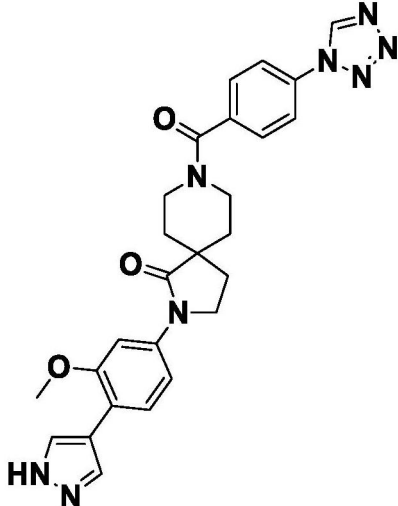
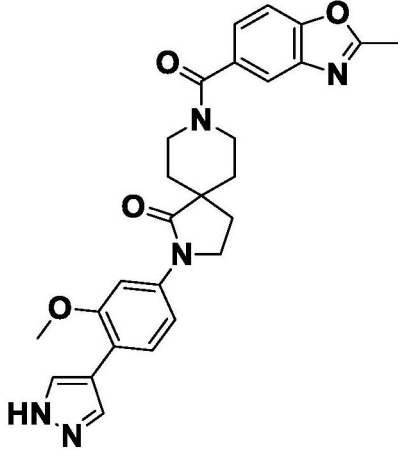
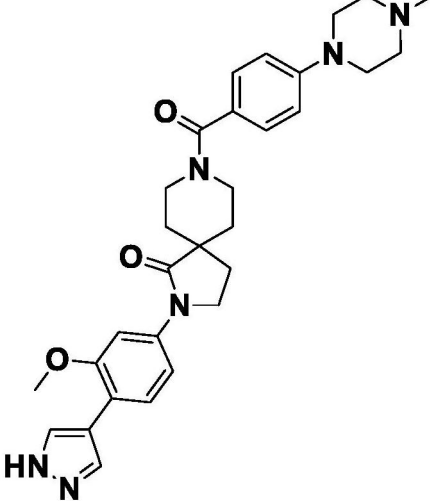
| | |
|-----|---|
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |

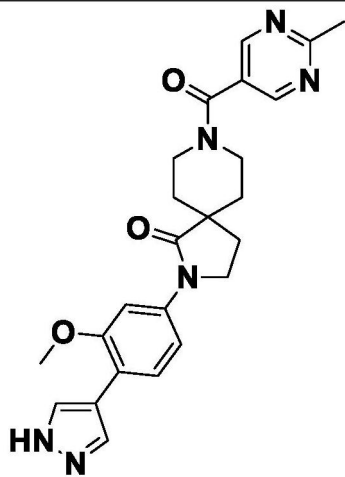
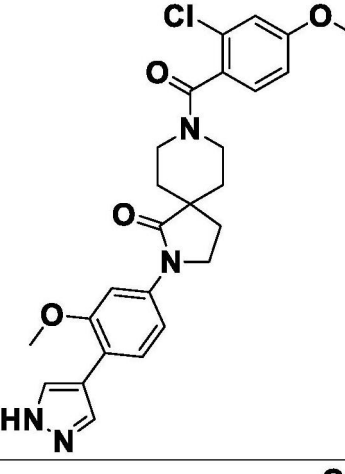
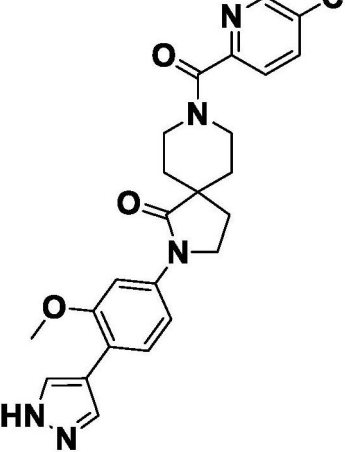
| | |
|-----|---|
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |

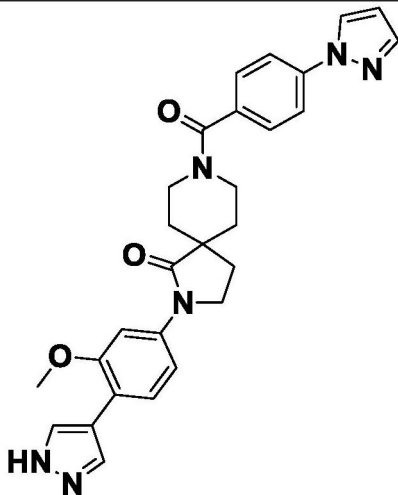
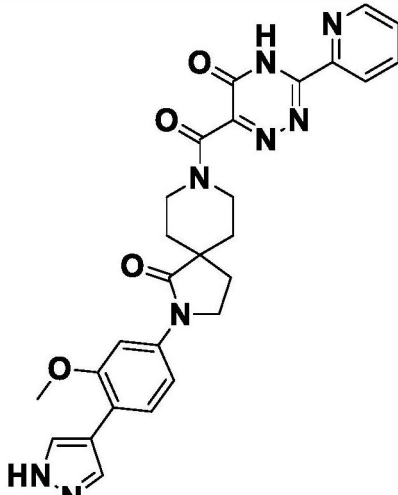
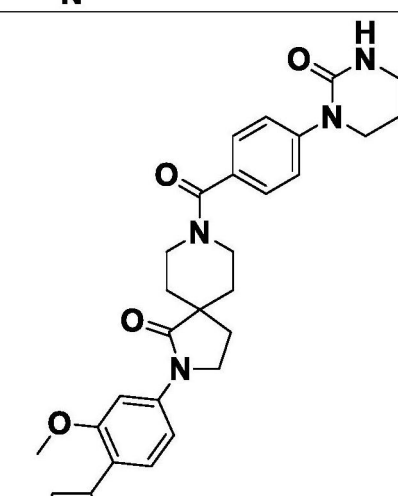
| | |
|-----|---|
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |

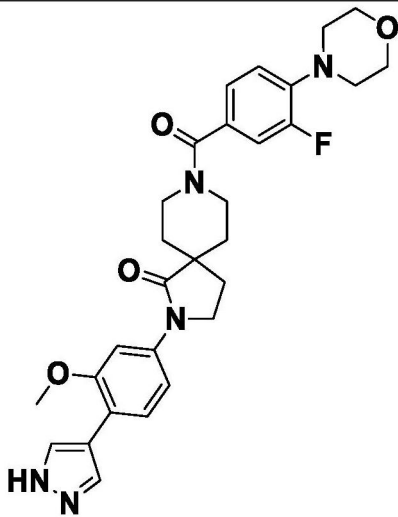
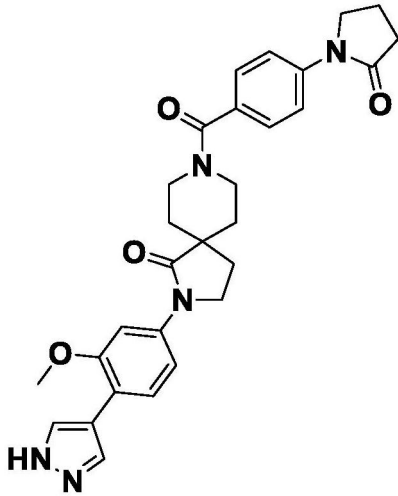
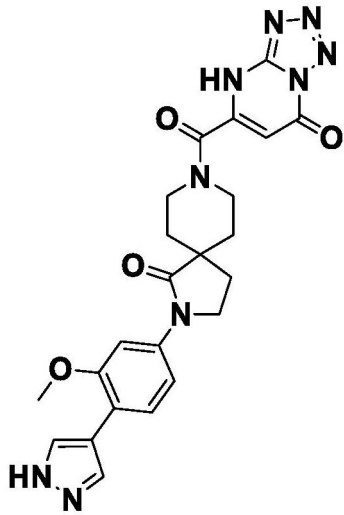
| | |
|-----|---|
| 112 |  |
| 113 |  |
| 114 |  |

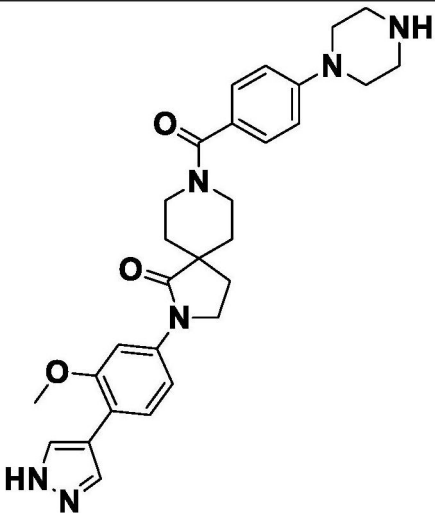
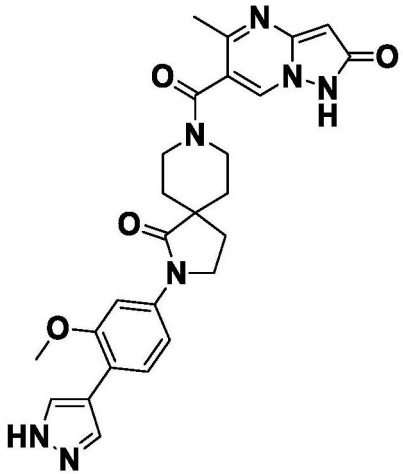
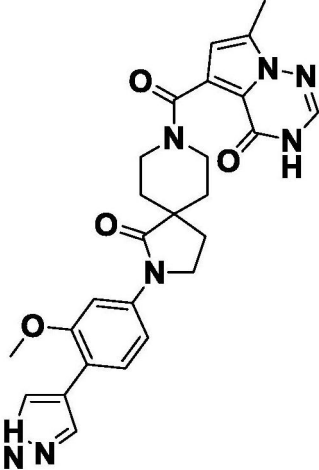
| | |
|-----|---|
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |

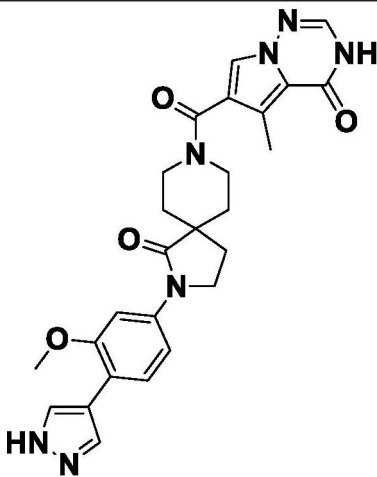
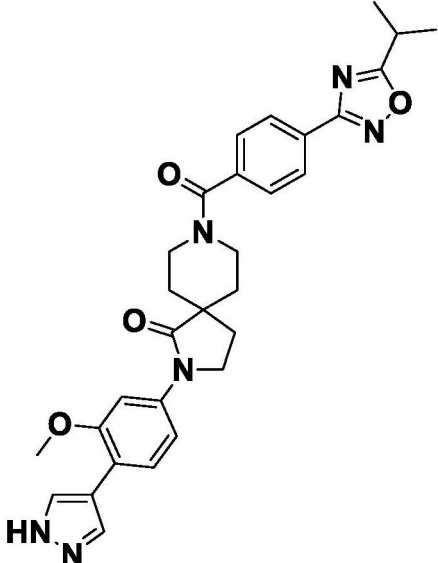
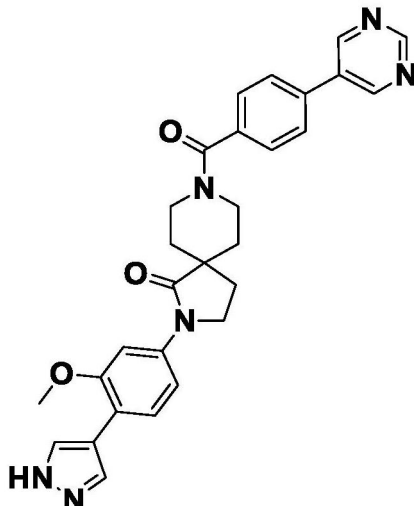
| | |
|-----|---|
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |

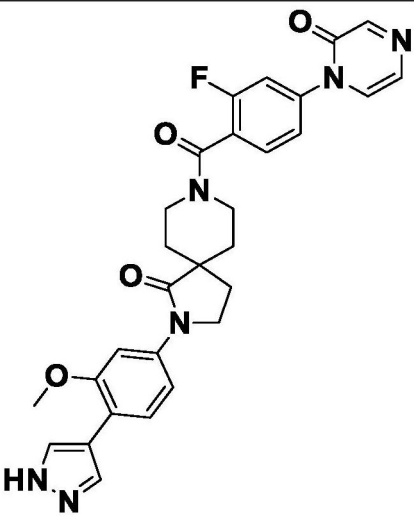
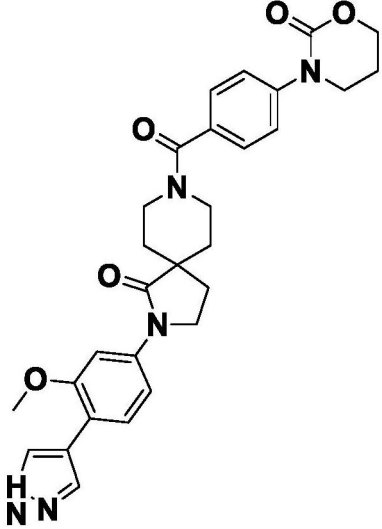
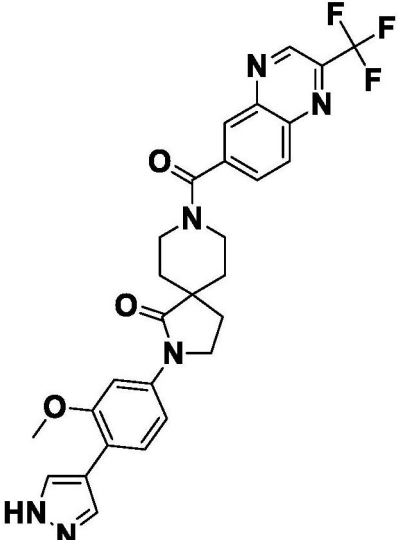
| | |
|-----|---|
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |

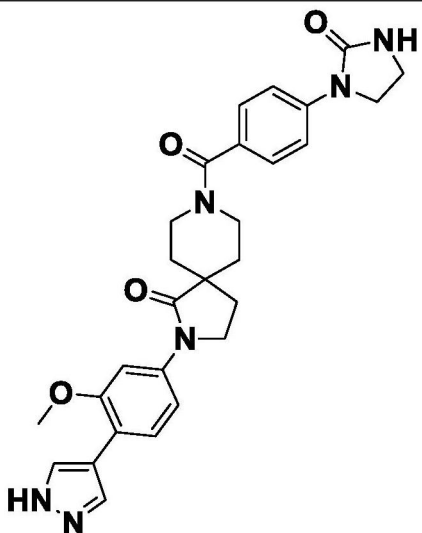
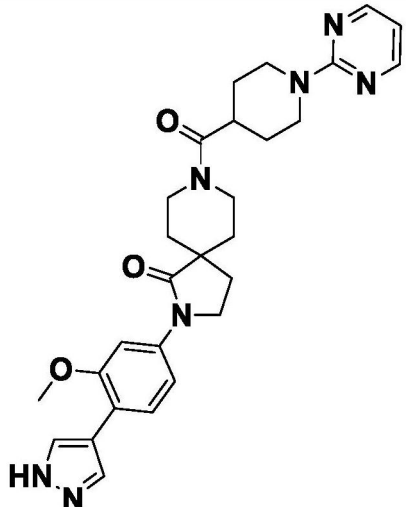
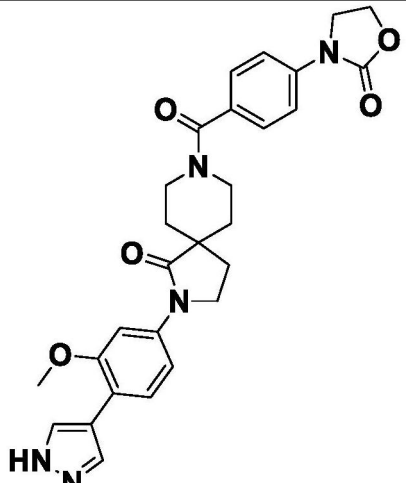
| | |
|-----|---|
| 124 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3=CC(=CC=C3)C4=CC(=CC=C4)N5C=CN=C5</chem> |
| 125 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3=CC(=CC=C3)C4=CC(=CC=C4)N5C=CN=C5</chem> |
| 126 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3=CC(=CC=C3)C4=CC(=CC=C4)N5C=CN=C5</chem> |

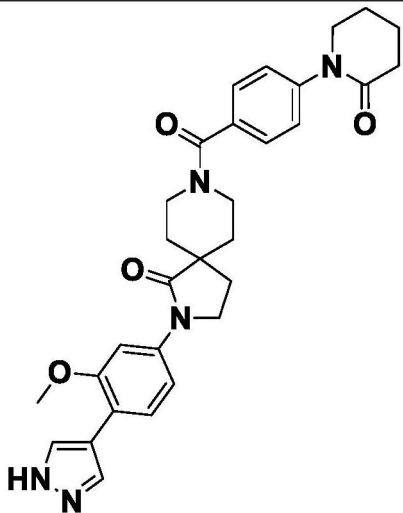
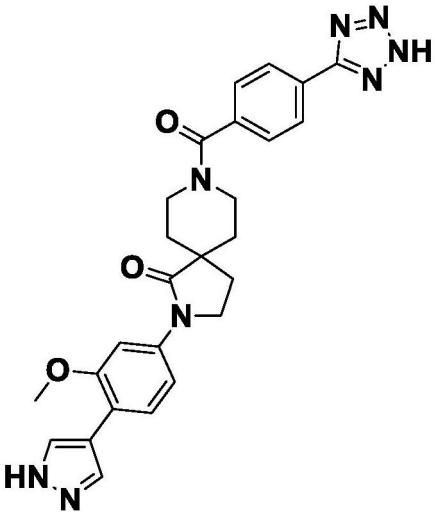
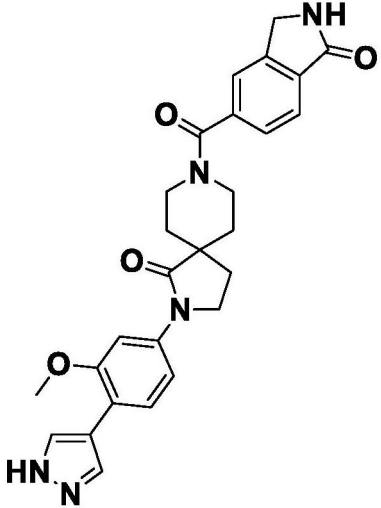
| | |
|-----|---|
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

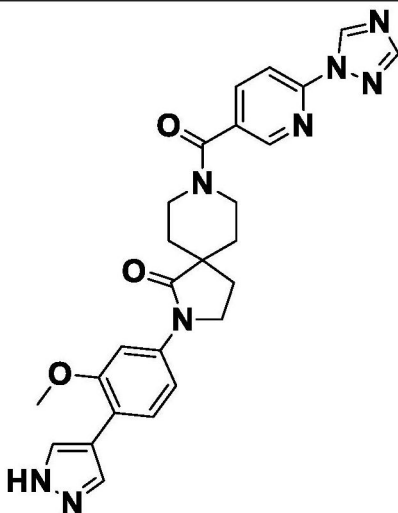
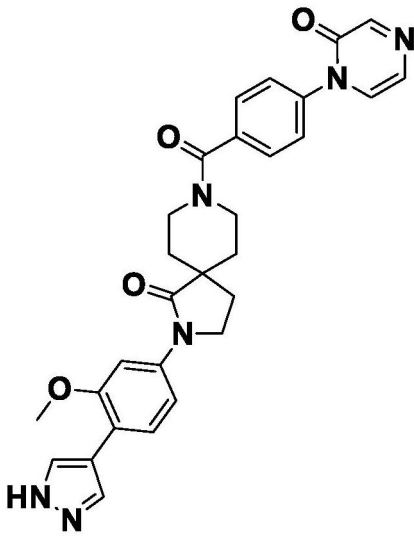
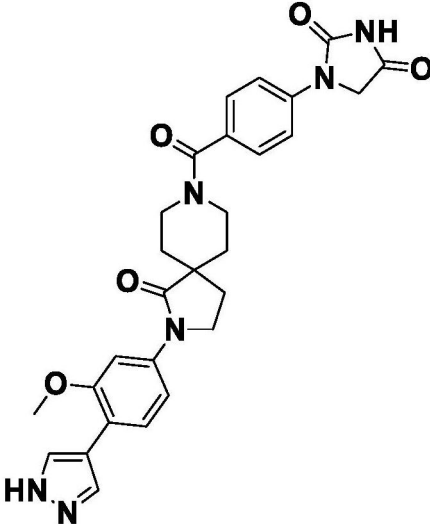
| | |
|-----|---|
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |

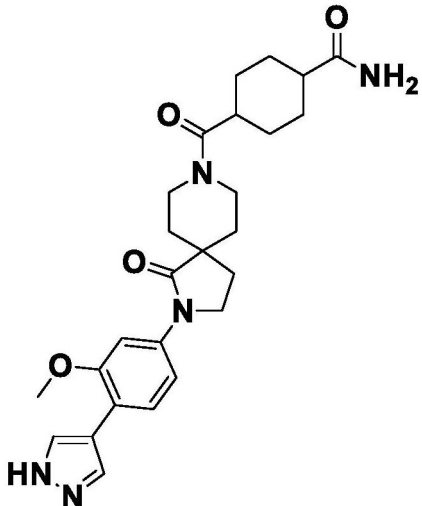
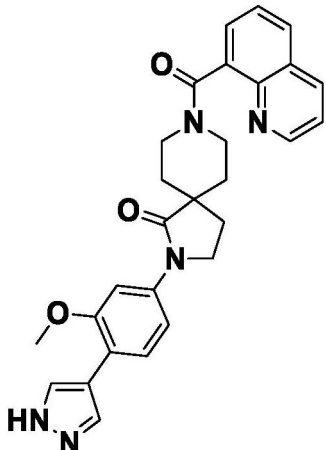
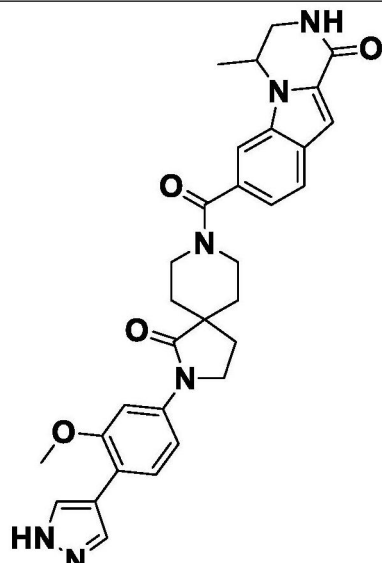
| | |
|-----|---|
| 133 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |

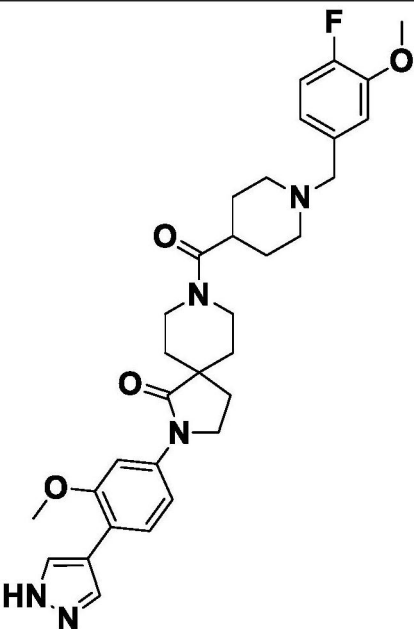
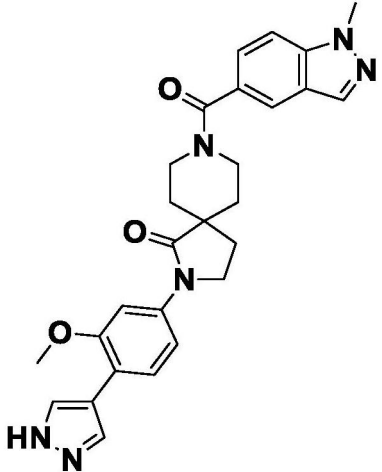
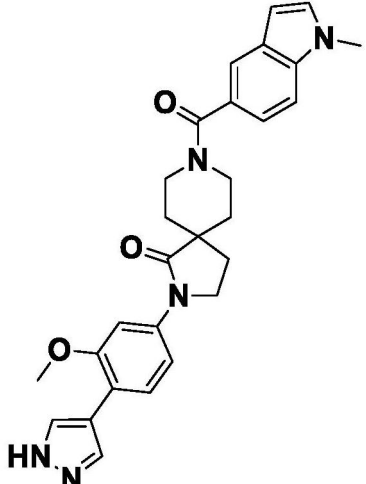
| | |
|-----|---|
| 136 |  |
| 137 |  |
| 138 |  |

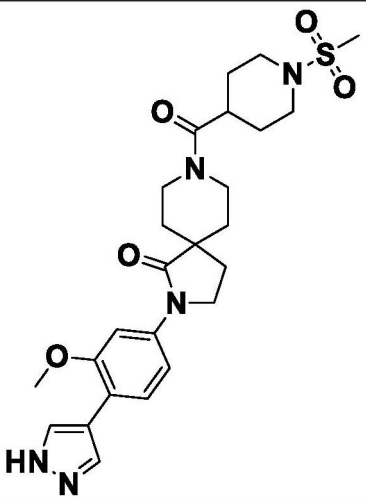
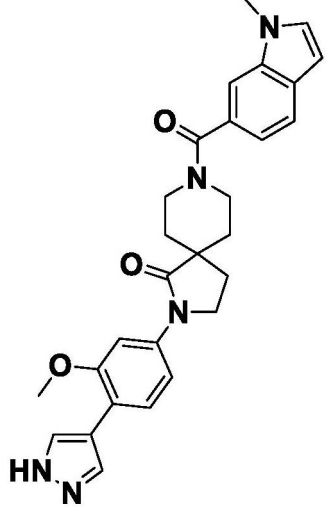
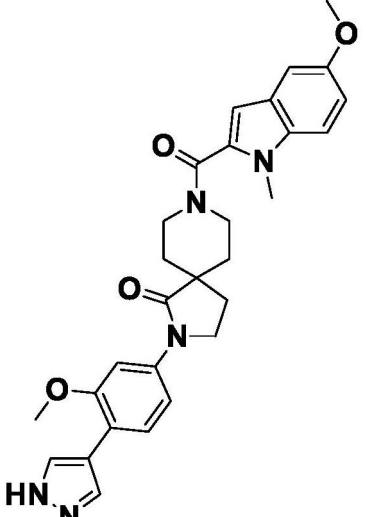
| | |
|-----|---|
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |

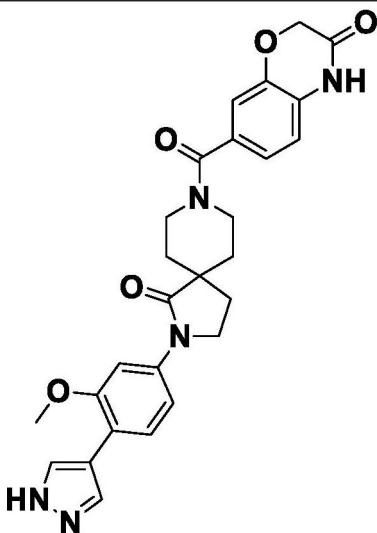
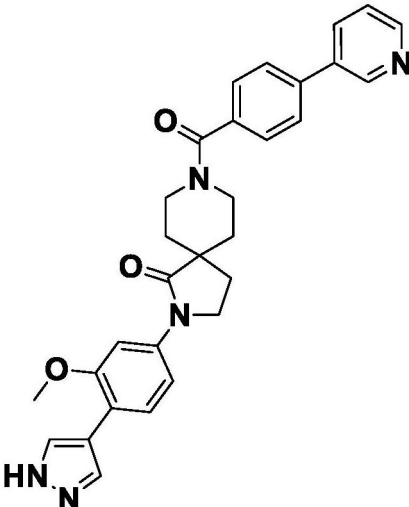
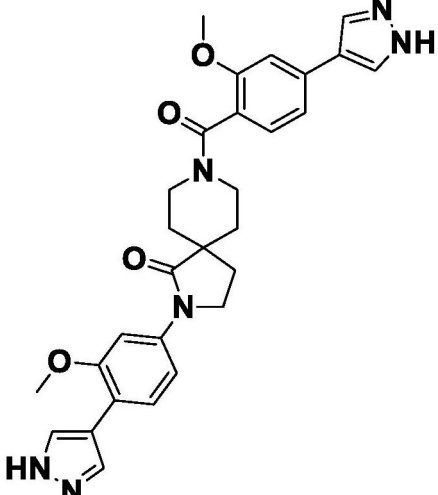
| | |
|-----|---|
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |

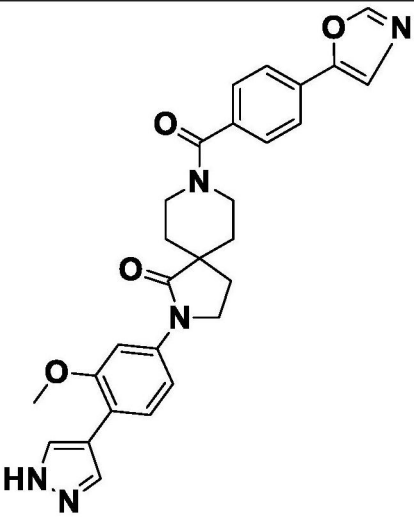
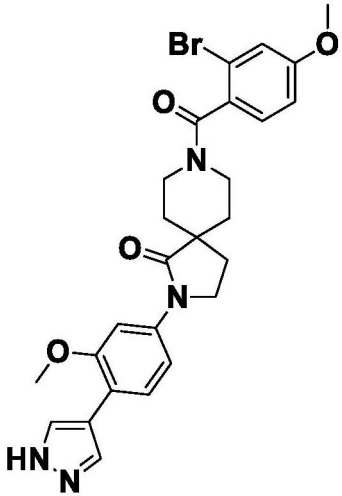
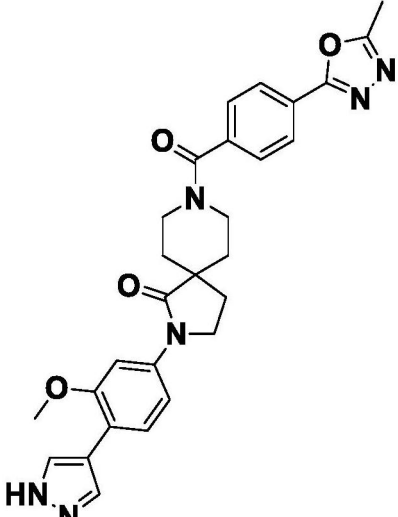
| | |
|-----|---|
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |

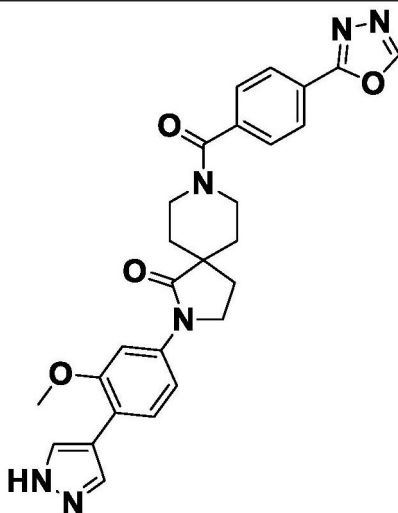
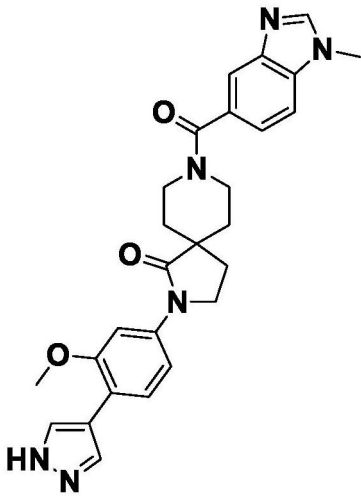
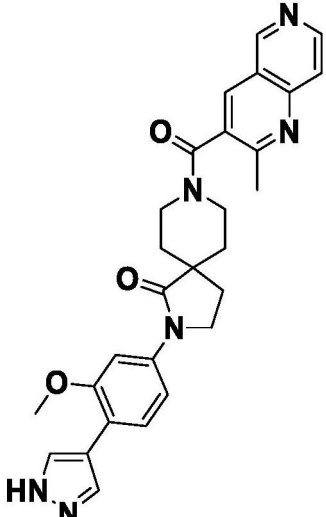
| | |
|-----|--|
| 148 |  <chem>CC1(C)N(C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OC4=CN=CN=C4)C5=CC=CC=C5C(=O)N</chem> |
| 149 |  <chem>CC1(C)N(C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OC4=CN=CN=C4)C5=CC=CC=C5C(=O)N6=CC=CC=C7N=CC=CC=C67</chem> |
| 150 |  <chem>CC1(C)N(C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OC4=CN=CN=C4)C5=CC=CC=C5C(=O)N6C(=O)NC7=CC=CC=C8C=CC=C7C81</chem> |

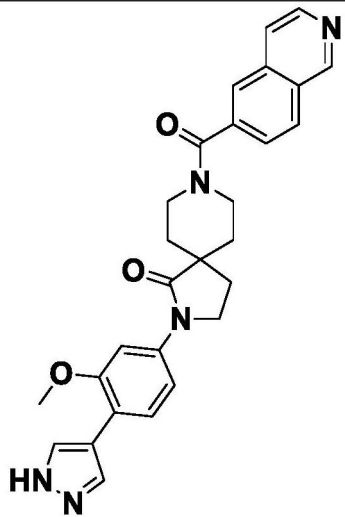
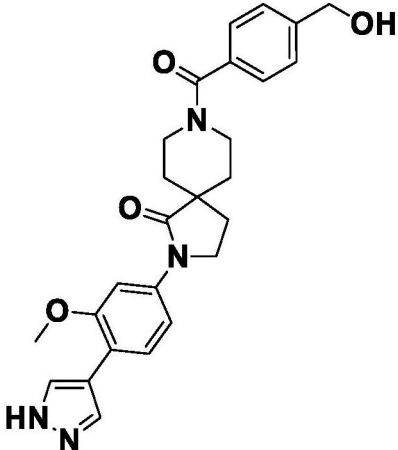
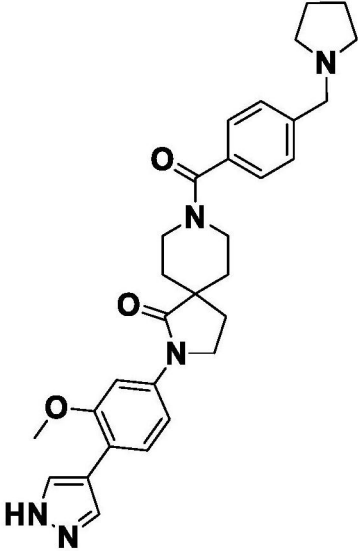
| | |
|-----|---|
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |

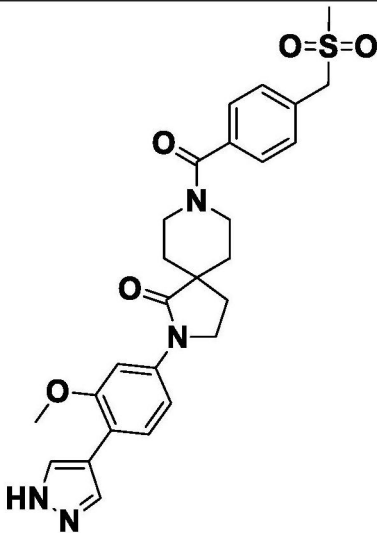
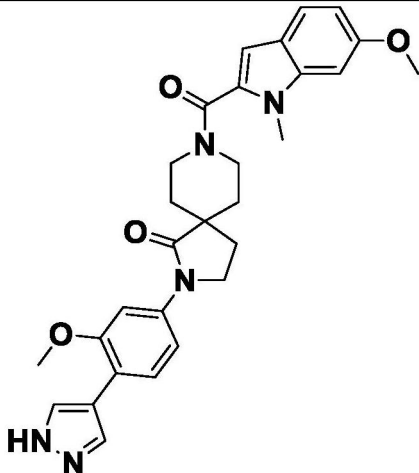
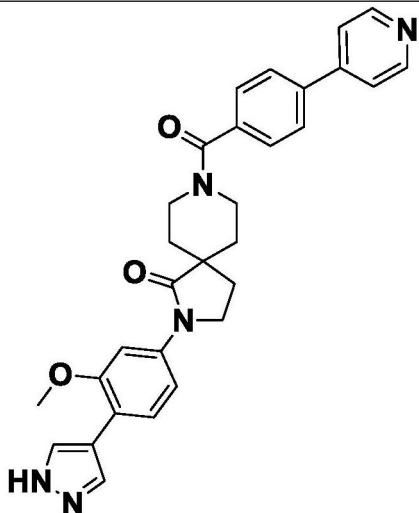
| | |
|-----|---|
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |

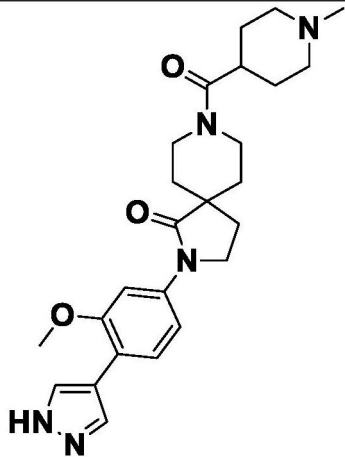
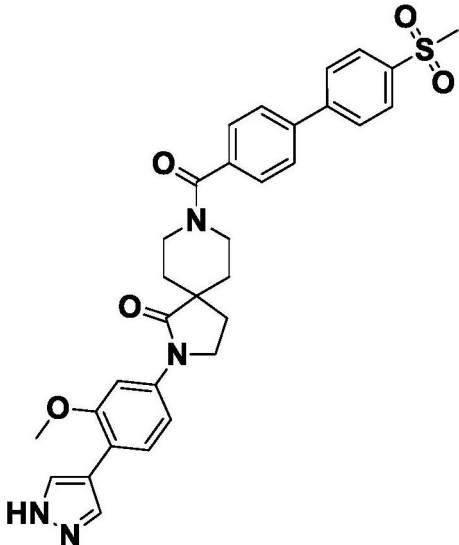
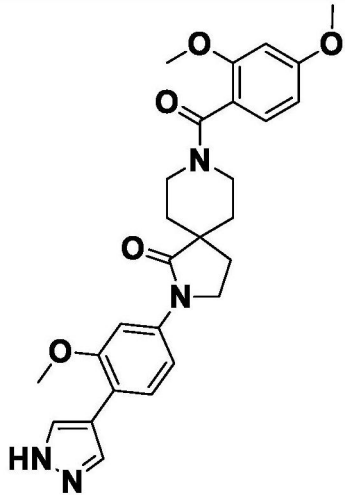
| | |
|-----|---|
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |

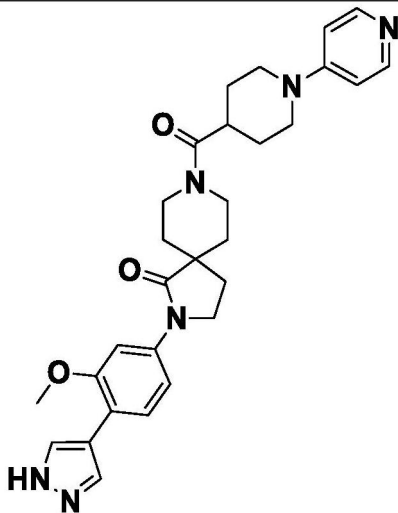
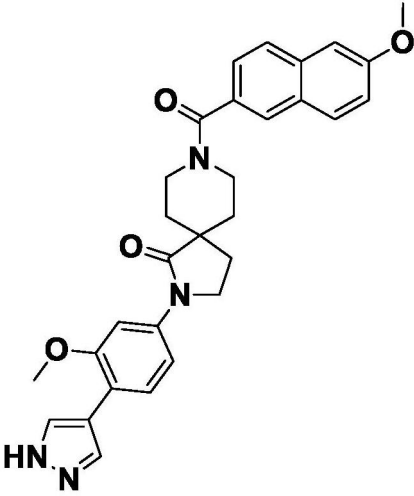
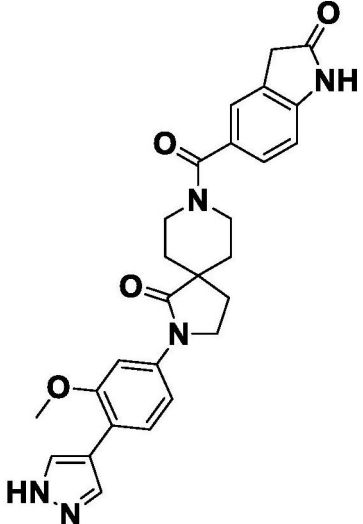
| | |
|-----|---|
| 160 |  |
| 161 |  |
| 162 |  |

| | |
|-----|---|
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |

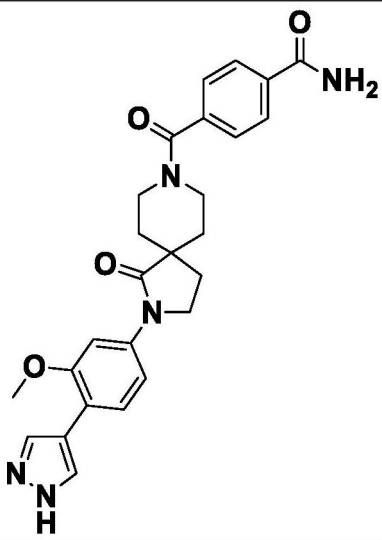
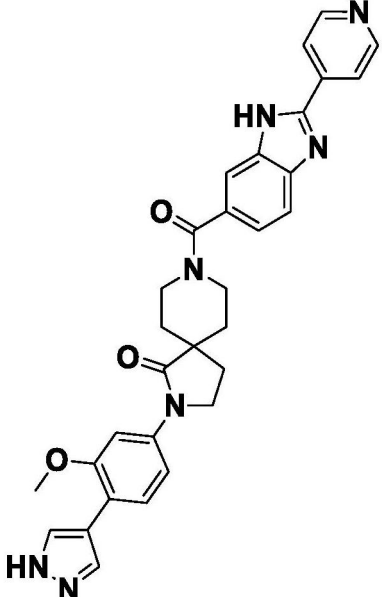
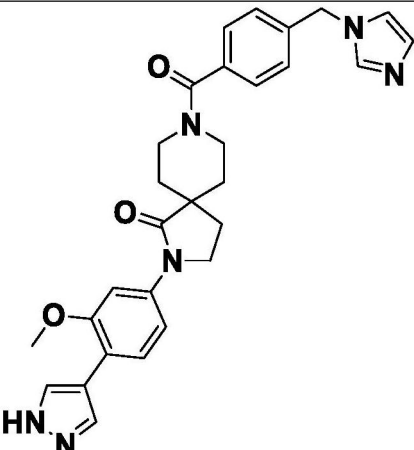
| | |
|-----|---|
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |

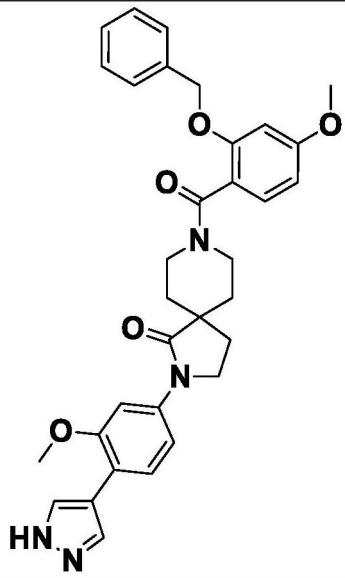
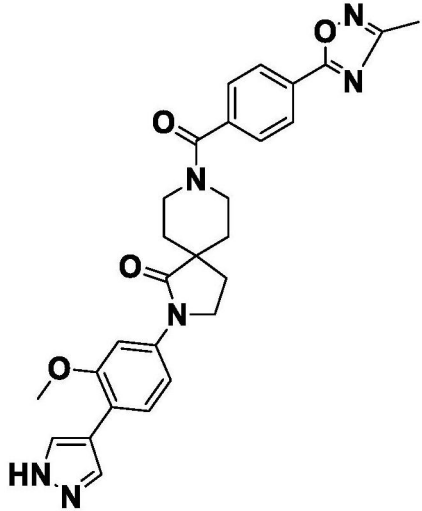
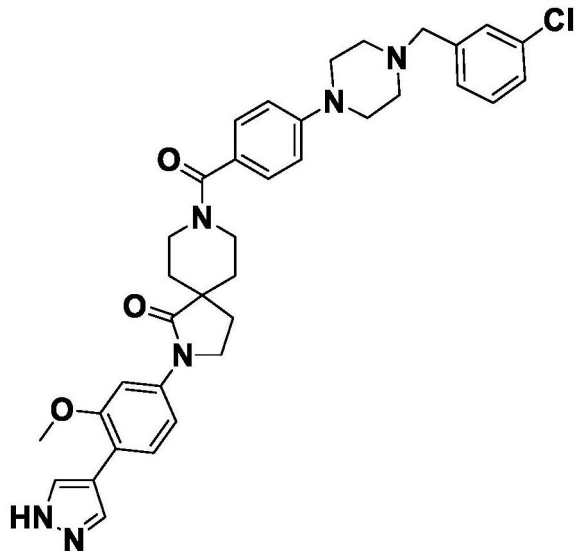
| | |
|-----|--|
| 169 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3CC4(CCC3)C(=O)N4C(=O)c5ccc(cc5)CS(=O)(=O)</chem> |
| 170 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3CC4(CCC3)C(=O)N4C(=O)c5ccc6c(c5)n(C)c7cc(OC)ccc67</chem> |
| 171 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3CC4(CCC3)C(=O)N4C(=O)c5ccc(cc5)c6ccncc6</chem> |

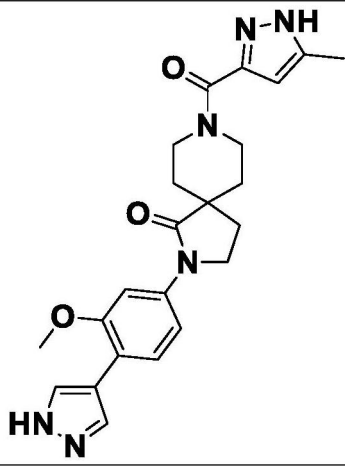
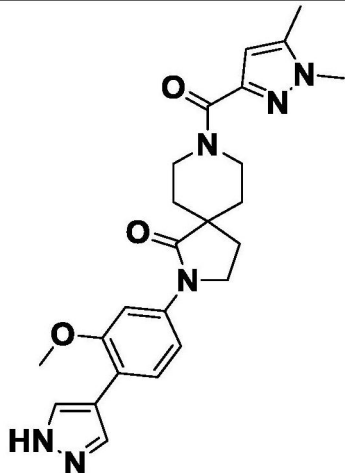
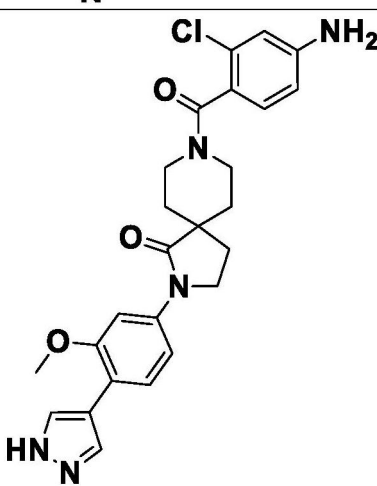
| | |
|-----|---|
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |

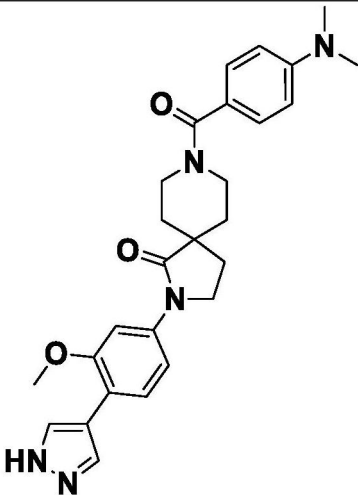
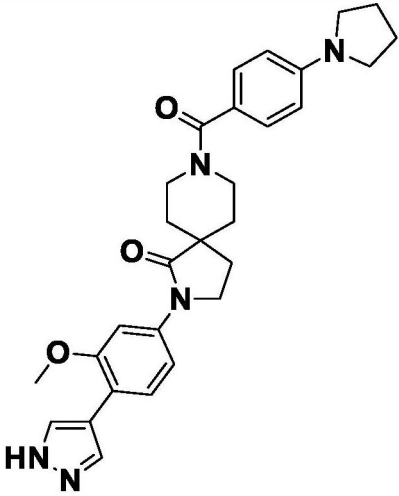
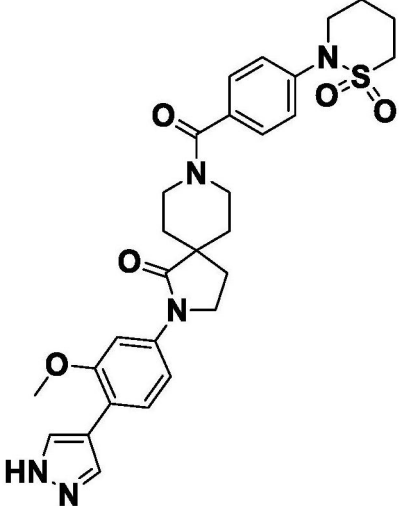
| | |
|-----|---|
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |

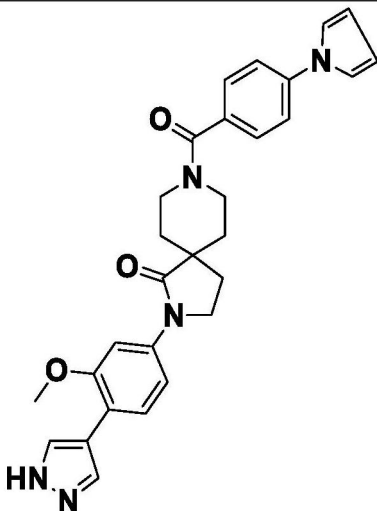
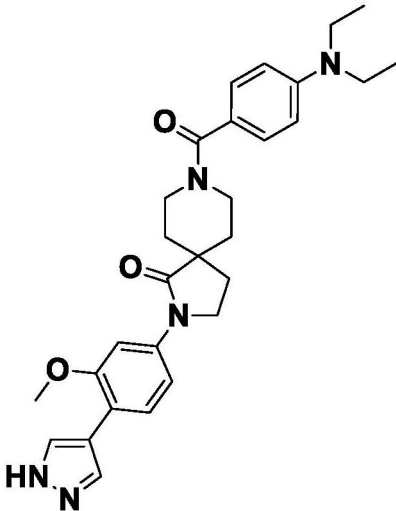
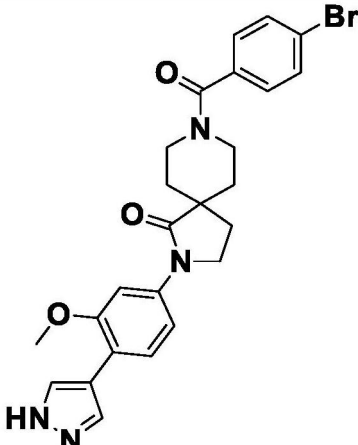
| | |
|-----|--|
| 178 | |
| 179 | |
| 180 | |

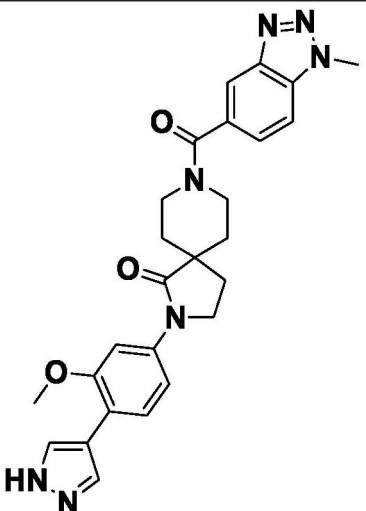
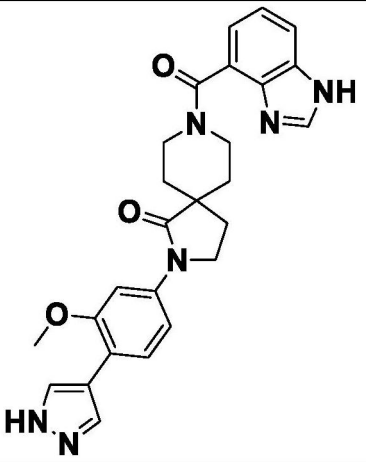
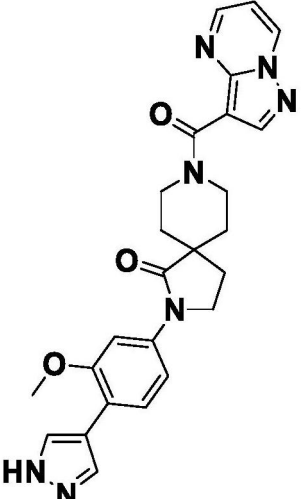
| | |
|-----|---|
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |

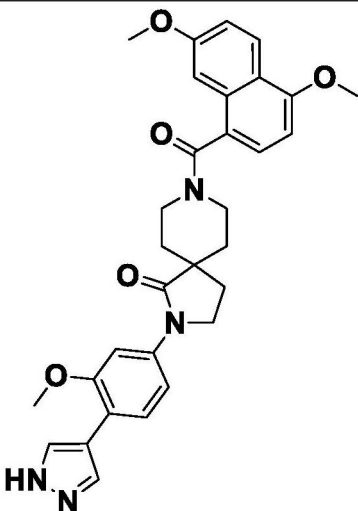
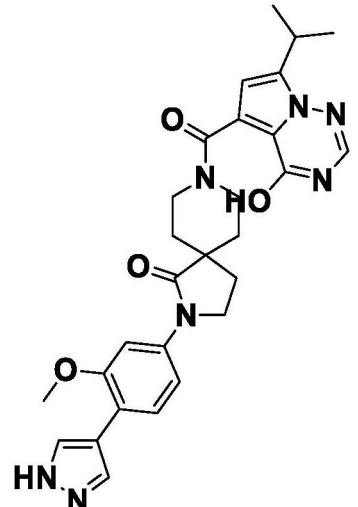
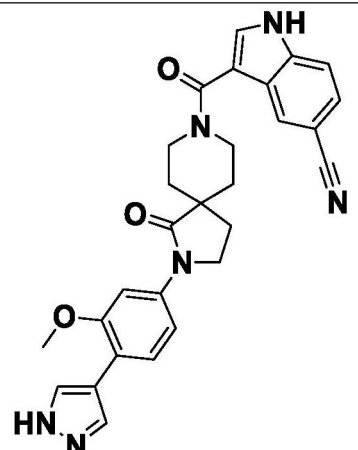
| | |
|-----|---|
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |

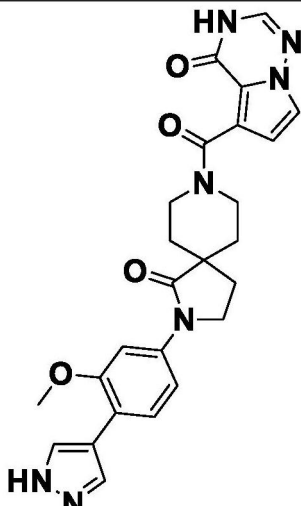
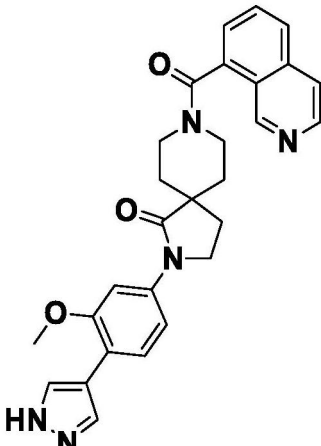
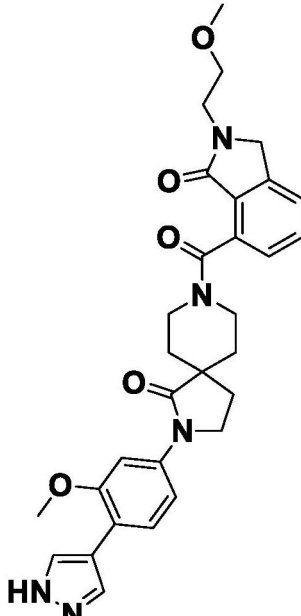
| | |
|-----|---|
| 187 |  |
| 188 |  |
| 189 |  |

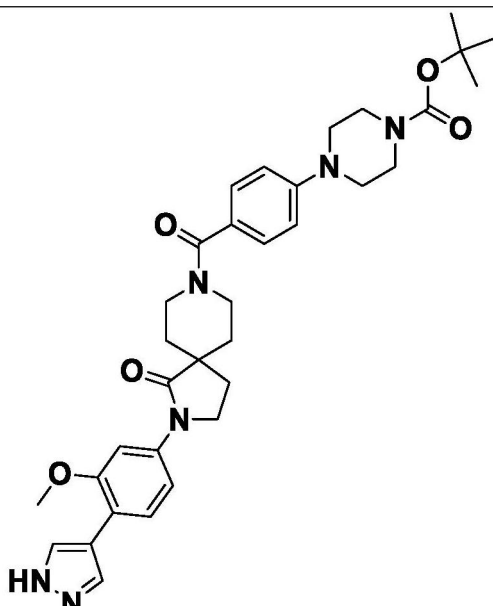
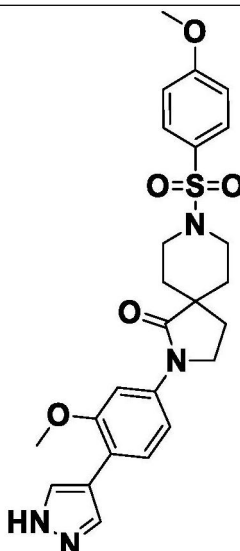
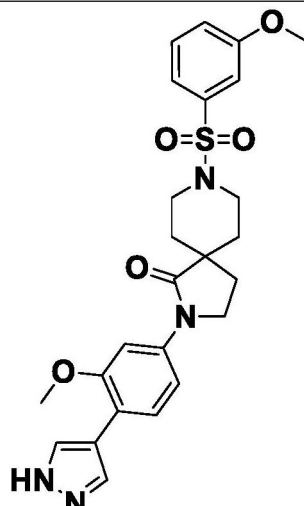
| | |
|-----|---|
| 190 |  |
| 191 |  |
| 192 |  |

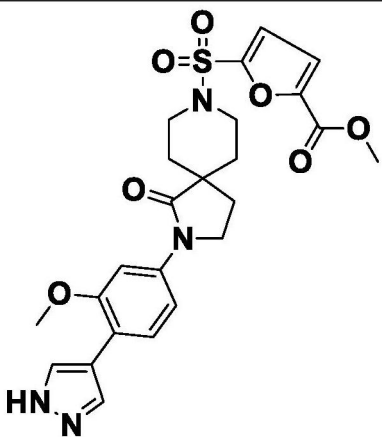
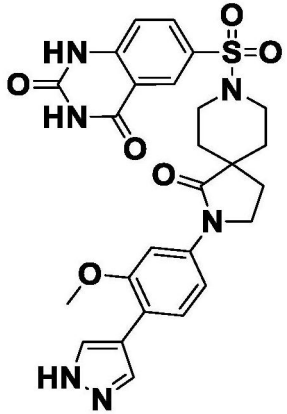
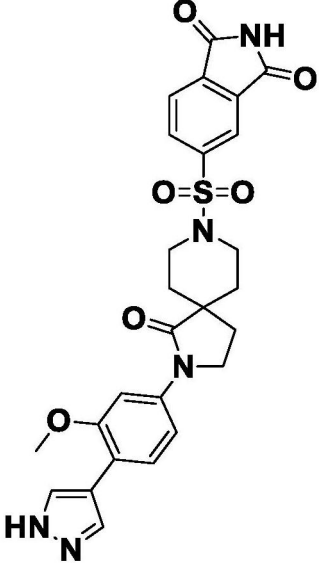
| | |
|-----|---|
| 193 |  |
| 194 |  |
| 195 |  |

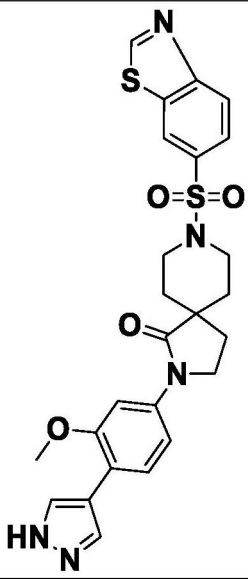
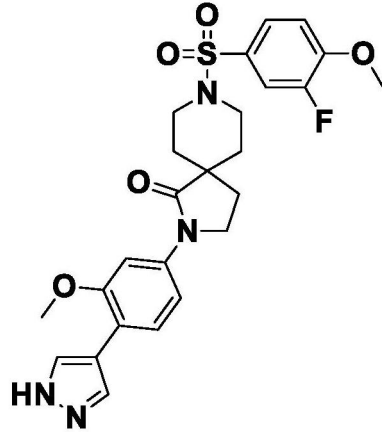
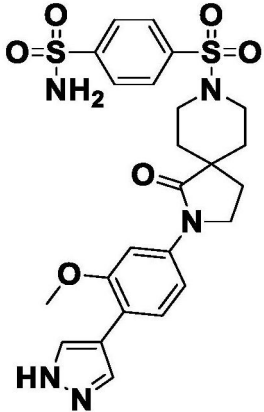
| | |
|-----|---|
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |

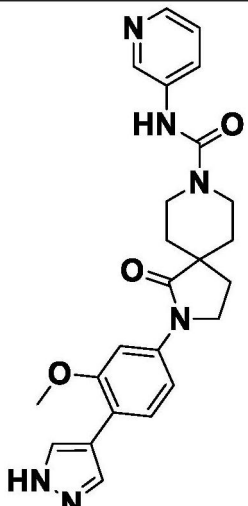
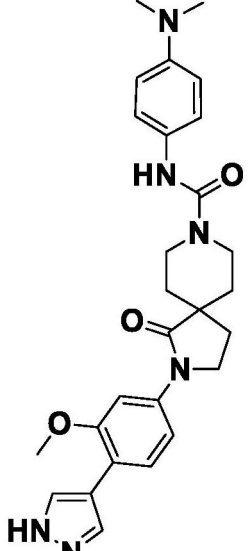
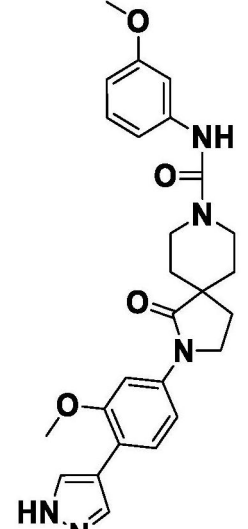
| | |
|-----|---|
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |

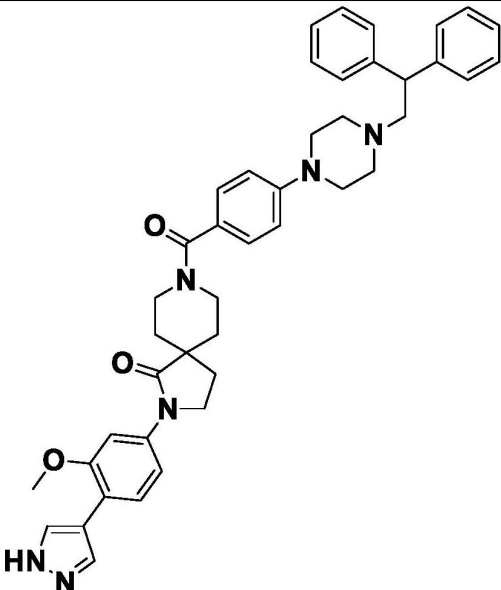
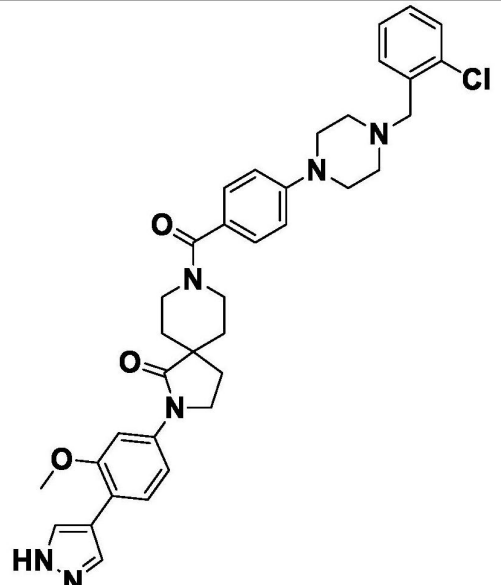
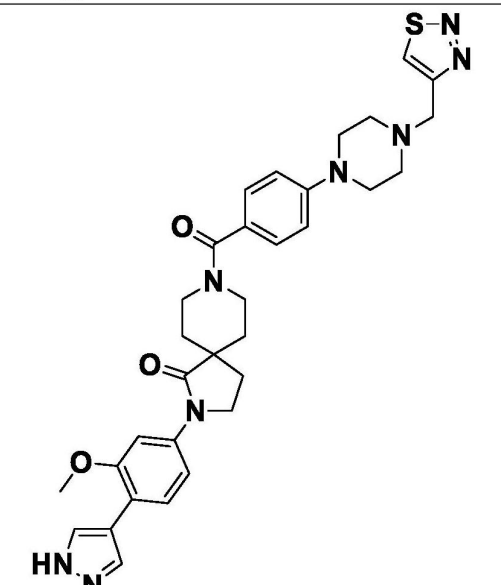
| | |
|-----|---|
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |

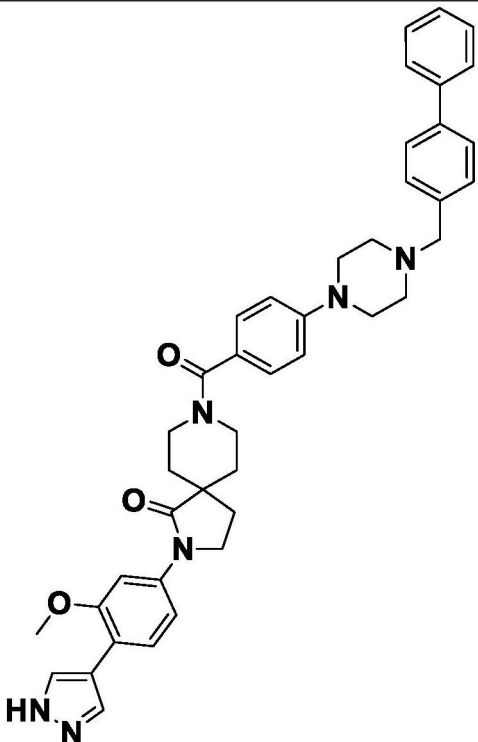
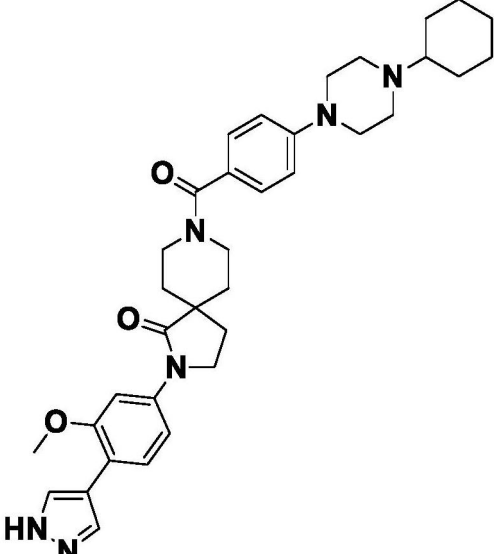
| | |
|-----|---|
| 205 |  <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)N3CCN(C3)C(=O)N4CCN(C4)C(=O)N5C6=CC(=CC=C6)OC=C5N7C=CC=C7N8</chem> |
| 206 |  <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3C4=CC(=CC=C4)OC=C3N5C=CC=C5N6</chem> |
| 207 |  <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3C4=CC(=CC=C4)OC=C3N5C=CC=C5N6</chem> |

| | |
|-----|---|
| 208 |  |
| 209 |  |
| 210 |  |

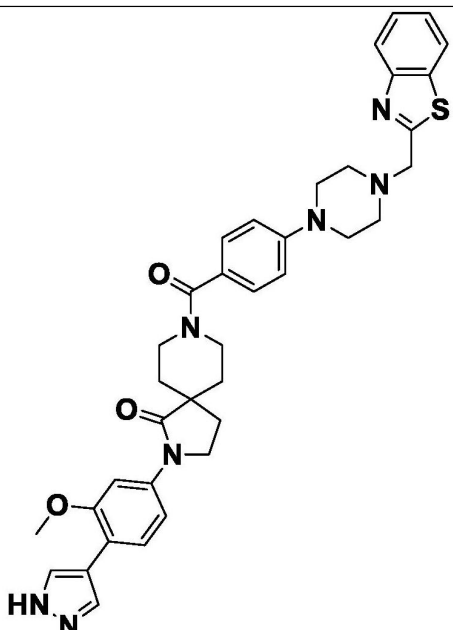
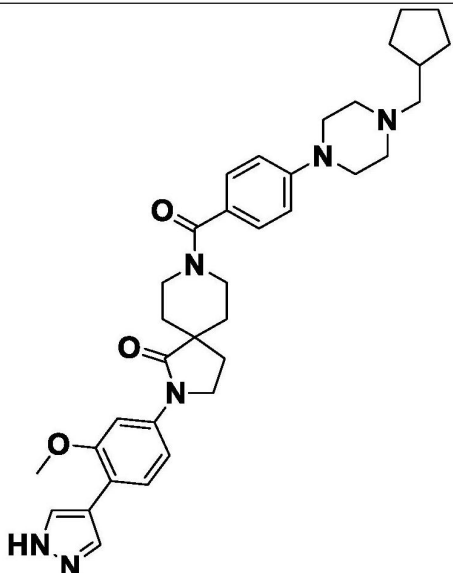
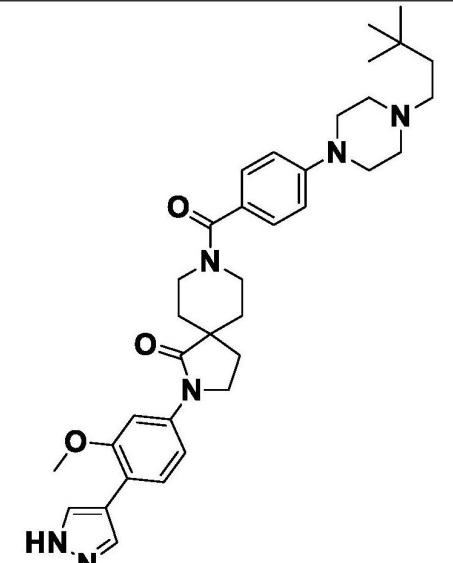
| | |
|-----|---|
| 211 |  <chem>Cc1ccc(cc1N2C=CN2)N3C(=O)N4CCN(C4)CC3S(=O)(=O)c5ccc6c(c5)ncn6</chem> |
| 212 |  <chem>Cc1ccc(cc1N2C=CN2)N3C(=O)N4CCN(C4)CC3S(=O)(=O)c5ccc(F)cc5</chem> |
| 213 |  <chem>Cc1ccc(cc1N2C=CN2)N3C(=O)N4CCN(C4)CC3S(=O)(=O)c5ccc(S(=O)(=O)N)cc5</chem> |

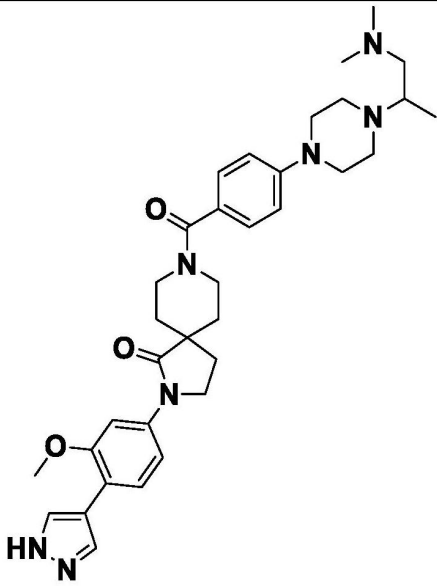
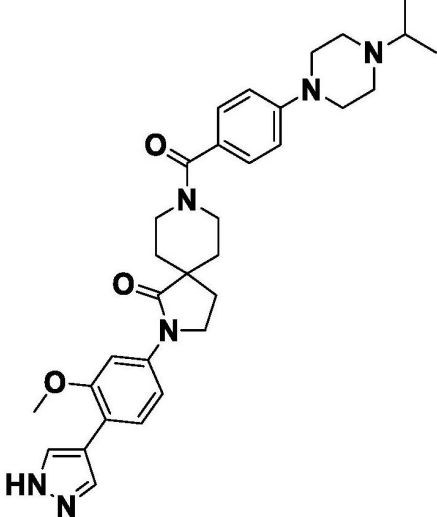
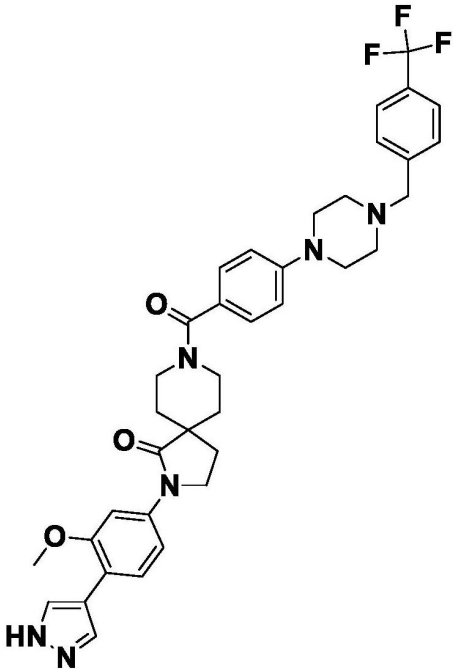
| | |
|-----|--|
| 214 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3N4CC5CC(C(=O)N5C6CCN(C6)C7=CC=CC=N7)C4=O</chem> |
| 215 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3N4CC5CC(C(=O)N5C6=CC=C(N(C)C)C=C6)C4=O</chem> |
| 216 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C=CN=C2)C3N4CC5CC(C(=O)N5C6=CC(OC)=CC=C6)C4=O</chem> |

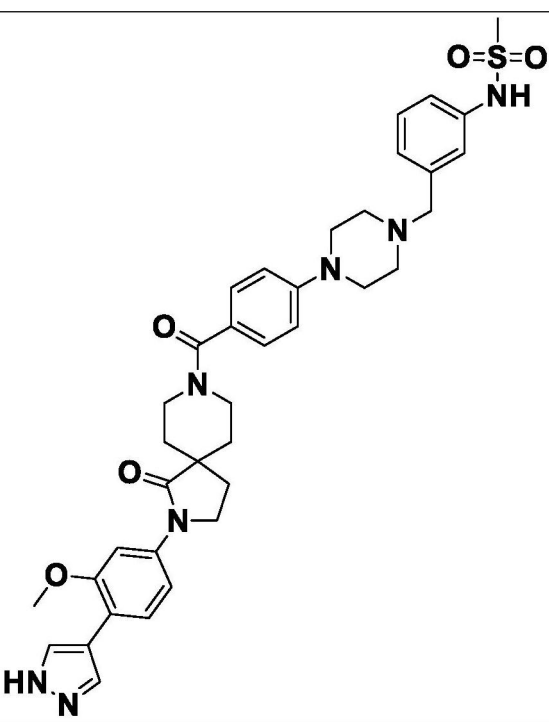
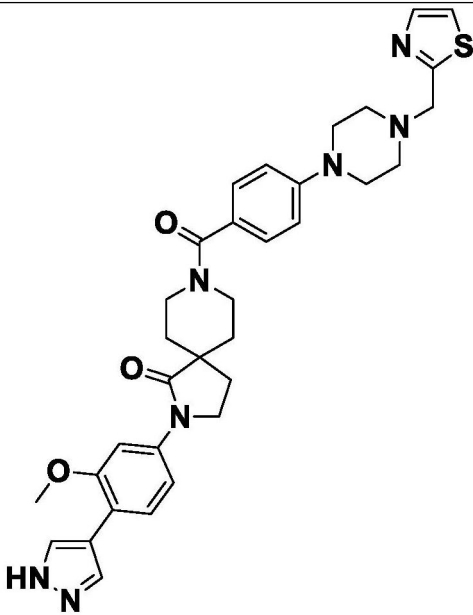
| | |
|-----|--|
| 222 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)N3CCN(C3)C2=O)C4=CC(=CC=C4)C(=O)N5CCN(CCN5Cc6ccccc6)c7ccccc7</chem> |
| 223 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)N3CCN(C3)C2=O)C4=CC(=CC=C4)C(=O)N5CCN(CCN5Cc6cccc(c6)Cl)</chem> |
| 224 |  <chem>COc1ccc(cc1N2C(=O)N3CCN(C3)C2=O)C4=CC(=CC=C4)C(=O)N5CCN(CCN5Cc6nnsc6)</chem> |

| | |
|-----|--|
| 225 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(C3)C(=O)N4C(=O)c5ccc(cc5)N6CCN(CC6Cc7ccc(cc7)c8ccccc8)CC6</chem> |
| 226 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CN2)N3CC4CCN(C3)C(=O)N4C(=O)c5ccc(cc5)N6CCN(CC6C7CCCCC7)CC6</chem> |

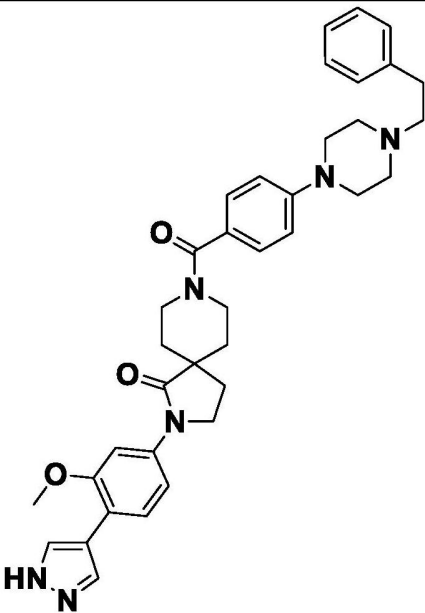
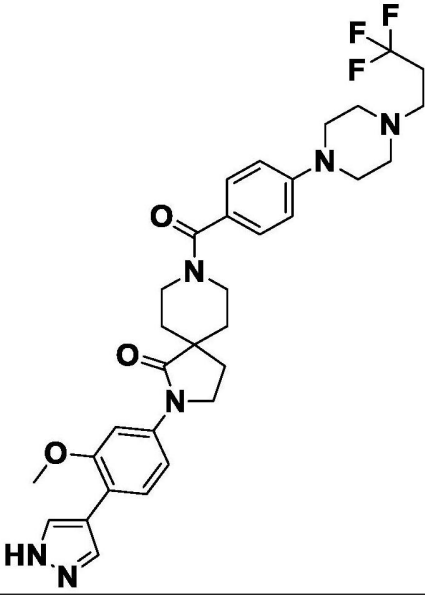
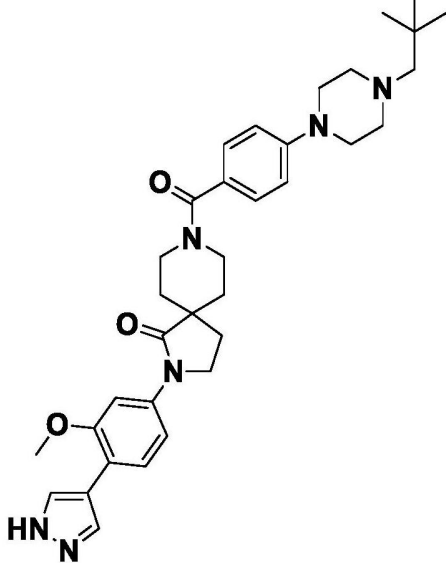
| | |
|-----|--|
| 227 | |
| 228 | |

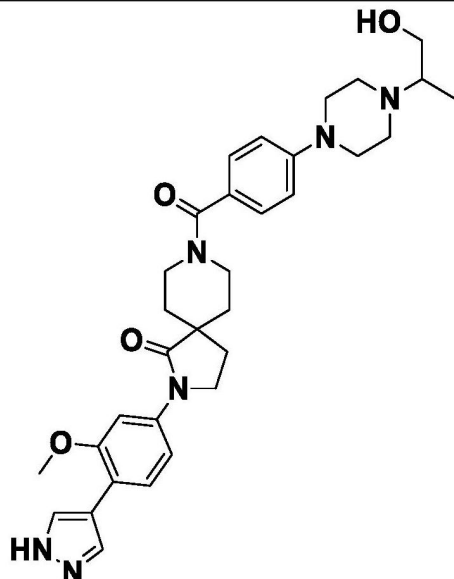
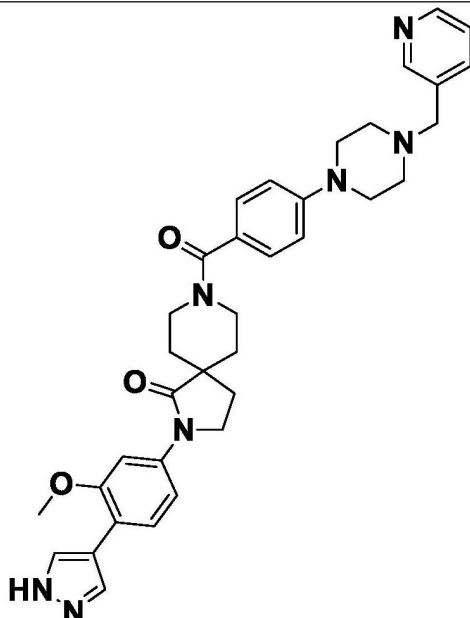
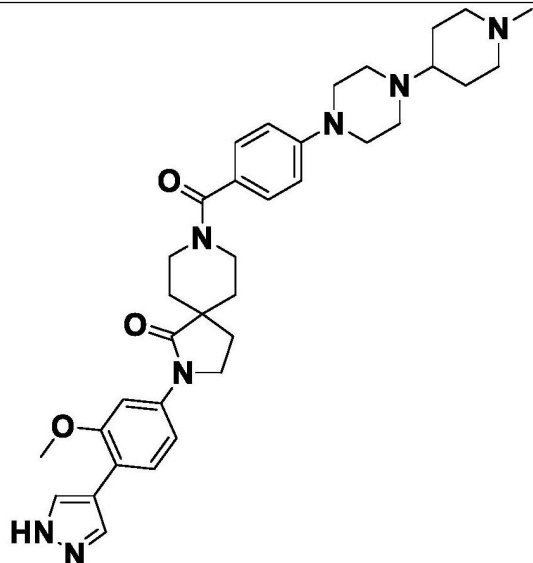
| | |
|-----|---|
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |

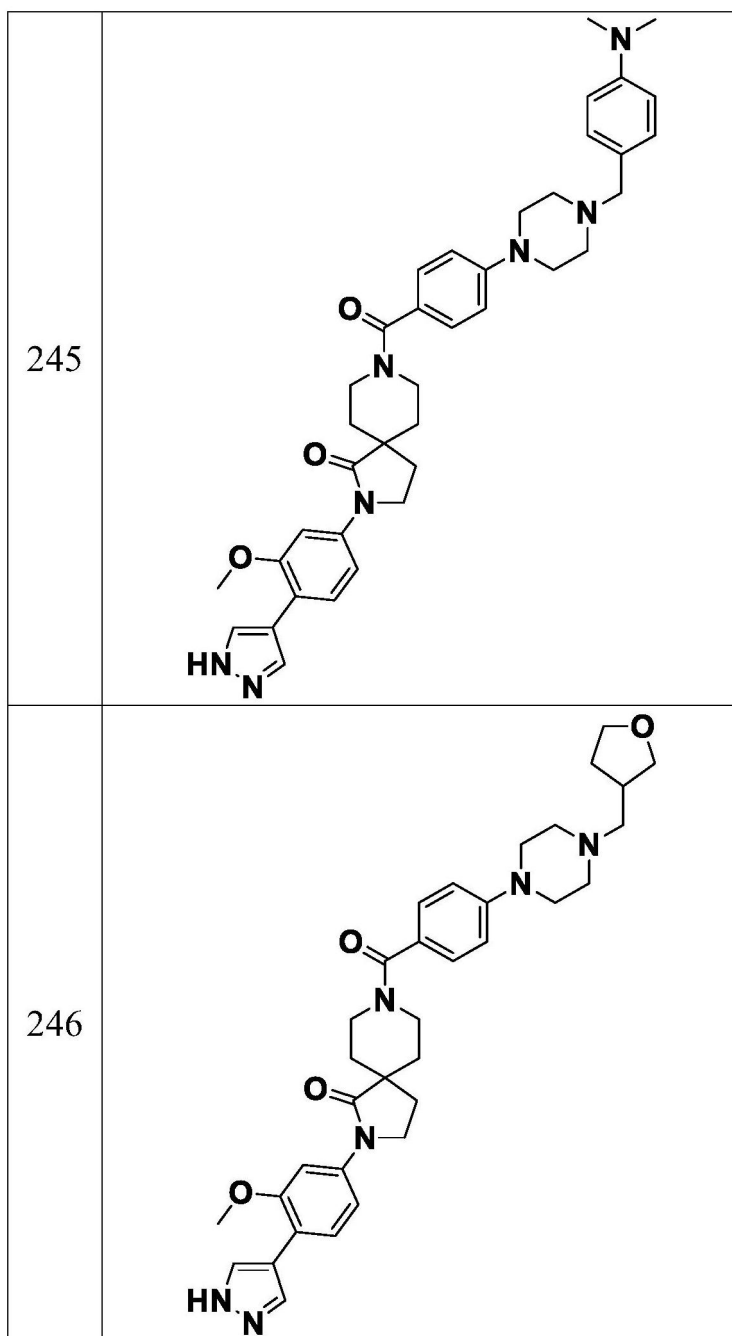
| | |
|-----|---|
| 232 |  |
| 233 |  |
| 234 |  |

| | |
|-----|--|
| 235 |  |
| 236 |  |

| | |
|-----|--|
| 237 | |
| 238 | |

| | |
|-----|---|
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |

| | |
|-----|--|
| 242 |  <chem>CC(C)CN1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCN(C3C(=O)N4C5=CC(OC)=CC=C5C6=CN=CN6)C4=O</chem> |
| 243 |  <chem>c1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(C2C(=O)N3C4=CC(OC)=CC=C4C5=CN=CN5)C3=O)N6CCN(C6)Cc7ccncc7</chem> |
| 244 |  <chem>CN1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCN(C3C(=O)N4C5=CC(OC)=CC=C5C6=CN=CN6)C4=O)N7CCN(C7)C8CCN(C8)</chem> |



11. 药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

12. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或根据权利要求11所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与Rho激酶活性异常有关的疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,所述疾病选自心血管疾病、与平滑肌有关的疾病、纤维化疾病、炎症性疾病、神经性疾病、肿瘤性疾病和自身免疫疾病。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述心血管疾病选自心绞痛、动脉粥样硬化、中风、脑血管疾病、心力衰竭、心肌梗塞、周围血管疾病、狭窄症、血管痉挛和高血压。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述心血管疾病为冠状动脉疾病。
16. 根据权利要求13所述的用途,其中所述心血管疾病为肺动脉高压。

二氮杂螺ROCK抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 本申请有权享有2017年11月3日提交的美国临时专利申请号62/581,116的优先权, 将其全文通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明总地涉及为Rho激酶抑制剂的新型二氮杂螺化合物及其类似物, 含有它们的组合物, 和使用它们例如用于治疗或预防与Rho激酶活性异常有关的疾病的方法。

背景技术

[0004] Rho激酶 (ROCK) 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的成员。ROCK存在两种同源异构体, ROCK1和ROCK2 (Ishizaki, T. 等人, EMBO J., 15:1885-1893 (1996))。ROCK已识别为RhoA的效应分子, RhoA是一种在多个细胞信号传导通路中起到关键作用的小GTP结合蛋白 (G蛋白)。ROCK和RhoA在组织中普遍表达。RhoA/ROCK信号传导通路涉及许多细胞功能, 例如 **ACTIN®** 组织、细胞粘附、细胞迁移和胞质分裂 (Riento, K. 等人, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003))。它也直接参与调节平滑肌收缩 (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997))。其受体激活后, RhoA被激活, RhoA进而激活ROCK。活化的ROCK使肌球蛋白轻链磷酸酶的肌球蛋白结合亚单位磷酸化, 从而抑制磷酸酶的活性并且导致收缩。维管结构中平滑肌的收缩使血压增加, 导致高血压。

[0005] 文献中有大量证据表明, Rho A/ROCK信号传导通路在由几种血管活性因子引发的信号转导中起着重要作用, 所述血管活性因子例如血管紧张素II (Yamakawa, T. 等人, Hypertension, 35:313-318 (2000))、硬骨鱼紧张肽II (Sauzeau, V. 等人, Circ. Res., 88:1102-1104 (2001))、内皮缩血管肽-1 (Tangkijvanich, P. 等人, Hepatology, 33:74-80 (2001))、血清素 (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000))、去甲肾上腺素 (Martinez, M.C. 等人, Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) (Kishi, H. 等人, J. Biochem., 128:719-722 (2000))。这些因子中的许多与心血管疾病的发病机制有关。

[0006] 文献中的另外研究 (一些使用已知ROCK抑制剂法舒地尔 (Asano, T. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) 或Y-27632 (Uehata, M. 等人, Nature, 389:990-994 (1997))) 进一步说明ROCK与心血管疾病之间的联系。例如, 自发性高血压大鼠的ROCK表达和活性已显示升高, 表明与这些动物发展为高血压有关 (Mukai, Y. 等人, FASEB J., 15:1062-1064 (2001))。ROCK抑制剂Y-27632 (Uehata, M. 等人, Nature, 同上) 在三种高血压模型 (包括自发性高血压大鼠、肾性高血压大鼠和醋酸脱氧可的松盐高血压大鼠模型) 中, 都显示显著降低血压, 同时对于对照大鼠的血压影响较小。这加强ROCK与高血压之间的联系。

[0007] 其它研究表明, ROCK与动脉粥样硬化之间存在联系。例如, 猪股动脉球囊损伤后, ROCK的显性负型基因转移抑制新内膜形成 (Eto, Y. 等人, Am. J. Physiol. Heart

Circ.Physiol.,278:H1744-H1750(2000))。在类似模型中,ROCK抑制剂Y-27632也抑制大鼠新内膜形成(Sawada,N.等人,Circulation,101:2030-2033(2000))。在IL-1 β 诱导的冠状动脉狭窄的猪模型中,使用ROCK抑制剂法舒地尔的长期治疗显示逐渐减少冠状动脉狭窄,以及促进冠状动脉缩窄型重塑的消退(Shimokawa,H.等人,Cardiovascular Res.,51:169-177(2001))。

[0008] 另外研究表明,ROCK抑制剂可用于治疗其它心血管疾病。例如,在大鼠中风模型中,法舒地尔显示减少梗塞面积和神经功能缺损(Toshima,Y.,Stroke,31:2245-2250(2000))。ROCK抑制剂Y-27632在Dahl盐敏感性大鼠充血性心力衰竭模型中显示改善心室肥大、纤维化和功能(Kobayashi,N.等人,Cardiovascular Res.,55:757-767(2002))。

[0009] 其它动物或临床研究已使ROCK牵连到其它疾病,包括冠状动脉痉挛(Shimokawa,H.等人,Cardiovasc.Res.,43:1029-1039(1999))、脑动脉痉挛(Sato,M.等人,Circ.Res.,87:195-200(2000))、缺血/再灌注损伤(Yada,T.等人,J.Am.Coll.Cardiol.,45:599-607(2005))、肺动脉高压(Fukumoto,Y.等人,Heart,91:391-392(2005))、心绞痛(Shimokawa,H.等人,J.Cardiovasc.Pharmacol.,39:319-327(2002))、肾疾病(SatoH,S.等人,Eur.J.Pharmacol.,455:169-174(2002))和勃起功能障碍(Gonzalez-Cadavid,N.F.等人,Endocrine,23:167-176(2004))。

[0010] 在另一项研究中,已表明抑制RhoA/ROCK信号传导通路使得形成多重竞争性片状伪足,其破坏单核细胞的生产性迁移(Worthylake,R.A.等人,J.Biol.Chem.,278:13578-13584(2003))。也已报道Rho激酶的小分子抑制剂能够在体外抑制MCP-1介导的趋化性(Iijima,H.,Bioorg.Med.Chem.,15:1022-1033(2007))。由于免疫细胞迁移对RhoA/ROCK信号传导通路的依赖性,因此可以预期抑制Rho激酶也应为疾病例如类风湿性关节炎、银屑病和炎性肠病提供益处。

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

[0012] 对于治疗心血管疾病的新药物,仍然存在未得以满足的医疗需求。在美国心脏协会2012年心脏病和中风统计资料更新中(Circulation,125:e2-e220(2012)),据报道,在美国,心血管疾病占有所有死亡人数的32.8%,其中在美国,冠心病占6例死亡总数的约1例。根据这些数字,发现约33.5%的美国成年人口患有高血压,据估计,2010年约660万美国成年人会患有心力衰竭。因此,尽管有许多可用于治疗心血管疾病(CVD)的药物,包括利尿药、 β

受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素阻断剂和钙通道阻断剂,但对于许多患者来说,CVD控制得仍然较差或对目前药物有抗性。

[0013] 有许多关于ROCK抑制剂的报道正在研究中(参见例如,US 2012/0122842 A1、US 2010/0041645 A1、US 2008/0161297 A1,和Hu,E.等人,Exp.Opin.Ther.Targets,9:715-736 (2005))。报道也包括W02014/113620、W0 2014/134388、W0 2014/134391、W02015/002915、W02015/002926、W02016/010950、W02016/028971、W02016/112236、W02016/144936和W02017/123860,所有这些都分配给本申请。然而,法舒地尔是目前唯一上市的ROCK抑制剂。静脉制剂在日本批准用于治疗脑动脉痉挛。因此,仍然需要包括ROCK抑制剂在内的新疗法,用于治疗心血管疾病、癌症、神经性疾病、肾脏疾病、纤维化疾病、支气管哮喘、勃起功能障碍和青光眼。

发明内容

[0014] 本发明提供新型二氮杂螺环化合物及其类似物,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,其可用作Rho激酶的选择性抑制剂。

[0015] 本发明也提供制备本发明的化合物的方法和中间体。

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

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

[0018] 本发明的化合物可以用于治疗法。

[0019] 本发明的化合物可用于制备用于治疗 and/或预防与ROCK活性异常有关的病症的药物。

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

[0021] 另一方面,本发明涉及治疗涉及平滑肌高反应性的疾病的方法,所述疾病包括哮喘、勃起功能障碍和青光眼,所述方法包括向需要这种治疗的患者给药如上所述的本发明化合物。

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

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

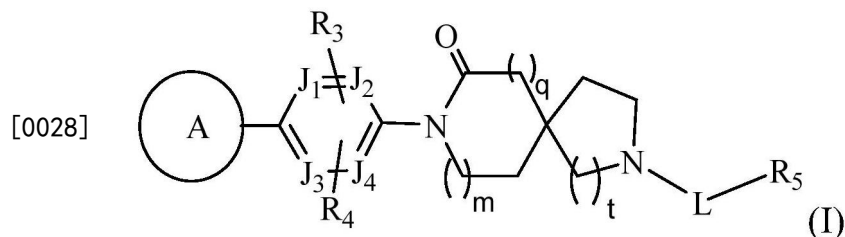
[0024] 本发明的化合物可以单独使用,也可以与本发明的其它化合物组合使用,或与一种或多种、优选一种到两种其它试剂组合使用。

[0025] 随着本公开内容的继续,将以扩展形式阐述本发明的这些和其它特征。

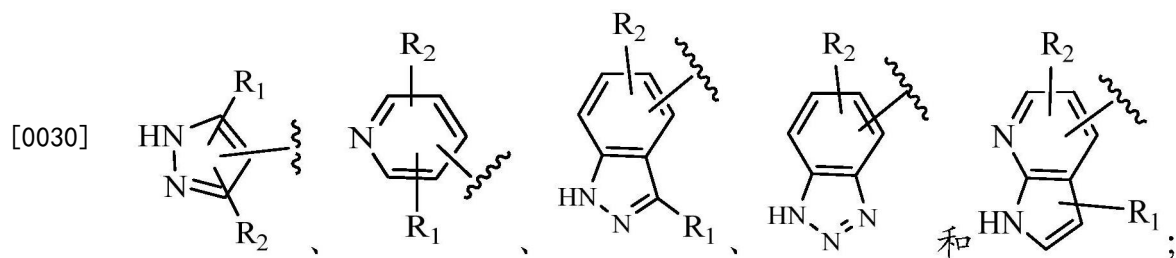
具体实施方式

[0026] I. 本发明的化合物

[0027] 一方面, 本发明特别提供式(I)化合物:



[0029] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中环A选自



[0031] J_1 、 J_2 、 J_3 和 J_4 独立地选自N、 CR_3 和 CR_4 ; 条件是 J_1 、 J_2 、 J_3 和 J_4 中的不超过两个为N;

[0032] L选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 和 $-S(O)_p-$;

[0033] R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 NR_aR_a 、取代有0-3个 R_e 的 $-OC_{1-4}$ 烷基和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基;

[0034] R_2 在每次出现时独立地选自H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、取代有0-3个 R_e 的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和取代有0-3个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0035] R_3 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、取代有0-3个 R_e 的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和取代有0-3个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0036] R_4 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、取代有0-3个 R_e 的 OC_{1-4} 烷基、 NR_aR_a 和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基;

[0037] R_5 选自取代有0-5个 R_6 的 C_{3-10} 碳环基和包含碳原子和1-6个选自N、 NR_{6a} 、S和O的杂原子且取代有0-6个 R_6 的杂环基;

[0038] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0039] R_{6a} 选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0040] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 烯基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 炔基、取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

[0041] R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_a 和 R_a 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有0-5个 R_e 的杂环;

[0042] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0043] R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基和杂环基;

[0044] R_d 在每次出现时独立地选自H和取代有0-5个 R_e 的 C_{1-4} 烷基;

[0045] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $C(=O)NR_f R_f$ 、 $NR_f C(=O)R_d$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f S(O)_p R_d$ 、 $NR_f C(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -杂环基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -芳基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -芳基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -杂芳基和取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -杂芳基;

[0046] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基、 $NR_g R_g$)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -杂环基,或 R_f 和 R_f 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成任选地取代有 C_{1-4} 烷基的杂环;

[0047] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基;

[0048] m为0、1或2的整数;

[0049] p为0、1或2的整数;

[0050] q为0或1的整数;

[0051] r为0、1、2、3或4的整数;和

[0052] t为0、1或2的整数。

[0053] 另一方面,本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0054] R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_a R_a$ 、取代有0-3个 R_e 的 $-OC_{1-4}$ 烷基和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基;

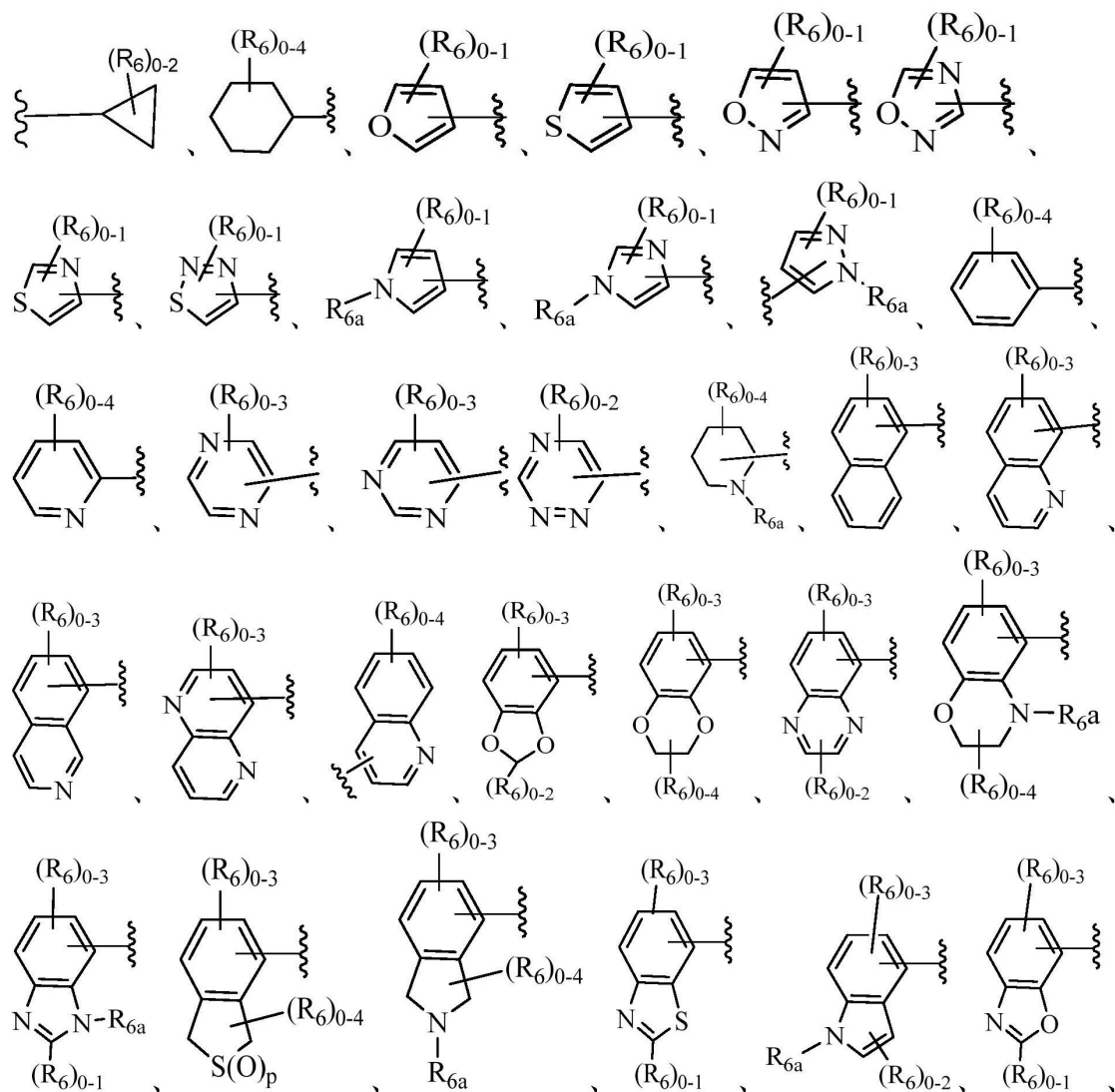
[0055] R_2 在每次出现时独立地选自H、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 和 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$;

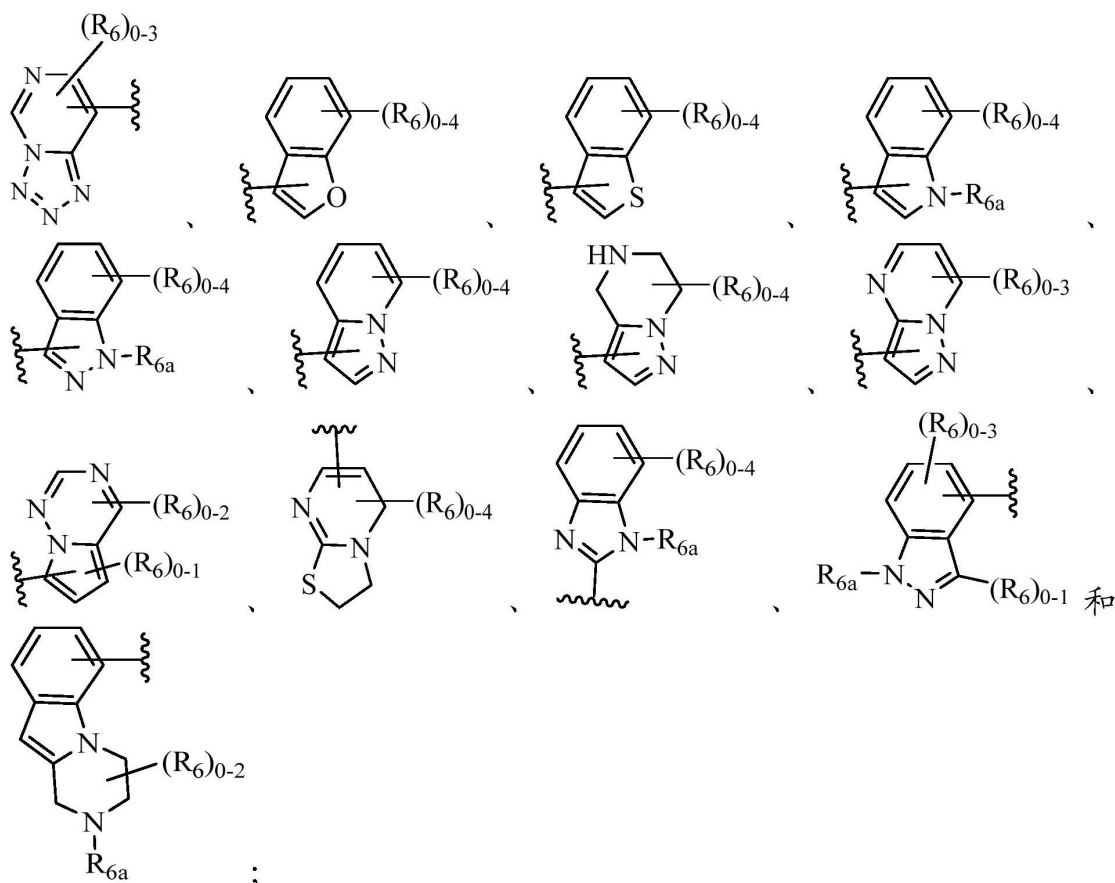
[0056] R_3 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_r$

$$\begin{aligned} & \text{rOR}_b\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{S(O)}_p\text{R}_c\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{C(=O)R}_b\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{C(=O)NR}_a\text{R}_a\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C(=O)} \\ & \text{R}_b\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{OC(=O)NR}_a\text{R}_a\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C(=O)NR}_a\text{R}_a\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{C(=O)OR}_b\text{-}, -(\text{CH}_2)_r\text{S(O)}_p\text{NR}_a\text{R}_a\text{-}, \text{取} \\ & \text{代有0-3个R}_e\text{的}-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}\text{碳环基和取代有0-3个R}_e\text{的}-(\text{CH}_2)_r\text{-杂环基;} \end{aligned}$$

[0057] R_4 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基;

[0058] R₅选自





[0059] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、=O、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r -C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0060] R_{6a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r -C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0061] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 烯基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 炔基、取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r -C_{3-10}$ 碳环基和取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

[0062] R_a 在每次出现时独立地选自H、 $-C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r -C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_a 和 R_a 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有0-5个 R_e 的杂环;

[0063] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r -C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0064] R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、

取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基和杂环基；

[0065] R_d 在每次出现时独立地选自H和取代有0-5个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

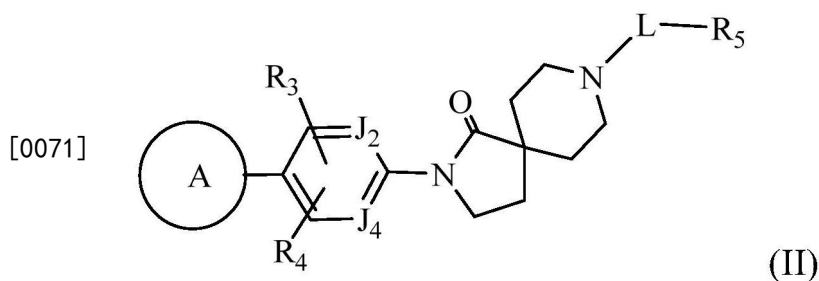
[0066] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -杂环基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -芳基、取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -芳基、取代有1-5个 R_f 的 $-(CH_2)_r$ -杂芳基和取代有1-5个 R_f 的 $-O(CH_2)_r$ -杂芳基；

[0067] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH和 OC_{1-4} 烷基、 $-NR_gR_g$)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和 $-(CH_2)_r$ -杂环基,或 R_f 和 R_f 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成任选地取代有 C_{1-4} 烷基的杂环；

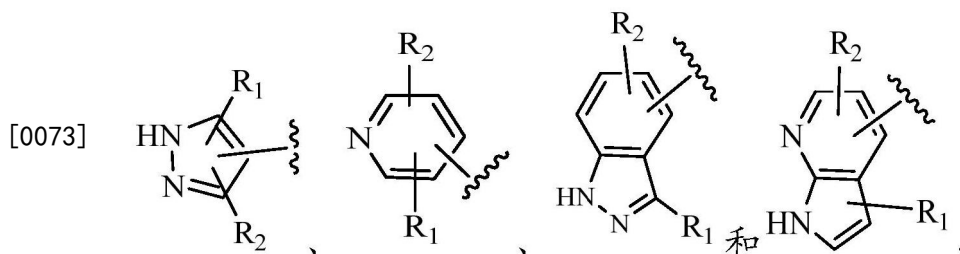
[0068] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基；和

[0069] 其它变量如式(I)中所定义。

[0070] 另一方面,本发明提供式(II)化合物:



[0072] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中环A选自



[0074] J_2 和 J_4 独立地选自N、 CR_3 和 CR_4 ；

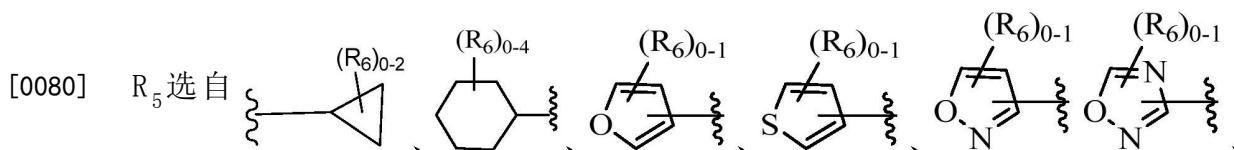
[0075] L选自 $-C(O)-$ 和 $-S(O)_p-$ ；

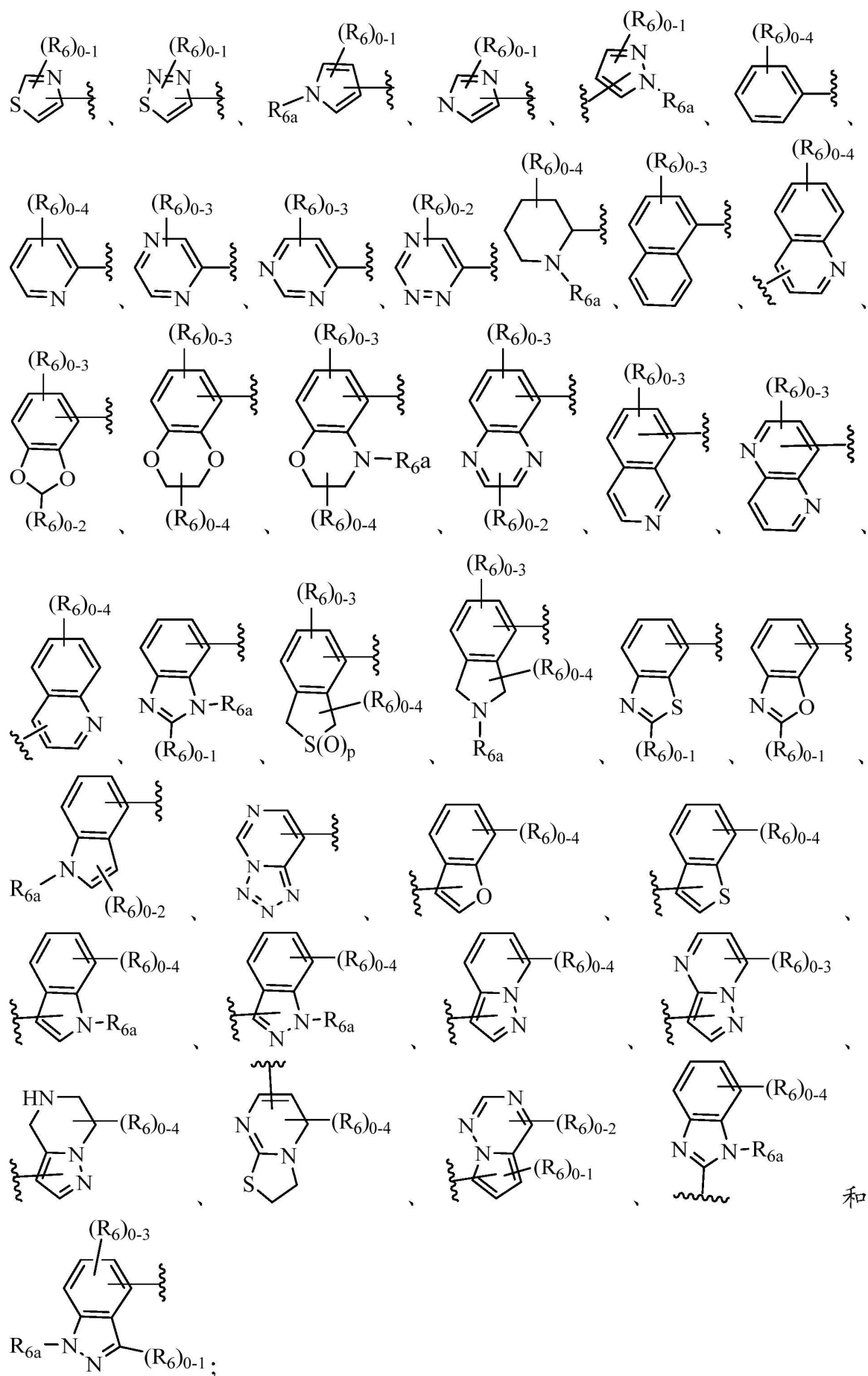
[0076] R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 和取代有0-4个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

[0077] R_2 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 NR_aR_a 和取代有0-4个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

[0078] R_3 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基；

[0079] R_4 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、取代有0-3个 R_e 的 OC_{1-4} 烷基和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；





[0081] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0082] R_{6a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0083] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 烯基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 炔基、取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

[0084] R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_a 和 R_a 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有0-5个 R_e 的杂环;

[0085] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0086] R_c 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基取代有0-5个 R_e 、 C_{2-6} 烯基取代有0-5个 R_e 、 C_{2-6} 炔基取代有0-5个 R_e 、 C_{3-6} 碳环基和杂环基;

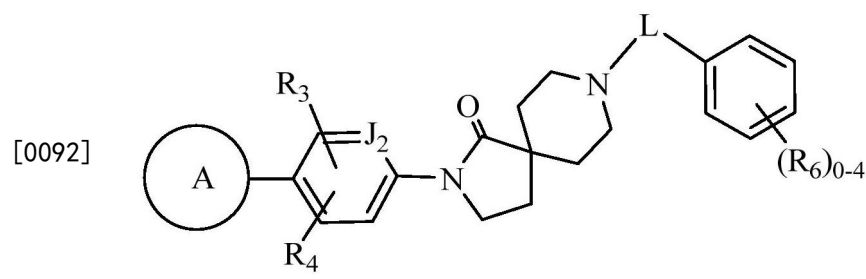
[0087] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基;

[0088] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH和 OC_{1-4} 烷基、 $-NR_gR_g$)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基和 $-(CH_2)_r$ -苯基;

[0089] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基;和

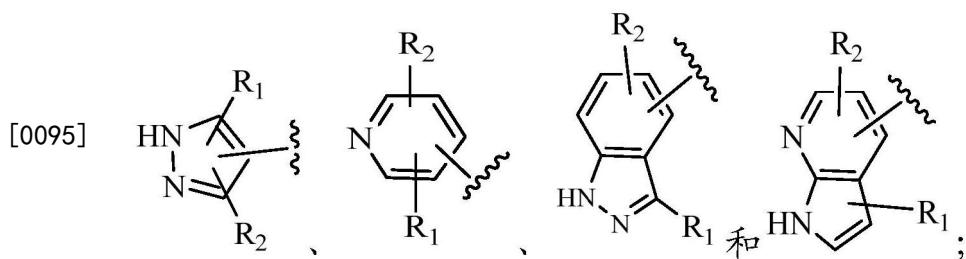
[0090] 其它变量如式(I)中所定义。

[0091] 另一方面,本发明提供式(III)化合物:



[0093] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0094] 环A选自



[0096] J_2 选自N、 CR_3 和 CR_4 ；

[0097] L选自 $-C(O)-$ 和 $-S(O)_p-$ ；

[0098] R_1 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 和取代有0-4个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

[0099] R_2 在每次出现时独立地选自H和取代有0-4个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

[0100] R_3 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基；

[0101] R_4 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、取代有0-3个 R_e 的 OC_{1-4} 烷基和取代有0-3个 R_e 的 C_{1-4} 烷基；

[0102] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_7R_7$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；

[0103] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 烯基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 炔基、取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环；

[0104] R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 R_a 和 R_a 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有0-5个 R_e 的杂环；

[0105] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0106] R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基和杂环基；

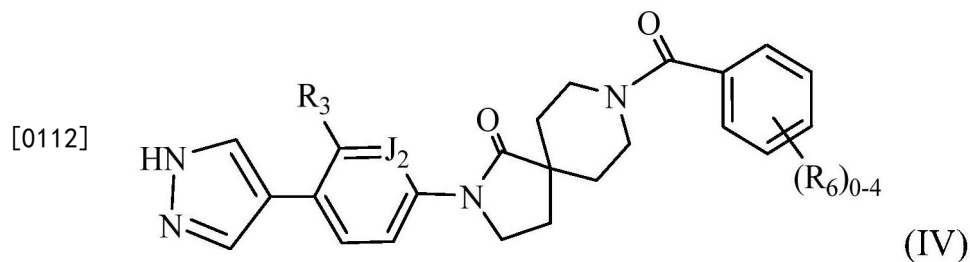
[0107] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基；

[0108] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基（任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基、 NR_gR_g ）、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基和 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0109] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基；和

[0110] 其它变量如式(I)中所定义。

[0111] 另一方面,本发明提供式(IV)化合物:



[0113] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0114] J_2 选自N和CH;

[0115] R_3 选自H、CN、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基;

[0116] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_7R_7$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ;

[0117] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 烯基、取代有1-5个 R_a 的 C_{2-6} 炔基、取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有1-5个 R_a 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有1-5个 R_a 的杂环;

[0118] R_a 在每次出现时独立地选自H、 $C(=O)OR_b$ 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 R_a 和 R_a 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成取代有0-5个 R_e 的杂环;

[0119] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

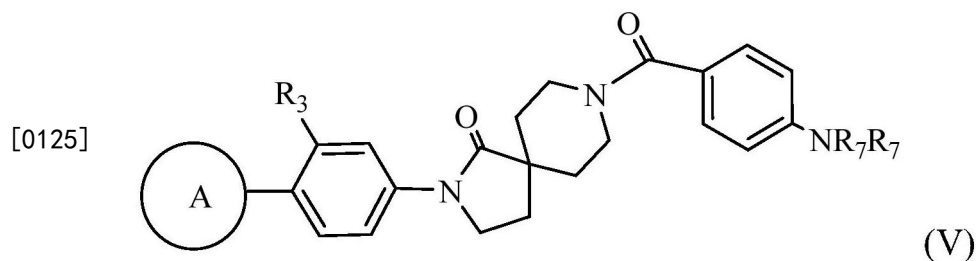
[0120] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 OR_f 、 $NHS(O)_pC_{1-4}$ 烷基、 NR_fR_f 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基;

[0121] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $=O$ 、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基、 NR_gR_g)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基和 $-(CH_2)_r$ -苯基;

[0122] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基;和

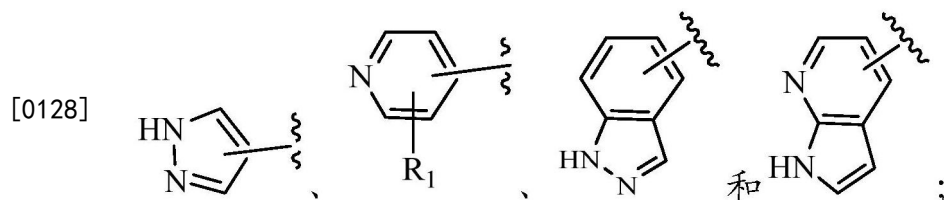
[0123] r 为0、1、2或3的整数。

[0124] 另一方面,本发明提供式(V)化合物:



[0126] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

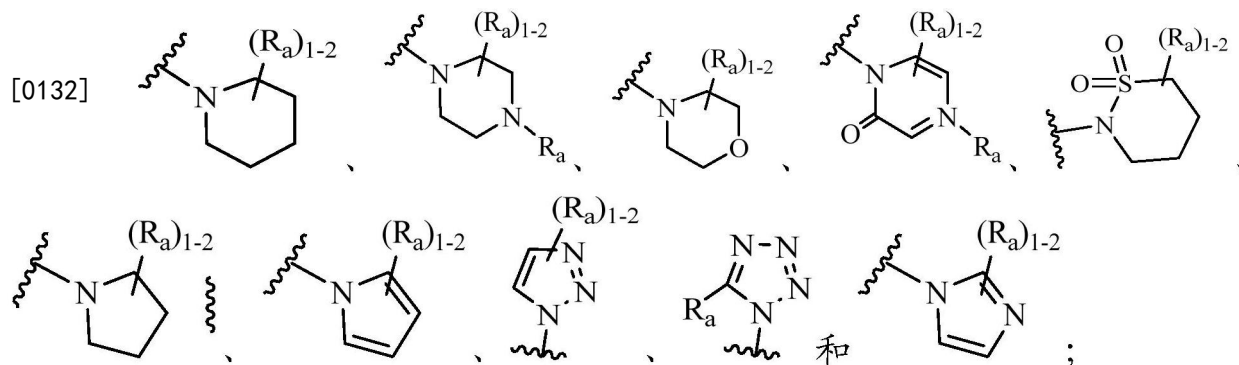
[0127] 环A选自



[0129] R_1 选自H、F、Cl、Br、 NR_aR_a 和 C_{1-4} 烷基；

[0130] R_3 为 $-OC_{1-3}$ 烷基；

[0131] R_7 在每次出现时独立地选自H、取代有1-5个 R_a 的 C_{1-6} 烷基；或 R_7 和 R_7 连同它们两者都连接于的氮原子一起形成选自如下的杂环：



[0133] R_a 在每次出现时独立地选自H、C(=O) OR_b 、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0134] R_b 在每次出现时独立地选自H、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

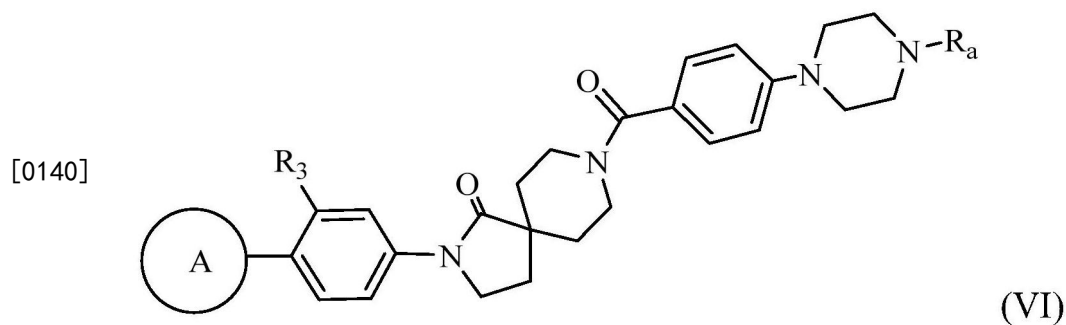
[0135] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、取代有1-4个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 OR_f 、NHS(O) C_{1-4} 烷基、 NR_fR_f 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基、 $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基；

[0136] R_f 在每次出现时独立地选自H、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基（任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基、 NR_gR_g ）、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基和 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0137] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基；和

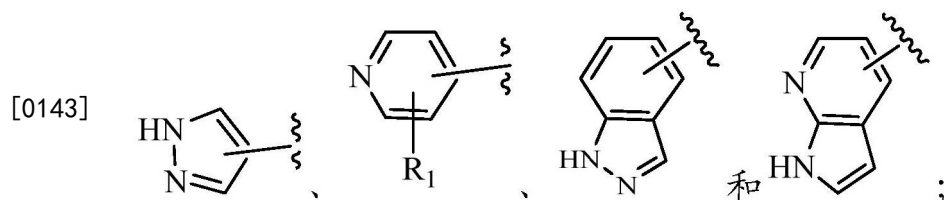
[0138] r 为0、1、2或3的整数。

[0139] 另一方面，本发明提供式(VI)化合物：



[0141] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0142] 环A选自



[0144] R_1 选自H、F、Cl、Br、 NR_aR_a 和 C_{1-4} 烷基；

[0145] R_3 为 $-OC_{1-4}$ 烷基；

[0146] R_a 选自H、C(=O) OC_{1-4} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -芳基和取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0147] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 C_{1-4} 烷基 CO_2H 、 OR_f 、 $NHS(O)_p$ C_{1-4} 烷基、 NR_fR_f 、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基、 $-O(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基；

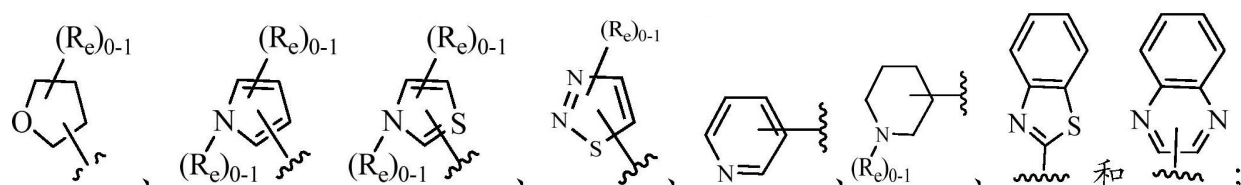
[0148] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基、 NR_gR_g)和 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0149] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基；和

[0150] r 为0、1、2或3的整数。

[0151] 另一方面,本发明提供式(VI)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0152] R_a 选自H、C(=O) OC_{1-4} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、取代有0-5个 R_e 的 $-(CH_2)_r$ -苯基和 $-(CH_2)_r$ -杂环基,其中所述杂环基选自



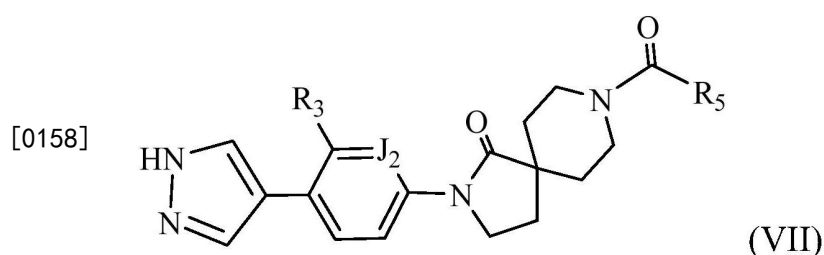
[0153] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、取代有1-4个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 OR_f 、 $NHS(O)_p$ C_{1-4} 烷基、 NR_fR_f 、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基、 $-O(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-O(CH_2)_r$ -杂环基和 $-O(CH_2)_r$ -芳基；

[0154] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH和 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH、 OC_{1-4} 烷基和 NR_gR_g)和 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0155] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基；和

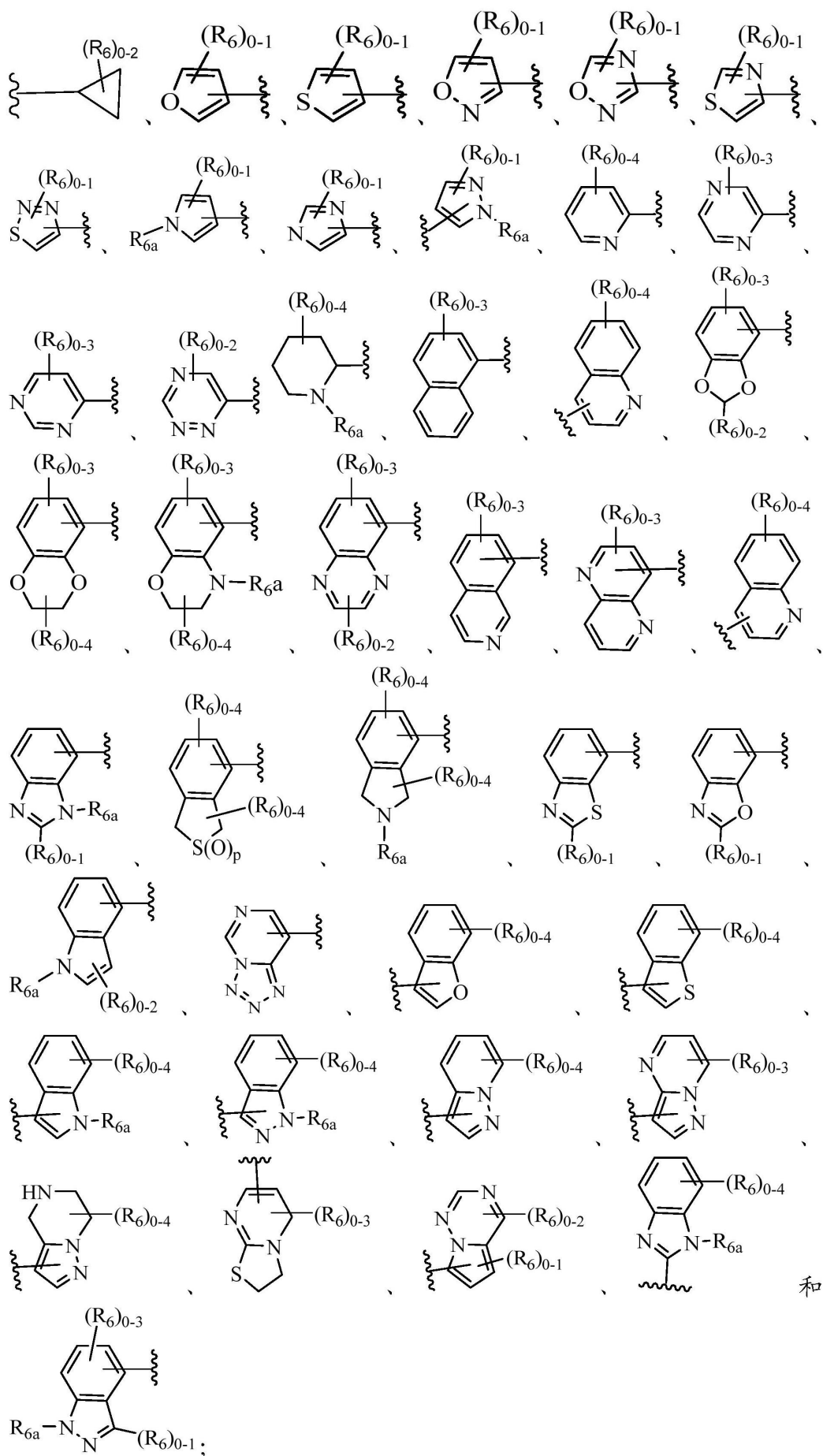
[0156] r 为0、1、2或3的整数。

[0157] 另一方面,本发明提供式(VII)化合物:



[0159] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0160] R_5 选自



[0161] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、硝基、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r -C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；

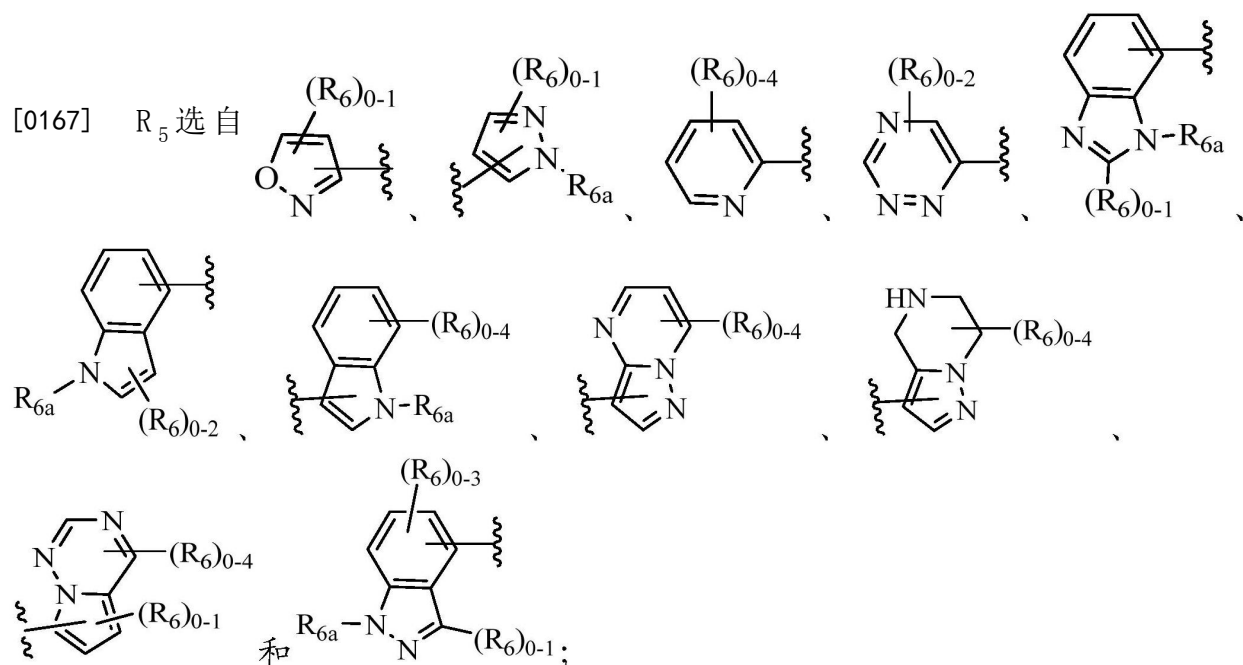
[0162] R_{6a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r -C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；

[0163] p 为0、1或2的整数；

[0164] r 为0、1、2或3的整数；和

[0165] 其它变量如式(I)中所定义。

[0166] 另一方面，本发明提供式(VII)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

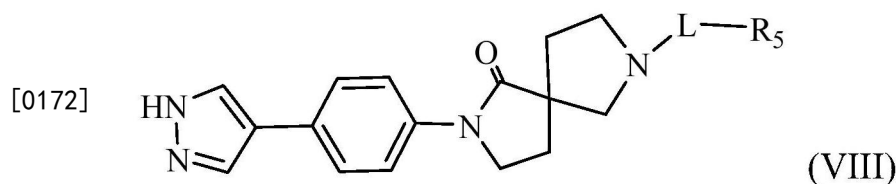


[0168] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 OR_b 、 C_{3-6} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代有0-4个 R_e ；

[0169] R_{6a} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基；和

[0170] 其它变量如式(VII)中所定义。

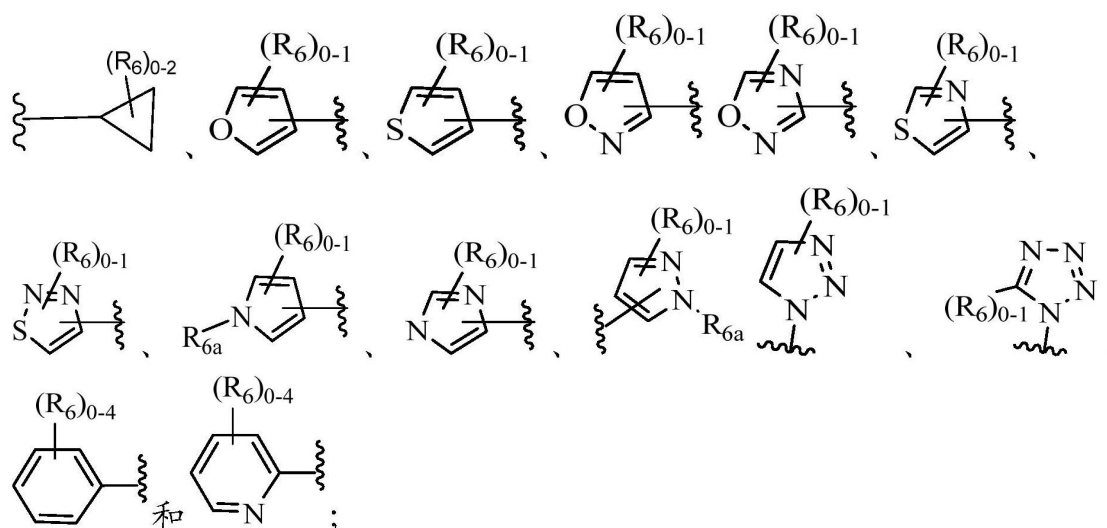
[0171] 另一方面，本发明提供式(VIII)化合物：



[0173] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0174] L 选自 $-C(O)-$ 和 $-S(O)_p-$ ；

[0175] R_5 选自



[0176] R_6 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 和 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ；

[0177] R_{6a} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基；

[0178] R_a 在每次出现时独立地选自H和取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基；

[0179] R_b 在每次出现时独立地选自H和取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基；

[0180] R_c 在每次出现时独立地选自取代有0-5个 R_e 的 C_{1-6} 烷基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 烯基、取代有0-5个 R_e 的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基和杂环基；

[0181] R_e 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、取代有1-5个 R_f 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ 杂环基和 $-(CH_2)_r$ 芳基；

[0182] R_f 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(任选地取代有F、Cl、Br、OH和 OC_{1-4} 烷基、 NR_gR_g)、 C_{3-6} 环烷基和苯基；

[0183] R_g 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-5} 烷基；

[0184] p 为0、1或2的整数；和

[0185] r 为0、1、2或3的整数。

[0186] 本发明可以以其它特定形式实施而不脱离其精神或基本属性。本发明也涵盖本文提及的本发明替代方面的所有组合。应该理解，本发明的任何和所有实施方式可以与任何其它实施方式结合，以描述本发明的另外实施方式。此外，实施方式的任何要素(包括单独的变量定义)意在与任何实施方式的任何和所有其它要素组合以描述另外实施方式。

[0187] 另一方面，本发明提供选自本申请中示例化合物的任何子集列表的化合物。

[0188] 在另一种实施方式中，本发明的化合物具有 $\leq 10\mu M$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0189] 在另一种实施方式中，本发明的化合物具有 $\leq 1\mu M$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0190] 在另一种实施方式中，本发明的化合物具有 $\leq 0.1\mu M$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0191] 在另一种实施方式中，本发明的化合物具有 $\leq 0.05\mu M$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0192] 在另一种实施方式中，本发明的化合物具有 $\leq 0.01\mu M$ 的ROCK IC_{50} 值。

[0193] II. 本发明的其它实施方式

[0194] 在另一种实施方式中，本发明提供组合物，其包含本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物中的至少一种。

[0195] 在另一种实施方式中,本发明提供药物组合物,其包含本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物中的至少一种和药学上可接受的载体。

[0196] 在另一种实施方式中,本发明提供药物组合物,其包含:治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物中的至少一种和药学上可接受的载体。

[0197] 在另一种实施方式中,本发明提供用于制备本发明的化合物的方法。

[0198] 在另一种实施方式中,本发明提供用于制备本发明的化合物的中间体。

[0199] 在另一种实施方式中,本发明提供药物组合物,其进一步包含一种或多种另外治疗剂。

[0200] 在另一种实施方式中,本发明提供用于治疗和/或预防与ROCK活性异常有关的病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗和/或预防的患者给药治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物中的至少一种。本申请使用的术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0201] 本申请使用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物、特别是人的疾病状态,并且包括:(a)抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(b)缓解疾病状态,即导致疾病状态消退。

[0202] 本申请使用的“预防”或“防止”涵盖预防性治疗哺乳动物、特别是人的亚临床疾病状态,旨在减少临床疾病状态发生的可能性。根据与一般人群相比增加患上临床疾病状态的风险的已知因素选择患者进行预防性治疗。“预防性”治疗可分为(a)一级预防和(b)二级预防。一级预防定义为对尚未出现临床疾病状态的患者进行治疗,而二级预防定义为防止相同或相似临床疾病状态的再次出现。在另一种实施方式中,本发明提供本发明的化合物和一种或多种另外治疗剂的组合制剂,以同时、单独或顺序用于治疗。

[0203] 本发明可以以其它特定形式实施而不脱离其精神或基本属性。本发明涵盖本文提及的本发明的优选方面的所有组合。应该理解,本发明的任何和所有实施方式可以与任何一种或多种其它实施方式结合使用以描述另外的实施方式。也应该理解,实施方式的各个单独要素是其自身的独立实施方式。此外,一种实施方式的任何要素意在来自任何实施方式的任何和所有其它要素组合以描述另外的实施方式。

[0204] III. 化学

[0205] 在整个说明书和所附的权利要求书中,给定的化学式或名称应该涵盖所有的立体异构体和光学异构体及其外消旋体(如果存在这种异构体)。除非另有说明,否则所有手性(对映体和非对映体)和外消旋形式都在本发明的范围内。化合物中也可以存在关于C=C双键、C=N双键、环体系等的许多几何异构体,并且预想所有这些稳定的异构体都在本发明中。描述本发明化合物的顺式和反式(或E-和Z-)几何异构体,并且可以分离为异构体的混合物或单独的异构体。本发明的化合物可以光学活性或外消旋的形式进行分离。光学活性形式可以通过拆分外消旋形式或通过由光学活性起始物质合成来制备。用于制备本发明的化合物及本文制备的中间体的所有方法都认为是本发明的一部分。当制备对映体或非对映体产物时,它们可以通过常规方法例如通过色谱法或分步结晶法进行分离。取决于工艺条件,本发明的最终产物可以游离(中性)或盐的形式得到。这些最终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。如果需要,可以将化合物的一种形式转化为另一种形式。游离碱或酸可

转化为盐；盐可以转化为游离化合物或另一种盐；可以将本发明的异构化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明的化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构形式存在，其中氢原子换位至分子的其它部分，并且分子的原子之间的化学键因此进行重排。应该理解，所有互变异构形式，只要它们可能存在，都包括在本发明之内。

[0206] 术语“立体异构体”是指组成相同、它们的原子在空间中的排列不同的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指彼此互为镜像并且不可重叠的一对分子物质之一。术语“非对映异构体”是指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映体物质组成的组合物，其中组合物没有光学活性。

[0207] 符号“R”和“S”表示一个或多个手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述符“R”和“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的一种或多种原子构型，并且意在如文献中所定义地使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222(1996))。

[0208] 术语“手性”是指分子的结构特征，使得不可能将其叠加在其镜像上。术语“纯手性”是指对映体纯度的状态。术语“光学活性”是指纯手性分子或手性分子的非外消旋混合物旋转偏振光平面的程度。

[0209] 本申请使用的术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基这两者。例如，“C₁至C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”（或亚烷基）意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和C₁₀烷基基团。另外，例如，“C₁至C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未取代的或通过至少一个氢由另一个化学基团替代而取代。烷基基团的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（例如，正丁基、异丁基、叔丁基）和戊基（例如，正戊基、异戊基、新戊基）。当使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时，其意在表示直接键。

[0210] “烯基”或“亚烯基”意在包括具有指定碳原子数和一个或多个、优选一个至两个可在沿着链的任何稳定点出现的碳-碳双键的直链或支链构型的烃链。例如，“C₂至C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”（或亚烯基）意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烯基基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

[0211] “炔基”或“亚炔基”意在包括具有一个或多个、优选1个至3个可在沿着链的任何稳定点出现的碳碳三键的直链或支链构型的烃链。例如，“C₂至C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”（或亚炔基）意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基基团；例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0212] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基基团。“C₁至C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”（或烷基氧基）意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷氧基基团。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如正丙氧基和异丙氧基）和叔丁氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基”表示具有通过硫桥连接的所示碳原子数的如上定义的烷基基团；例如甲基-S-和乙基-S-。

[0213] “卤素(Halo)”或“卤素(halogen)”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。“卤代烷基”意在包括具有指定碳原子数、取代有1个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基这两者。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例也包括“氟烷基”，其意在包

括具有指定碳原子数、取代有1个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基这两者。

[0214] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有通过氧桥连接的指定碳原子数的如上定义的卤代烷基基团。例如，“C₁至C₆卤代烷氧基”或“C₁₋₆卤代烷氧基”意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆卤代烷氧基基团。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有通过硫桥连接的指定碳原子数的如上定义的卤代烷基基团；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0215] 术语“环烷基”是指环化烷基基团，包括单环、双环或多环环体系。“C₃至C₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基”意在包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基基团。环烷基基团的实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片基。支链环烷基基团例如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。

[0216] 本申请使用的“碳环”或“碳环残基”意在表示任何稳定的3元、4元、5元、6元、7元或8元单环或双环或7元、8元、9元、10元、11元、12元或13元双环或三环烃环，其中任一个都可以是饱和、部分不饱和、不饱和或芳族的。这种碳环的实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷（十氢萘）、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒎基和四氢萘基（四氢萘）。如上所述，桥环也包括在碳环的定义中（例如，[2.2.2]二环辛烷）。除非另有说明，否则优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环”时，其意指包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时，出现桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。应该注意，桥总是将单环转换成三环。当环进行桥连时，环所述的取代基也可存在于桥上。

[0217] 本申请使用的术语“双环碳环”或“双环碳环基团”意在表示包含两个稠环并且包含碳原子的稳定的9元或10元碳环体系。两个稠合环中，一个环是稠合到第二个环上的苯并环；第二个环是5元或6元碳环，所述碳环是饱和、部分不饱和或不饱和的。双环碳环基团可在任何碳原子上连接至其侧基，从而得到稳定的结构。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的双环碳环基团可在任何碳上是取代的。双环碳环基团的实例是但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茛满基。

[0218] “芳基”基团是指单环或多环芳族烃，包括例如苯基、萘基和菲基。芳基部分是众所周知的并且描述于例如Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)。“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”是指苯基和萘基。除非另有说明，否则“芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”或“芳族残基”可以是未取代的或取代有1个至5个基团、优选1个至3个基团，OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0219] 本申请使用的术语“苄基”是指其中一个氢原子由苯基替代的甲基，其中所述苯基基团可以任选地取代有1个至5个基团、优选1个至3个基团，OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃。

[0220] 本申请使用的术语“杂环”或“杂环基”意在表示稳定的3元、4元、5元、6元或7元单

环或双环或7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元多环杂环,其为饱和、部分不饱和或完全不饱和的,并且包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子;并且包括其中上述杂环的任一个稠合至苯环的任何多环基团。氮和硫杂原子可以任选地氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p为0、1或2)。氮原子可以是取代或未取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义)。杂环可以在任何杂原子或碳原子上连接至其侧基,从而得到稳定的结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的杂环可在碳或氮原子上是取代的。杂环中的氮可以任选地季铵化。优选的是,当杂环中的S和O原子总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是,杂环中的S和O原子的总数不大于1。当使用术语“杂环”时,其意在包括杂芳基。

[0221] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、吡辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基(carbolinyl)、色满基、色烯基、噌啉基、十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、亚吡啶基(indolenyl)、吡啶满基、吡啶嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异吡啶满基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啉基吡啶基(oxazolidinylperimidinyl)、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻噻基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基(piperidonyl)、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基(2-pyrrolidonyl)、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。也包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0222] 5元至10元杂环的实例包括但不限于,吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异噻啉基、八氢异噻啉基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、异噁唑并吡啶基、噻唑啉基、噻啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。

[0223] 5元至6元杂环的实例包括但不限于,吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。也包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0224] 本申请使用的术语“双环杂环”或“双环杂环基”意在表示稳定的9元或10元杂环体系,其含有两个稠环并且包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子。两个稠环中,一个环是5元或6元单环芳族环,其包括5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,各自稠合至第二个环。第二个环为5元或6元单环,其为饱和、部分不饱和或不饱和的并且包含5元杂环、6元杂环或碳环(条件是当第二个环是碳环时,第一个环不是苯并环)。

[0225] 双环杂环基团可在任何杂原子或碳原子上连接至其侧基,从而得到稳定的结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环杂环基可在碳或氮原子上是取代的。优选的是,当杂环中的S和O原子总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是,杂环中的S和O原子的总数不大于1。

[0226] 双环杂环基的实例是但不限于,喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚满基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0227] 本申请使用的术语“芳族杂环基”或“杂芳基”意在表示稳定的单环和多环芳族烃,其包括至少一个杂原子环成员,例如硫、氧或氮。杂芳基基团包括但不限于,吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吲哚满基、苯并二氧杂环戊烷基和苯并二噁烷基。杂芳基基团是取代或未取代的。氮原子是取代或未取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义)。氮和硫杂原子可以任选地氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p是0、1或2)。

[0228] 桥环也包括在杂环的定义中。当一个或多个原子(即,C、O、N或S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时,出现桥环。桥环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳氮基团。应该注意,桥总是将单环转换成三环。当环进行桥连时,环所述的取代基也可以存在于桥上。

[0229] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根。

[0230] 当环结构内使用虚线环时,这表明环结构可以是饱和、部分饱和或不饱和的。

[0231] 如本文所指,术语“取代的”是指至少一个氢原子由非氢基团替代,条件是维持正常化合价并且该替代得到稳定的化合物。当取代基为酮基(即, $=O$)时,则替代原子上的2个氢。酮基取代基不存在于芳族部分上。当据说环体系(例如,碳环或杂环)由羰基或双键取代时,意在羰基或双键是环的一部分(即,在环内)。本申请使用的环双键是在两个相邻的环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

[0232] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下,这些可以通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理而转化为N-氧化物,以得到本发明的其它化合物。因此,认为所显示和要求保护的氮原子覆盖所显示的氮及其N-氧化物($N \rightarrow O$)衍生物。

[0233] 当化合物的任何成分或式中的任何变量出现不止一次时,则其每次出现时的定义独立于其其它情况每次出现时的定义。因此,例如,如果基团显示为取代有0-3个R基团,则所述基团可以任选地取代有至多三个R基团并且每次出现时R独立地选自R的定义。另外,只

有当取代基和/或变量的组合得到稳定的化合物时,这种组合才是可允许的。

[0234] 当显示与取代基的键与连接环中的两个原子的键交叉时,则这种取代基可以与环上的任何原子键合。当列出的取代基未指明这种取代基与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则这种取代基可通过这种取代基中的任何原子键合。只有当取代基和/或变量的组合得到稳定的化合物时,这种组合才是可允许的。

[0235] 本文所用措词“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应和/或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0236] 本申请使用的“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或碱式盐进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团例如胺的无机酸盐或有机酸盐;和酸性基团例如羧酸的碱盐或有机盐。药物上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这种常规的无毒盐包括源自无机酸的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;和由有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸。

[0237] 本发明的药学上可接受的盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,这种盐可以通过将这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适宜碱或酸在水或有机溶剂中或在水与有机溶剂两者的混合物中反应来制备。通常,优选使用非水介质,例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适宜的盐的例举得自Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), 其公开内容在此通过引用并入。

[0238] 另外,式I化合物可具有前药形式。将在体内转化以提供生物活性剂的任何化合物(即,式I化合物)是本发明范围和精神内的前药。各种形式的前药在本领域中是众所周知的。对于这种前药衍生物的实例,参见:

[0239] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 和 Widder, K. 等人, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0240] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. 等人, eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

[0241] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0242] d) Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 和

[0243] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

[0244] 含有羧基的化合物可通过在体内水解以产生式I化合物本身而形成生理学上可水解的酯,其用作前药。这种前药优选口服给药,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下,或者在血液发生水解的情况下,可以使用肠胃外给药。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆链烷酰氧基-C₁₋₆烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基或乙

氧基羰基氧基甲基、氨基乙酰氧基甲基、苯基氨基乙酰氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-甲基)以及例如在青霉素和头孢菌素领域中使用的其它众所周知的生理学上可水解的酯。这种酯可以通过本领域已知的常规技术制备。

[0245] 前药的制备是本领域众所周知的,并且描述于例如,King,F.D.,ed.,*Medicinal Chemistry:Principles and Practice*,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,UK (1994);Testa,B.等人,*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*.Chemistry,Biochemistry and Enzymology,VCH and Wiley-VCH,Zurich,Switzerland (2003);Wermuth H.C.G.,ed.,*The Practice of Medicinal Chemistry*,Academic Press,San Diego,CA (1999)。

[0246] 本发明意在包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般示例而非限制性的,氢的同位素包括氕和氘。氕的原子核中有一个质子和一个中子,其质量是普通氢的两倍。氕可以用符号“ ^2H ”或“D”表示。本文中本身或用于修饰化合物或基团的术语“氕代”,是指用氕原子替代与一个或多个碳连接的一个或多个氢原子。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0247] 同位素标记的本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替其它方面采用的非标记试剂来制备。这种化合物具有多种潜在用途,例如,用作确定潜在药物化合物与靶蛋白或受体结合的能力的标准物和试剂,或用于在体内或体外对与生物受体结合的本发明化合物进行成像。

[0248] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示如下化合物,其足够稳固存在以从反应混合物中分离至有用的纯度,并且配制成有效的治疗剂。优选的是,本发明的化合物不包含N-卤代、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0249] 术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种有机或无机溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括氢键。在某些情况下,例如当一种或多种溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。溶剂化物中的溶剂分子可以有规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物这两者。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域通常已知的。

[0250] 本申请使用的缩写定义如下:“1x”表示一倍,“2x”表示两倍,“3x”表示三倍,“°C”表示摄氏度,“eq”表示当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“μL”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔浓度,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“atm”表示大气压,“psi”表示磅每平方英寸,“conc.”表示浓缩,“sat”或“saturated”表示饱和,“MW”表示分子量,“mp”表示熔点,“ee”表示对映体过量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾质谱法,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱法,“LCMS”表示液相色谱质谱法,“HPLC”表示高压液相色谱法,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱法,“NMR”表示核磁共振光谱法,“nOe”表示核奥弗豪泽光谱学, ^1H 表示质子,“ δ ”表示 δ (delta),“s”表示单峰,“d”表示双峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,以及“ α ”、“ β ”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟知的立体化学名称。

[0251]

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Me | 甲基 |
| Et | 乙基 |
| Pr | 丙基 |
| <i>i</i> -Pr | 异丙基 |
| Bu | 丁基 |
| <i>i</i> -Bu | 异丁基 |
| <i>t</i> -Bu | 叔丁基 |
| Ph | 苯基 |
| Bn | 苄基 |
| Boc | 叔丁氧基羰基 |
| AcOH 或 HOAc | 乙酸 |
| BOP 试剂 | 苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 |
| CBz | 碳苄氧基 |
| CH ₂ Cl ₂ | 二氯甲烷 |
| CH ₃ CN 或 ACN | 乙腈 |
| CDCl ₃ | 氘代氯仿 |
| CHCl ₃ | 氯仿 |
| DCM | 二氯甲烷 |

[0252]

| | |
|---------------------------------|------------|
| DEA | 二乙胺 |
| DIC 或 DIPCDI | 二异丙基碳二亚胺 |
| DIEA、DIPEA 或 Hunig 碱 | 二异丙基乙胺 |
| DMAP | 4-二甲基氨基吡啶 |
| DME | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF | 二甲基甲酰胺 |
| DMSO | 二甲亚砜 |
| cDNA | 互补 DNA |
| EDTA | 乙二胺四乙酸 |
| Et ₃ N 或 TEA | 三乙胺 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| Et ₂ O | 乙醚 |
| EtOH | 乙醇 |
| HCl | 盐酸 |
| Hex | 己烷 |
| K ₂ CO ₃ | 碳酸钾 |
| KOAc | 乙酸钾 |
| K ₃ PO ₄ | 磷酸钾 |
| LAH | 氢化铝锂 |
| LG | 离去基团 |
| MeOH | 甲醇 |
| MgSO ₄ | 硫酸镁 |
| MsOH 或 MSA | 甲磺酸 |
| NaOAc | 乙酸钠 |
| NaCl | 氯化钠 |
| NaH | 氢化钠 |
| NaHCO ₃ | 碳酸氢钠 |
| Na ₂ CO ₃ | 碳酸钠 |
| Na ₂ SO ₄ | 硫酸钠 |

| | | |
|--------|---------------------|----------------|
| [0253] | NH ₄ Cl | 氯化铵 |
| | OTf | 三氟甲磺酸盐或三氟甲烷磺酸盐 |
| | Pd/C | 钯炭 |
| | PG | 保护基团 |
| | i-PrOH 或 IPA | 异丙醇 |
| | rt | 室温 |
| | RT 或 t _R | 保留时间 |
| | SiO ₂ | 氧化硅 |
| | TEA | 三乙胺 |
| | TFA | 三氟乙酸 |
| | THF | 四氢呋喃 |
| | T3P® | 丙烷膦酸酐 |

[0254] IV. 生物学

[0255] 体外测定

[0256] 本发明化合物作为ROCK抑制剂的有效性可以在30μL的试样中确定,所述试样包含20mM HEPES (pH为7.5)、20mM MgCl₂、0.015%Brij-35、4mM DTT、5μM ATP和1.5μM肽底物(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (SEQ ID No.1)。将化合物溶解在DMSO中,使得DMSO的最终浓度<2%,并用Rho激酶变体引发反应。培育后,通过加入EDTA终止反应,并且使用LABCHIP® 3000Reader (Caliper Life Sciences) 分离磷酸化和非磷酸化的肽。对照由不含化合物的试样组成,背景由包含酶和底物但从反应开始就具有EDTA以抑制激酶活性的试样组成。以量效形式测试化合物,并在每种浓度的化合物计算对激酶活性的抑制作用。使用曲线拟合程序拟合抑制数据以确定IC₅₀;即,抑制50%激酶活性所需的化合物浓度。

[0257] V. 药物组合物、制剂和组合

[0258] 本发明的化合物可以以片剂、胶囊剂(其中包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、酞剂、悬浮剂、糖浆剂和乳剂等口服剂型给药。它们也可以静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下、或肌肉内形式给药,所有使用剂型都为药学领域技术人员所熟知。它们可以单独给药,但其通常将与根据所选的给药途径和标准药物实践选择的药物载体一起给药。

[0259] 术语“药物组合物”是指包含本发明化合物与至少一种另外药学上可接受的载体的组合的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域普遍接受的用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质,其包括,即,佐剂、赋形剂或媒介物,例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,其具体取决于给药方式的性质和剂型。药学上可接受的载体是根据许多因素在本领域普通技术人员的能力范围内配制的。这些包括但不限于:配制的活性剂的类型和性质;含有试剂的组合物待给药的患者;组合物的预期给药途径;和靶向治疗指征。药学上可接受的载体包括含水和非含水液体介质以及各种固体和半固体剂型。这种载

体除活性剂外还可以包括许多不同的成分和添加剂,这种另外成分包括在制剂中是由于本领域技术人员熟知的多种原因,例如使活性剂、粘合剂稳定化,等等。对适宜的药学上可接受的载体和它们的选择涉及的因素因子的描述可得自各种容易获得的来源,例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)。

[0260] 当然,本发明化合物的剂量方案将根据已知因素而变化,所述因素例如特定试剂的药效特性及其给药方式和给药途径;接受者的种类、年龄、性别、健康状况、医疗状况和体重;症状的性质和程度;同期治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能以及所需效果。医生或兽医可以确定并且开出预防、抵抗、阻止疾病进展所需的有效量的药物。

[0261] 作为一般指导,各活性成分的每日口服剂量当用于所示效果时,将为每天约0.001至约1000mg/kg体重、优选约0.01至约100mg/kg体重,最优选约0.1至约20mg/kg/天。在恒定速率输注期间,静脉内最优选的剂量范围将为约0.001至约10mg/kg/分钟。本发明的化合物可以单个每日剂量给药,或总的每日剂量可以分为每天两次、三次或四次的剂量给药。

[0262] 本发明的化合物也可以通过肠胃外给药(例如,静脉内、动脉内、肌肉或皮下)来给药。当静脉内或动脉内给药时,剂量可以连续或间断地给予。此外,可以开发用于肌肉和皮下递送的制剂,以确保活性药物成分的逐渐释放。

[0263] 本发明化合物可以通过局部使用合适的鼻内赋形剂以鼻内形式给药,或通过透皮途径使用透皮皮肤贴剂给药。当以透皮递送系统的形式给药时,在整个剂量方案中,剂量给药当然将是连续的而不是间断的。

[0264] 化合物通常以与适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体(本文中统称为药物载体)的混合物形式给药,所述适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体根据预期的给药形式例如口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂进行适宜选择,并且与常规药物实践相一致。

[0265] 例如,对于片剂或胶囊剂形式的口服给药,可以将活性药物成分与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合,所述惰性载体例如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等;对于液体形式的口服给药,可以将口服药物组分与任何口服、无毒、药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。此外,当需要或必要时,也可以将适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂并入混合物中。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0266] 本发明的化合物也可以脂质体递送系统例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可以由多种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0267] 本发明的化合物也可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这种聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺-苯酚或取代有棕榈酰基残基的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与可用于实现药物控制释放的一类可生物降解的聚合物偶联,所述可生物降解的聚合物例如,聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯(polyorthoesters)、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯(polycyanoacylates)和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0268] 适合于给药的剂型(药物组合物)每剂量单位可包含约1毫克至约1000毫克活性成分。这些药物组合物中,活性成分通常将以基于组合物的总重量约0.1-95重量%的量存在。

[0269] 明胶胶囊可以包含活性成分和粉状载体例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片剂。片剂和胶囊剂两者都可制成缓释产品,以在数小时内提供连续释放药物。压制片剂可以涂糖衣或薄膜衣以掩盖任何不愉快的味道并且保护片剂不受大气影响,或涂肠溶衣以在胃肠道中选择性崩解。

[0270] 用于口服给药的液体剂型可以包含着色和调味剂以增加患者的接受度。

[0271] 通常,水、适宜的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液和相关的糖溶液以及二醇例如丙二醇或聚乙二醇是适用于肠胃外溶液的载体。肠胃外给药的溶液优选包含活性成分的水溶性盐、适宜的稳定剂以及如果需要的缓冲物质。抗氧化剂,例如单独或组合的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸是适宜的稳定剂。也使用柠檬酸及其盐和EDTA钠。此外,肠胃外溶液可以包含防腐剂,例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯代丁醇。

[0272] 本发明的化合物可以单独给药或与一种或多种另外治疗剂组合给药。“组合给药”或“组合治疗”是指将本发明的化合物和一种或多种另外治疗剂同时给药于正在治疗的哺乳动物。当组合给药时,各组分可以同时给药或在不同时间点以任何次序顺序给药。因此,各组分可以单独但在时间上足够紧密地给药,以提供所需的治疗效果。

[0273] 本发明的化合物也可用作标准或参比合物,例如作为质量标准或对照,用于涉及ROCK抑制的测试或测定中。这种化合物可以提供于商业试剂盒中,例如用于涉及ROCK的药物研究。例如,本发明的化合物可以在测定中用作参比以将其已知活性与未知活性的化合物进行比较。这将确保实验人员能够正确进行测定并且为比较提供依据,特别是如果试验化合物是参比化合物的衍生物时。在开发新的测定法或方案时,可以使用根据本发明的化合物测试其有效性。

[0274] 本发明也包括制造制品。本申请使用的制造制品意在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制造制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中组合物包含:第一治疗剂,包含:本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;和(c)包装说明书,说明该药物组合物可用于治疗心血管和/或炎症性疾病(如前所定义)。在另一种实施方式中,包装说明书说明该药物组合物可以与第二种治疗剂组合使用(如前所定义),以治疗心血管和/或炎症性疾病。制造制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内并且组分(c)位于第二容器内或第二容器外。位于第一和第二容器内意指相应容器将物品保持在其边界内。

[0275] 第一容器是用于容纳药物组合物的容器。该容器可用于制造、储存、运输和/或单个/批量销售。第一容器意在覆盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、容纳、储存或分配药品的任何其它容器。

[0276] 第二容器是用于容纳第一容器以及任选的包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸袋或塑料袋)、小袋和麻袋。包装说明书可以通过胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法物理地附接到第一容器的外部,或者它可以放置在第二容器内部而无需任何物理方式附接到第一容器。或者,包装说明书位于第二容器的外部。当位于第二容器的外部时,包装说明书优选通过胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法进行物理地附接。或者,它可以邻近或接触第二容器的外部而无需物理地

衔接。

[0277] 包装说明书是陈述与位于第一容器内的药物组合物有关的信息的标签、标记、标识等。陈述的信息通常由管理制造产品销售地区的监管机构(例如,美国食品药品监督管理局)确定。优选地,包装说明书特别陈述已经批准药物组合物的适应症。包装说明书可以由任何人可以在其中或在其上读取信息的材料制成。优选地,包装说明书是其上已经形成(例如,印刷或施加)所需信息的可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、背胶纸或塑料等)。

[0278] 在以下示例性实施方式的描述过程中,本发明的其它特征将变得明显,所述描述为了说明本发明而给出,并不意在限制本发明。以下实施例已使用本文公开的方法进行制备、分离和表征。

[0279] VI. 包括方案的一般合成

[0280] 本发明的化合物可以通过有机化学领域技术人员可用的方法合成(Maffrand, J.P.等人,Heterocycles,16(1):35-37(1981))。下面描述制备本发明化合物的一般合成方案。这些方案是说明性的,并非意在限制本领域技术人员可以用于制备本文公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员来说将是明显的。另外,为了得到所需的一种或多种化合物,合成中的各个步骤可以以交替顺序进行。

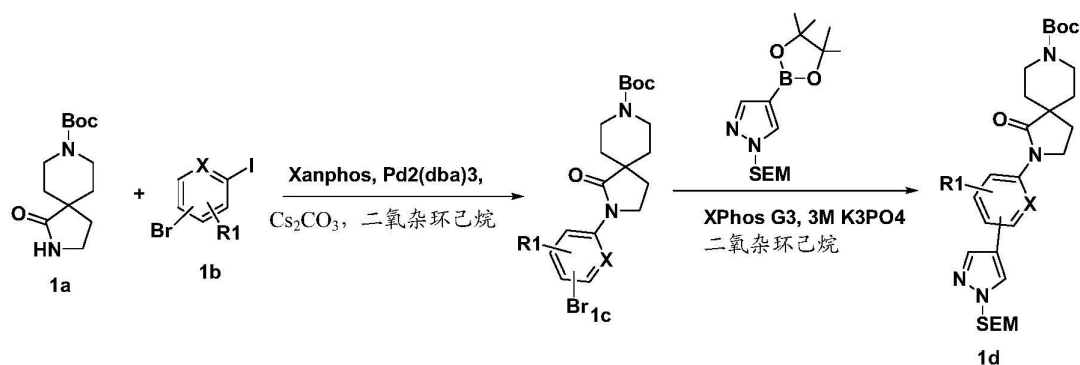
[0281] 通过一般方案中描述的方法制备的本发明化合物的实例在下文所述的中间体和实施例部分中给出。纯手性实例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。例如,纯手性化合物可以通过手性相制备HPLC分离外消旋产物来制备。或者,可以通过已知产生对映体富集的产物的方法来制备实施例化合物。这些包括但不限于将手性辅助官能团并入外消旋中间体中,所述外消旋中间体起到控制转化的非对映异构选择性的作用,在裂解手性助剂时提供对映体富集的产物。

[0282] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员已知的多种方法来制备。如本领域技术人员理解的,本发明的化合物可以使用下述方法连同合成有机化学领域中已知的合成方法一起合成。优选的方法包括但不限于下述方法。反应在适宜于所用试剂和材料并且适宜于进行转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能团应与提出的转化相一致。这有时将需要作出判断以改变合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种工艺方案以得到所需的本发明化合物。

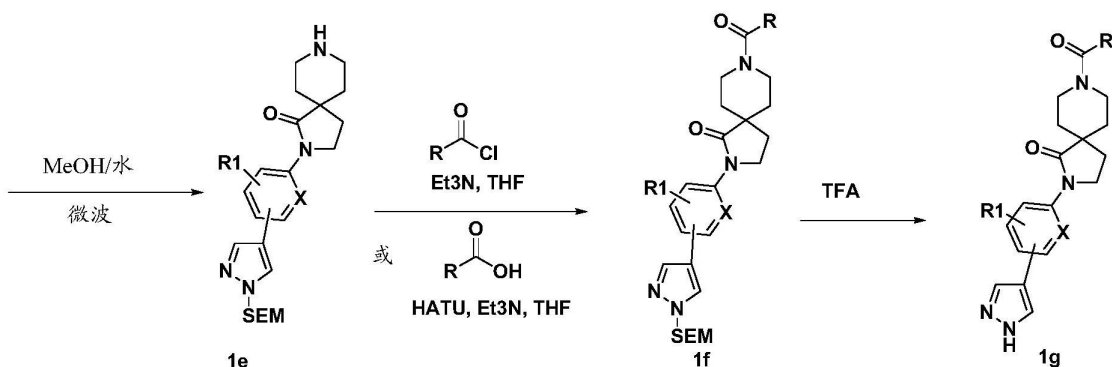
[0283] 也将认识到,在该领域中任何合成路线的规划中的另一个主要考虑因素是对用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团的明智选择。描述对于受过培训的从业人员的许多替代选择的权威性报道是Greene等人,(Protective Groups in Organic Synthesis,4th Edition,Wiley-Interscience(2006))。

[0284] 本发明的代表性的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮化合物1g可以如方案1所示制备。从1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯1a开始,使用Xanphos、Pd₂(dba)₃和Cs₂CO₃使1a与1b偶联得到1c。使用XPhos第三代催化剂进行与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的Suzuki偶联得到1d。然后选择性地除去Boc保护基团,然后与乙酰氯或羧酸偶联得到1f。然后除去SEM保护基团得到1g。

[0285] 方案1

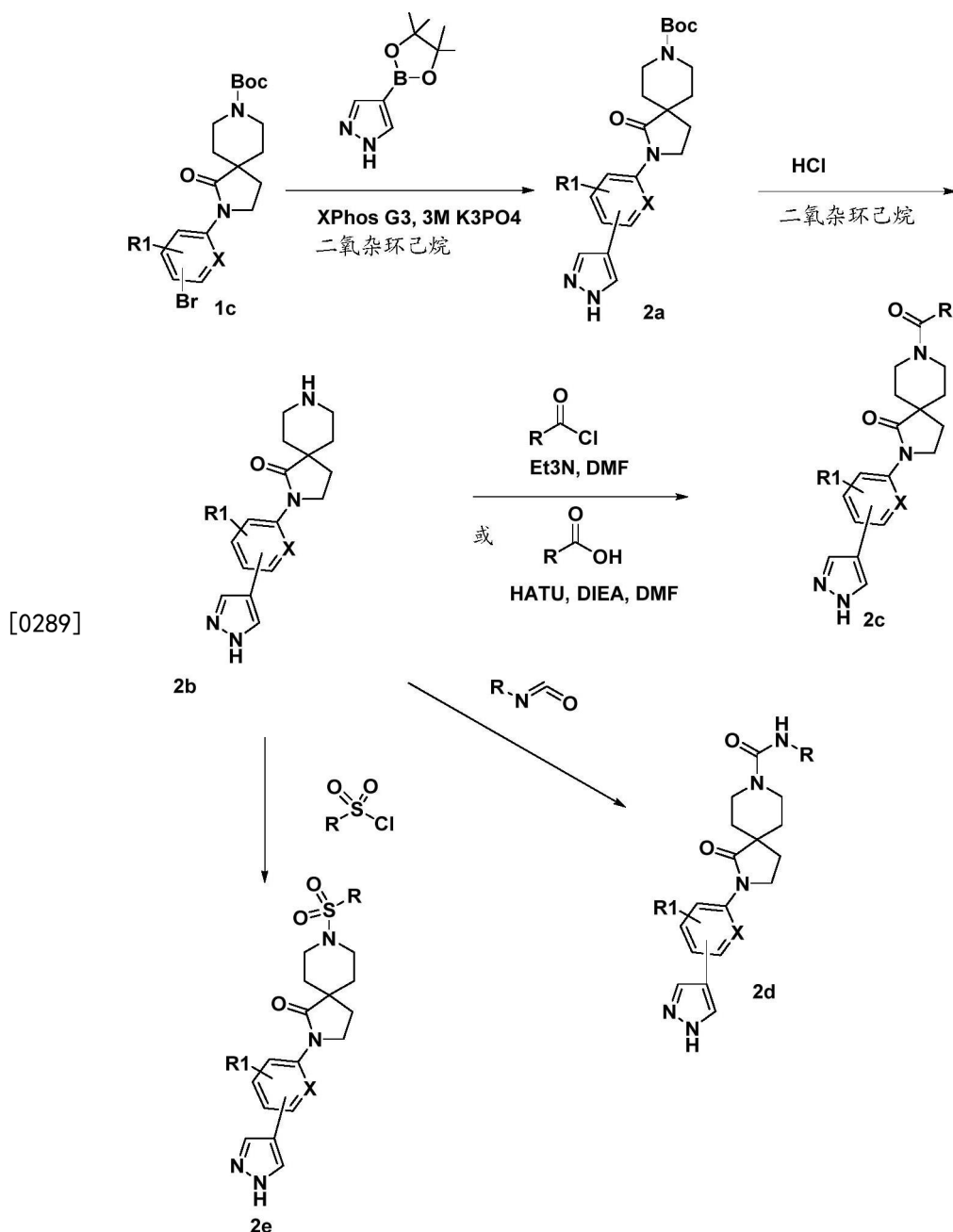


[0286]



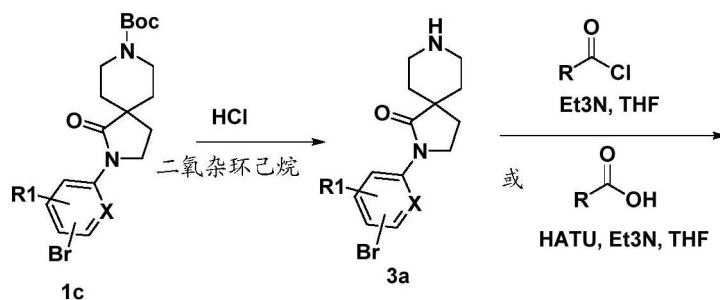
[0287] 本发明的代表性的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮化合物2c、2d和2e也可以如方案2所示制备,其中首先进行Suzuki偶联反应。从方案1所示的1c开始,使用XPhos第三代催化剂进行1c与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶的Suzuki偶联得到2a,此后除去Boc保护基团得到2b。然后2b可与乙酰氯或羧酸偶联得到酰胺2c,或与异腈反应得到脒2d,或与磺酰氯偶联得到磺酰胺(sulfonamides)2e。

[0288] 方案2



[0290] 本发明的代表性的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮化合物3c也可以如方案3所示制备,其中铰链芳基(hinge aryl group)的Suzuki偶联在合成的最后一步中进行。脱保护1c的Boc基团得到3a,其可与乙酰氯或羧酸偶联得到3b。3b与芳基硼酸或硼酸酯的Suzuki偶联得到3c。

[0291] 方案3

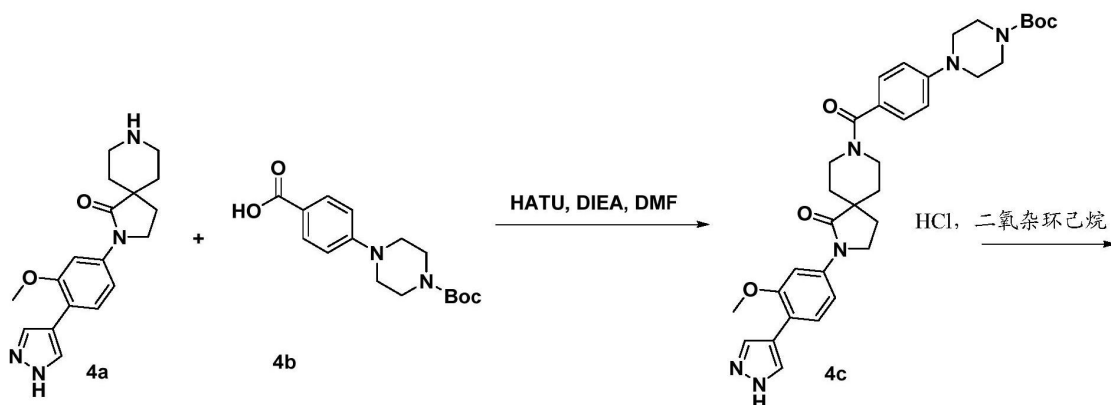


[0292]

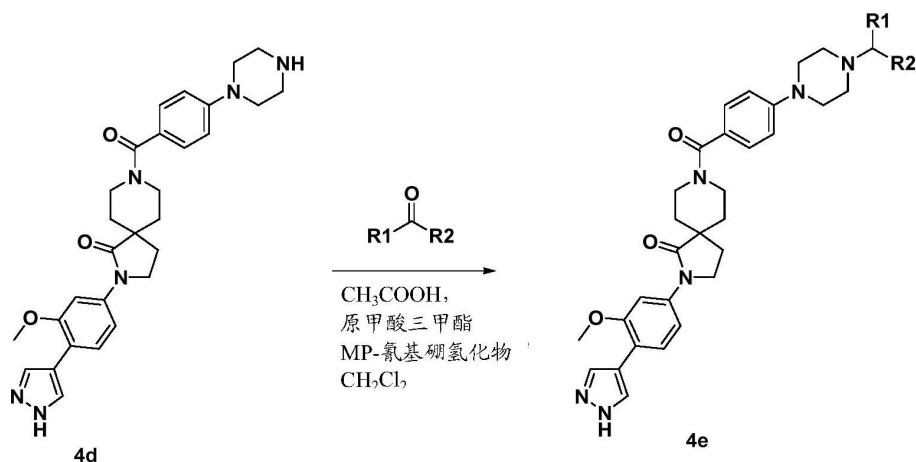


[0293] 本发明的代表性的2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮化合物4e可以如方案4所示制备。4a和4b偶联、然后脱保护Boc基团得到4d。然后4e可以通过4d与醛和酮的还原胺化来合成。

[0294] 方案4



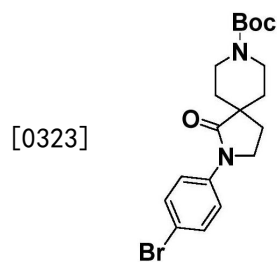
[0295]



[0296] 纯化方法A:

[0297] 粗制物质通过制备LC/MS使用以下条件下纯化:

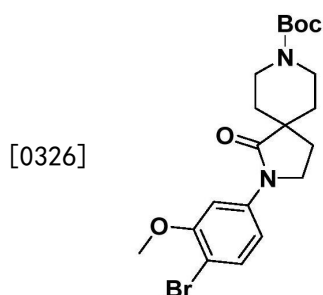
- [0298] 柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;
- [0299] 流动相A:5:95乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0300] 流动相B:95:5乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0301] 梯度:20分钟内15-55%B,然后在100%B保持5分钟;
- [0302] 流速:20mL/min。
- [0303] 将含有所需产物的级分合并,并通过离心蒸发干燥。
- [0304] 纯化方法B:
- [0305] 粗制物质通过制备LC/MS使用以下条件下纯化:
- [0306] 柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;
- [0307] 流动相A:5:95乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0308] 流动相B:95:5乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0309] 梯度:20分钟内15-100%B,然后在100%B保持2分钟;
- [0310] 流速:20mL/min。
- [0311] 将含有所需产物的级分合并,并通过离心蒸发干燥。
- [0312] 纯化方法C:
- [0313] 粗制物质通过制备LC/MS使用以下条件下纯化:
- [0314] 柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;
- [0315] 流动相A:5:95乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0316] 流动相B:95:5乙腈:含有10mM乙酸铵的水;
- [0317] 梯度:19分钟内0-20%B,然后在100%B保持5分钟;
- [0318] 流速:20mL/min。
- [0319] 将含有所需产物的级分合并,并通过离心蒸发干燥。
- [0320] 分析保留时间方法1:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10mM乙酸铵的水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:3分钟内0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV,在220nm。
- [0321] 分析保留时间方法2:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含有0.1%三氟乙酸的水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:3分钟内0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV,在220nm。
- [0322] 中间体1:制备2-(4-溴苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。



- [0324] 在可密封的反应管中加入1-溴-4-碘苯(1112mg,3.93mmol)、1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg,1.966mmol)、碳酸铯(1281mg,3.93mmol)和二氧杂环己

烷(3932 μ l)。用氮气吹洗反应。然后加入9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(171mg, 0.295mmol)和Pd₂(dba)₃(90mg, 0.098mmol)并使氮气鼓泡通过反应1min。将反应密封并在100℃搅拌过夜。将反应在EtOAc(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层分离,用水(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100% EtOAc/Hex梯度)纯化,得到2-(4-溴苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(740mg, 1.663mmol, 85%收率),其为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.64(m, 2H), 7.61-7.51(m, 2H), 3.91-3.83(m, 2H), 3.80(t, J=7.0Hz, 2H), 2.98(br.s., 2H), 2.09(t, J=7.0Hz, 2H), 1.62(td, J=12.4, 4.4Hz, 2H), 1.54-1.47(m, 2H), 1.42(s, 9H)。¹³C NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 177.4, 154.4, 139.4, 131.9, 121.8, 116.3, 79.2, 44.9, 44.7, 32.1, 28.6, 28.0。MS(ESI)m/z: 411.0(M+H)⁺。

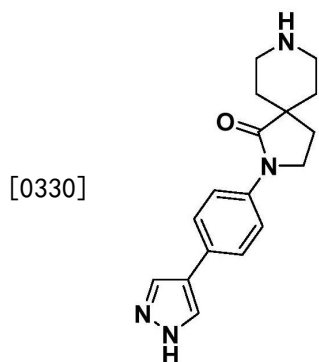
[0325] 中间体2:制备2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。



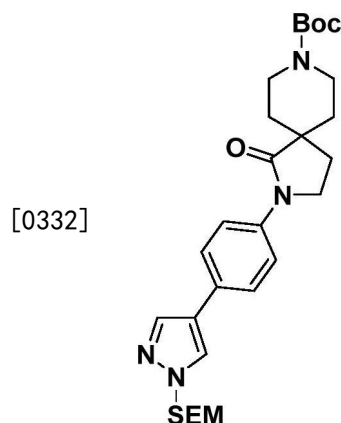
[0327] 在可密封的反应管中加入1-溴-4-碘-2-甲氧基苯(2461mg, 7.86mmol)、1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1000mg, 3.93mmol)、碳酸铯(2562mg, 7.86mmol)和二氧杂环己烷(7864 μ l)。用氮气吹洗反应。然后加入9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(341mg, 0.590mmol)、Pd₂(dba)₃(180mg, 0.197mmol)并使氮气鼓泡通过反应1min。将反应密封并在100℃搅拌过夜。将反应在EtOAc(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层分离,用水(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100% EtOAc/Hex梯度)纯化,得到2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.6g, 3.64mmol, 93%收率),其为米色固体。

[0328] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.67(d, J=2.2Hz, 1H), 7.55(d, J=8.5Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 3.96-3.78(m, 7H), 3.10-2.84(m, 2H), 2.10(t, J=6.9Hz, 2H), 1.62(dd, J=12.0, 4.0Hz, 2H), 1.51(d, J=13.5Hz, 2H), 1.42(s, 9H)。MS(ESI)m/z: 439.0, 441.0(M+H)⁺。

[0329] 中间体3:制备2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮,TFA

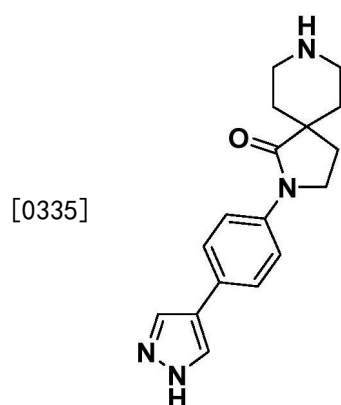


[0331] 3A. 制备1-氧代-2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。



[0333] 向微波小瓶中加入中间体1(1000mg, 2.443mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(951mg, 2.93mmol)、3M磷酸三钾(2.443mL, 7.33mmol)、二氧杂环己烷(10mL)和甲磺酸(2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(103mg, 0.122mmol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌45min。将反应在EtOAc(30mL)和水(20mL)之间分配。将有机层分离,用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到1-氧代-2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(760mg, 1.443mmol, 59.1%收率),其为灰白色固体。MS (ESI) m/z: 527.3 (M+H)⁺。

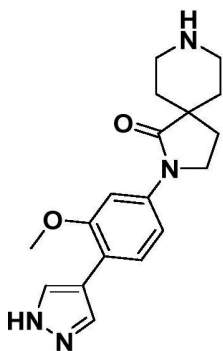
[0334] 3B. 制备2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮TFA



[0336] 向圆底烧瓶中加入中间体3A(20mg, 0.038mmol)、CH₂Cl₂(0.5mL)和TFA(0.5mL)。将反应在室温搅拌3h。将反应浓缩并使用制备HPLC纯化。将所需级分浓缩,得到2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮TFA(10mg, 0.024mmol, 62.9%收率),其为米色固体。¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ7.99(br.s., 2H), 7.64(s, 4H), 3.94(q, J=6.2Hz, 2H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.26-3.15(m, 2H), 2.28-2.21(m, 2H), 2.19-2.07(m, 2H), 1.95-1.76(m, 2H); MS (ESI) m/z: 297.1 (M+H)⁺。ROCK2 IC₅₀=1010nM

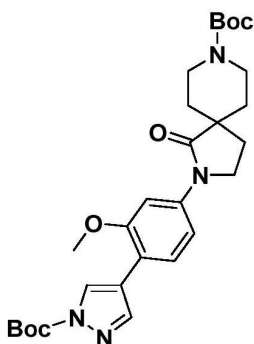
[0337] 中间体4: 制备2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl

[0338]



[0339] 4A. 制备2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。

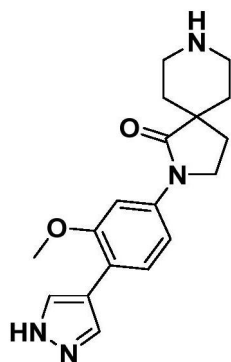
[0340]



[0341] 向圆底烧瓶中加入中间体2 (1.8g, 4.10mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.808g, 6.15mmol)、3M磷酸三钾 (4.10mL, 12.29mmol)、二氧杂环己烷 (10mL) 和氯(2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (0.226g, 0.287mmol)。将反应用氮气吹洗,然后在80℃搅拌4h。将反应在EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 之间分配。将有机层分离,用水 (20mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100%EtOAc/Hex梯度) 纯化,得到2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)-3-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.98g, 3.76mmol, 92% 收率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 3H), 3.10-2.88 (m, 2H), 2.11 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.51 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H)⁺。

[0342] 4B. 制备2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 2HCl

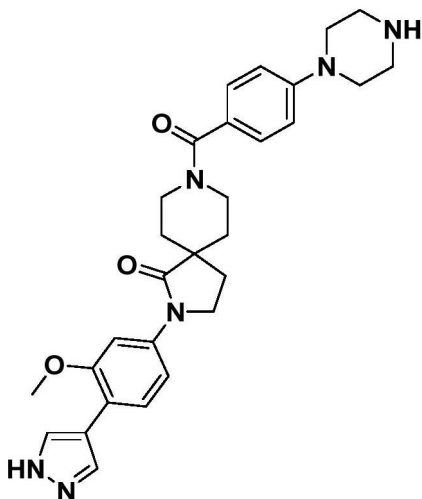
[0343]



[0344] 向圆底烧瓶中加入中间体4A(1.98g, 3.76mmol)、二氧杂环己烷(10mL)和在二氧杂环己烷中的4N HCl(2.285mL, 75mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩, 得到2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl(1.5g, 3.76mmol, 100%收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z : 327.0 (M+H)⁺。

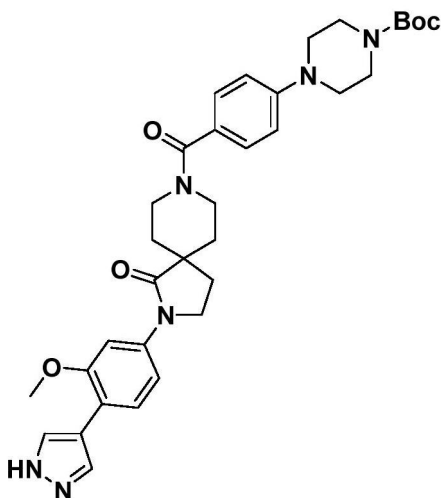
[0345] 中间体5: 制备2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl

[0346]



[0347] 5A. 制备4-(4-(2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0348]

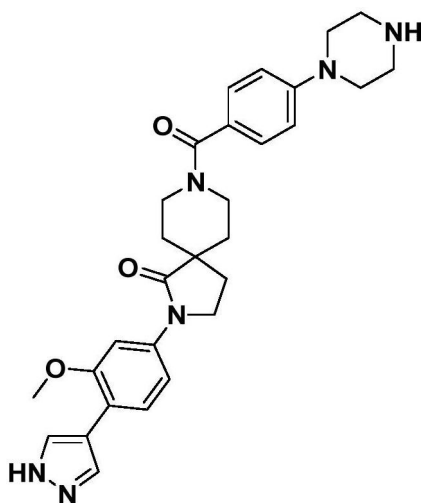


[0349] 向1打兰小瓶中加入4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(345mg, 1.127mmol)、THF(5mL)、HATU(514mg, 1.352mmol)和Et₃N(0.785mL, 5.63mmol)。将反应在室温搅拌10min, 然后加入中间体4(450mg, 1.127mmol), 并使反应继续进行4h。将反应在EtOAc(20ml)和水(15ml)之间分配。将有机层分离, 用盐水(15ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度, 然后0-20%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化, 得到4-(4-(2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 0.813mmol, 72.2%收率), 其为浅米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.52-

3.42 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.22-3.19 (m, 4H), 2.15 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.57 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 615.1 (M+H)⁺。

[0350] 5B. 制备2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl

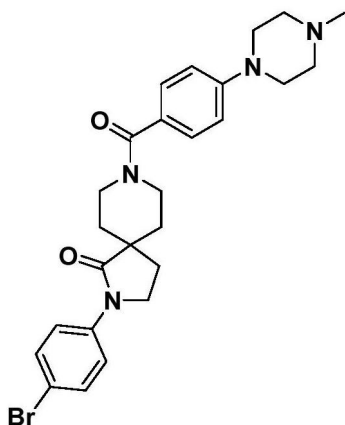
[0351]



[0352] 向圆底烧瓶中加入中间体5A(380mg, 0.618mmol)、二氧杂环己烷(3mL)和在二氧杂环己烷中的4N HCl(0.019mL, 0.618mmol)。将反应在室温搅拌4h。将反应浓缩, 得到2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl(350mg, 0.596mmol, 96%收率), 其为白色固体。MS (ESI) m/z: 515.0 (M+H)⁺。

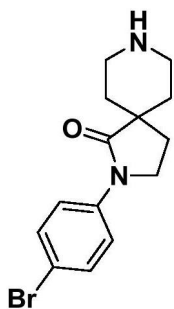
[0353] 中间体6: 制备2-(4-溴苯基)-8-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮。

[0354]



[0355] 6A. 制备2-(4-溴苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl。

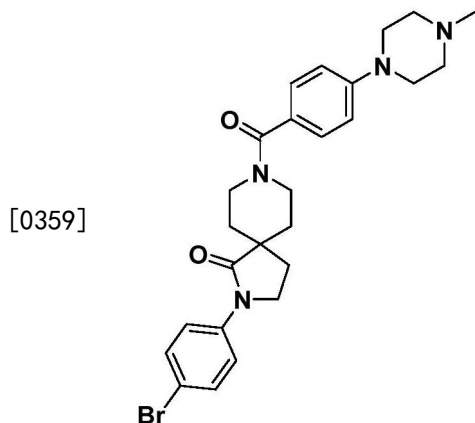
[0356]



[0357] 向圆底烧瓶中加入中间体1(630mg, 1.539mmol)、二氧杂环己烷(5ml)和在二氧杂

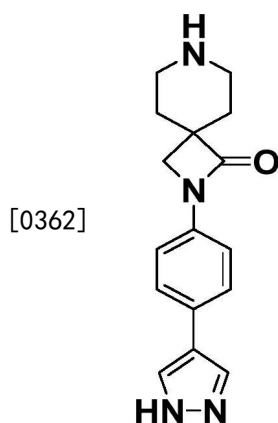
环己烷中的4N HCl(7696 μ l, 30.8mmol)。将反应在室温搅拌3h。将反应浓缩,得到2-(4-溴苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl(530mg, 1.533mmol, 100%收率),其为浅色固体。MS (ESI)m/z: 308.8, 310.8(M+H)⁺。

[0358] 6B. 制备2-(4-溴苯基)-8-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮。



[0360] 向圆底烧瓶中加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(147mg, 0.665mmol)、THF(10mL)、HATU(304mg, 0.798mmol)和Et₃N(0.464mL, 3.33mmol)。将反应在室温搅拌10min,然后加入6A(230mg, 0.665mmol),并使反应继续进行2h。将反应浓缩,并将残余物使用ISCO系统(0-15%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化,得到2-(4-溴苯基)-8-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(305mg, 0.596mmol, 90%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.71-7.63(m, 2H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99(d, J=8.8Hz, 2H), 4.17-3.85(m, 2H), 3.82(t, J=6.9Hz, 2H), 3.35-3.28(m, 7H), 3.18(br.s., 2H), 2.84-2.66(m, 2H), 2.44(br.s., 2H), 2.14(t, J=6.9Hz, 2H), 1.77-1.65(m, 2H), 1.57(d, J=12.7Hz, 2H); MS (ESI)m/z: 511.0, 513.0(M+H)⁺。

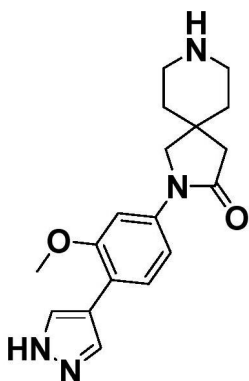
[0361] 中间体7: 制备2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮2HCl



[0363] 2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮2HCl(20mg, 0.056)以与中间体3中所述步骤类似的方式、使用1-氧代-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(150mg, 0.624mmol)制备; MS (ESI)m/z: 283.0(M+H)⁺。

[0364] 中间体8: 制备2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮2HCl

[0365]

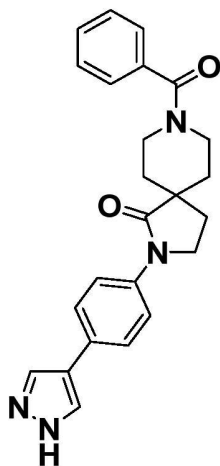


[0366] 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮2HCl (70mg, 0.167mmol) 以与中间体4中所述步骤类似的方式、使用3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(150mg, 0.59mmol) 制备。MS (ESI) m/z : 327.1 (M+H)⁺。

[0367] 实施例:

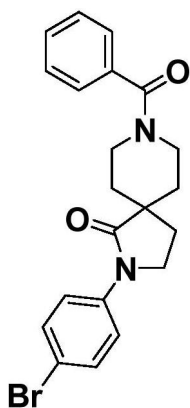
[0368] 实施例1: 制备8-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0369]



[0370] 1A: 制备8-苯甲酰基-2-(4-溴苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0371]

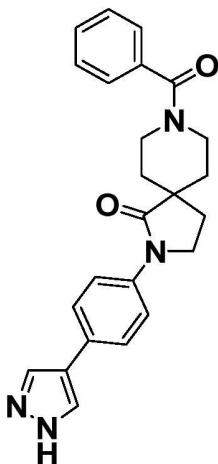


[0372] 向圆底烧瓶中加入中间体3 (38mg, 0.110mmol)、THF (2mL)、Hunig碱 (0.115mL, 0.660mmol) 和苯甲酰氯 (23.18mg, 0.165mmol)。将反应在室温搅拌15min。将反应在EtOAc (30ml) 和水 (20ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 得到8-苯甲酰基-2-(4-溴苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (45mg, 0.109mmol, 99%收率), 其为灰白色固

体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 3.82 (br. s., 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.81-1.45 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 412.9, 414.9 (M+H)⁺。

[0373] 1B: 制备8-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0374]

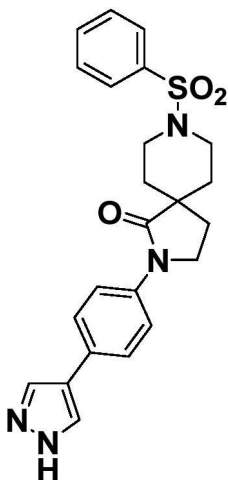


[0375] 向微波小瓶中加入1A (45mg, 0.109mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (42.3mg, 0.218mmol)、磷酸三钾 (0.145mL, 0.436mmol)、二氧杂环己烷 (2mL) 和甲磺酸 (2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯(II) (9.22mg, 10.89μmol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌35min。将反应在EtOAc (10mL) 和水 (5mL) 之间分配。将有机层分离, 用盐水 (5mL) 洗涤, 干燥并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到8-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (6.6mg, 0.016mmol, 14.8% 收率)。

[0376] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.11 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.69-7.56 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 5H), 3.82 (br. s., 2H), 3.52 (br. s., 2H), 3.33-3.05 (m, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90-1.40 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 400.8 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.3 (方法1); ROCK 2IC₅₀ = 326nM。

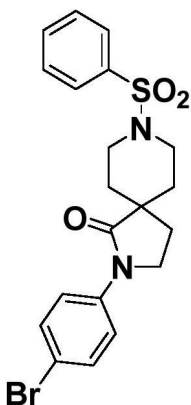
[0377] 实施例2: 制备8-(苯磺酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0378]



[0379] 2A: 制备2-(4-溴苯基)-8-(苯磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

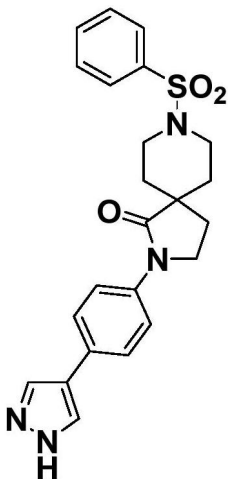
[0380]



[0381] 向圆底烧瓶中加入中间体3 (38mg, 0.110mmol)、THF (2mL)、Hunig碱 (0.115mL, 0.660mmol) 和苯磺酰氯 (29.1mg, 0.165mmol)。将反应在室温搅拌15min。将反应在EtOAc (30ml) 和水 (20ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 得到2-(4-溴苯基)-8-(苯磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (38mg, 0.085mmol, 77%收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z: 448.9, 450.9 (M+H)⁺。

[0382] 2B: 制备8-(苯磺酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0383]

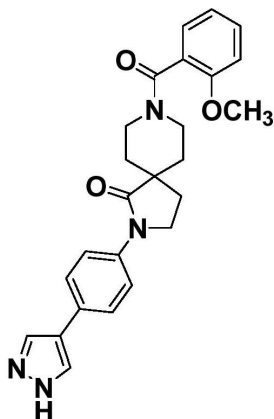


[0384] 向微波小瓶中加入2A (37mg, 0.082mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (32.0mg, 0.165mmol)、3M磷酸三钾 (0.110mL, 0.329mmol)、二氧杂环己烷 (2mL) 和甲磺酸 (2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯(II) (6.97mg, 8.23μmol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌35min。将反应在EtOAc (10ml) 和水 (5ml) 之间分配。将有机层分离, 用盐水 (5ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到8-(苯磺酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (6.8mg, 0.015mmol, 18.8%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.16-8.01 (m, 1H), 8.00-7.84 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 4H), 3.72 (br t, J=6.9Hz, 2H), 3.51 (br d, J=12.1Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.86 (br t, J=6.8Hz, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.61 (br d, J=13.4Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 437.2 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.51 (方法1); ROCK2 IC₅₀=330nM。

[0385] 实施例3: 制备8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂

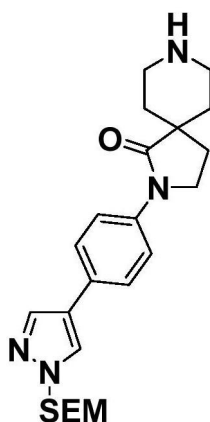
螺[4.5]癸烷-1-酮。

[0386]



[0387] 3A:制备2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

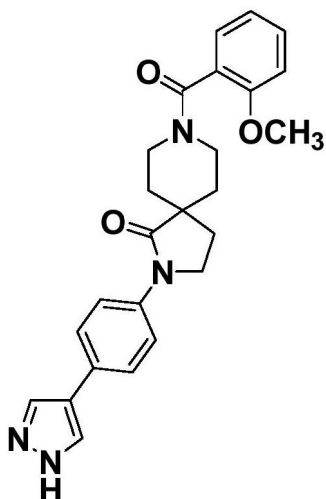
[0388]



[0389] 向微波小瓶中加入中间体3A(595mg,1.130mmol)、MeOH(8mL)和H₂O(45mL)。将反应在150℃搅拌90min。将反应用EtOAc(3x 20ml)萃取。将合并的EtOAc经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(295mg,0.691mmol,61.2%收率),其为灰白色固体。(ESI)m/z:427.1(M+H)⁺。

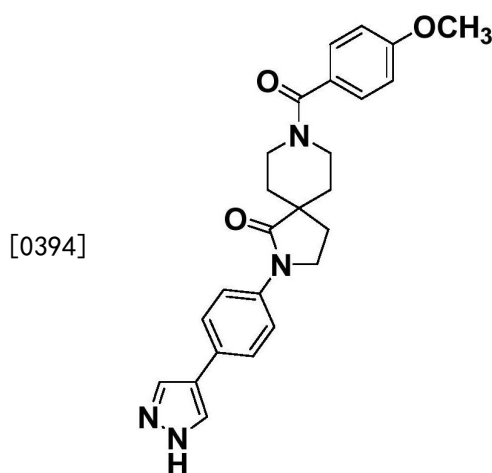
[0390] 3B:制备8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮。

[0391]



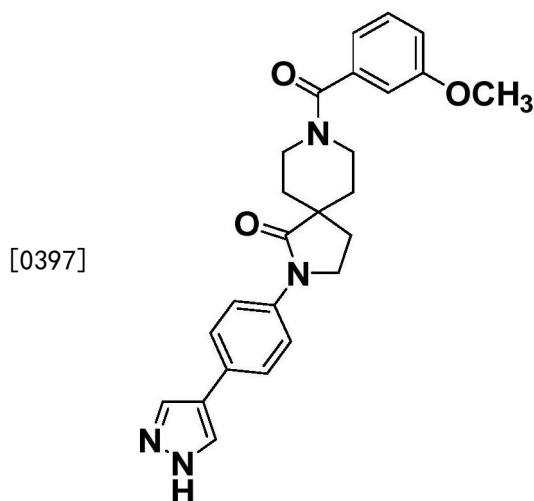
[0392] 向圆底烧瓶中加入3A (25mg, 0.059mmol)、THF (1mL)、2-甲氧基苯甲酰氯 (11.00mg, 0.064mmol) 和Et₃N (0.012mL, 0.088mmol)。将反应在室温搅拌1h。将反应浓缩, 然后加入CH₂Cl₂ (0.5mL) 和TFA (0.5mL), 然后将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩, 并将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (11.6mg, 0.026mmol, 45.1% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-7.85 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 7.29-6.92 (m, 3H), 4.49-4.28 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 4H), 3.33 (br d, J=8.8Hz, 1H), 3.21-2.99 (m, 2H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.83-1.39 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 431.3 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.43 (方法1); ROCK2 IC₅₀=160nM。

[0393] 实施例4: 制备8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



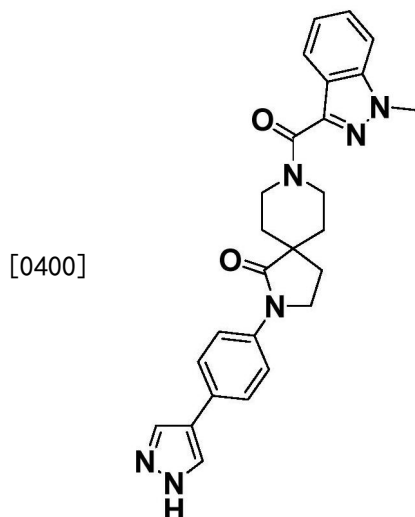
[0395] 8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (12.2mg, 0.027mmol, 46.9% 收率) 以与实施例3中所述的过程类似的方式、使用4-甲氧基苯甲酰氯 (11.00mg, 0.064mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-7.82 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.82 (br s., 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.13 (br s., 2H), 1.70 (br s., 2H), 1.56 (br s., 2H); MS (ESI) m/z: 431.3 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.32 (方法2); ROCK2 IC₅₀=21nM。

[0396] 实施例5: 制备8-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0398] 8-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(9.6mg,0.021mmol,36.5%收率)以与实施例3中所述的过程类似的方式、使用3-甲氧基苯甲酰氯(11.00mg,0.064mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.11(br.s.,1H),7.94(br.s.,1H),7.72-7.55(m,4H),7.37(t,J=7.9Hz,1H),7.02(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),6.96-6.88(m,2H),3.82(br.s.,2H),3.78(s,3H),3.58-3.52(m,2H),3.31-3.03(m,2H),2.13(br.s.,2H),1.66(br.s.,3H),1.51(br.s.,1H);MS(ESI)m/z:431.3(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.49(方法1);ROCK2 IC₅₀=85nM。

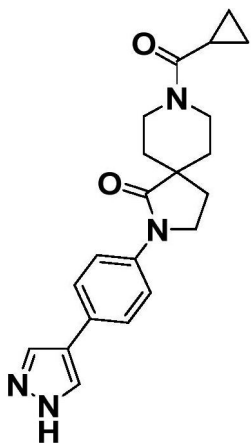
[0399] 实施例6:制备8-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0401] 向圆底烧瓶中加入3A(25mg,0.059mmol)、THF(1mL)、1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(10.32mg,0.059mmol)、HATU(26.7mg,0.070mmol)和Et₃N(0.012mL,0.088mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应在EtOAc(20ml)和水(15ml)之间分配。将有机层分离,用盐水(15ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入CH₂Cl₂(0.5mL)和TFA(0.5mL)。将反应在室温搅拌4h。将反应浓缩,并使用纯化方法A进行纯化,得到8-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(10.2mg,0.022mmol,37.5%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.8.14(br.s.,1H),7.93(d,J=8.1Hz,2H),7.74-7.57(m,5H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.26(t,J=7.4Hz,1H),4.55(br.s.,1H),4.47(br.s.,1H),4.10(s,3H),3.85(br.s.,2H),3.65-3.56(m,1H),3.16(d,J=5.7Hz,1H),2.19(d,J=6.0Hz,2H),1.86-1.73(m,2H),1.68(br.s.,1H),1.60(br.s.,1H);MS(ESI)m/z:455.0(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.34(方法2);ROCK2 IC₅₀=143nM。

[0402] 实施例7:制备8-环丙烷羰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

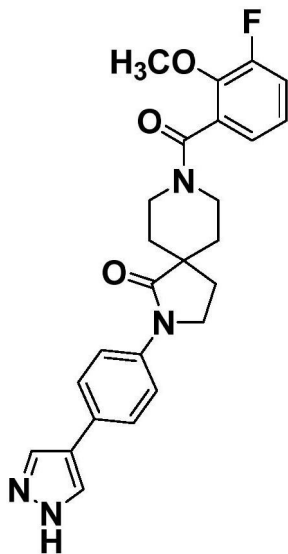
[0403]



[0404] 8-环丙烷羰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(9.9mg,0.027mmol,45.4%收率)以与实施例3中所述的过程类似的方式、使用环丙烷羰基氯化物(6.13mg,0.059mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.15(br.s.,1H),7.91(br.s.,1H),7.72-7.54(m,4H),4.21(br.s.,2H),3.84(t,J=6.9Hz,2H),3.33(br.s.,1H),2.90(br.s.,1H),2.14(t,J=6.9Hz,2H),2.00(t,J=6.1Hz,1H),1.73(br.s.,1H),1.63-1.44(m,3H),0.72(br.s.,4H);MS(ESI)m/z:365.2(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.11,方法1;ROCK2 IC₅₀=875nM。

[0405] 实施例8:制备8-(3-氟-2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0406]

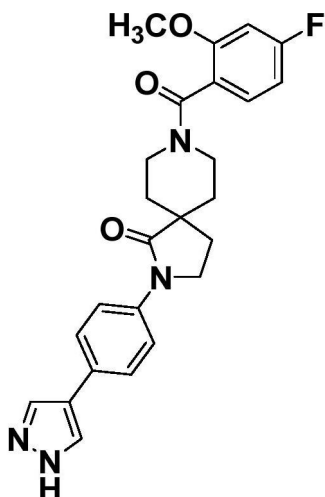


[0407] 8-(3-氟-2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(7.6mg,0.017mmol,47.2%收率)以与实施例6中所述的过程类似的方式、使用3-氟-2-甲氧基苯甲酸(5.98mg,0.035mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.15(br.s.,1H),7.90(br.s.,1H),7.76-7.54(m,4H),7.40-7.27(m,1H),7.17(br.s.,1H),7.12-6.96(m,1H),4.37(br.s.,1H),3.99-3.71(m,5H),3.42(s,1H),3.21-3.04(m,2H),2.24-2.04(m,2H),1.80-1.57(m,3H),1.48(d,J=12.5Hz,1H);MS(ESI)m/z:449.3(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.48(方法1);ROCK2 IC₅₀=112nM。

[0408] 实施例9:制备8-(4-氟-2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二

氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

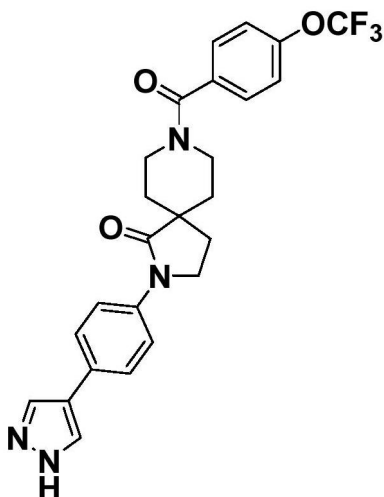
[0409]



[0410] 8-(4-氟-2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(7.6mg,0.017mmol,28.3%收率)以与实施例6中所述的过程类似的方式、使用4-氟-2-甲氧基苯甲酸(9.97mg,0.059mmol)制备。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.16(br.s.,1H), 7.99-7.79(m,1H), 7.72-7.54(m,4H), 7.34-7.13(m,1H), 7.01(d,J=11.0Hz,1H), 6.84(br.s.,1H), 4.33(d,J=13.7Hz,1H), 3.91-3.69(m,5H), 3.47-3.31(m,1H), 3.23-3.00(m,2H), 2.26-2.00(m,2H), 1.82-1.52(m,3H), 1.46(d,J=12.8Hz,1H);MS(ESI)m/z:449.1(M+H) $^+$;分析HPLC保留时间:1.47(方法1);ROCK2 IC_{50} =241nM。

[0411] 实施例10:制备2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

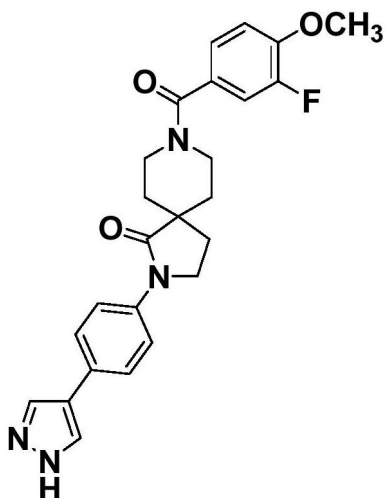
[0412]



[0413] 2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(14.5mg,0.030mmol,36.1%收率)以与实施例6中所述的过程类似的方式、使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸(16.9mg,0.082mmol)制备。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.16(br.s.,1H), 7.93(br.s.,1H), 7.70-7.64(m,2H), 7.63-7.59(m,2H), 7.56(d,J=8.5Hz,2H), 7.45(d,J=8.2Hz,2H), 4.40-4.21(m,1H), 3.83(br.s.,2H), 3.30-3.07(m,1H), 2.60-2.45(m,2H), 2.23-2.06(m,2H), 1.87-1.60(m,3H), 1.53(br.s.,1H);MS(ESI)m/z:485.2(M+H) $^+$;分析HPLC保留时间:1.74(方法2);ROCK2 IC_{50} =95nM。

[0414] 实施例11:制备8-(3-氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

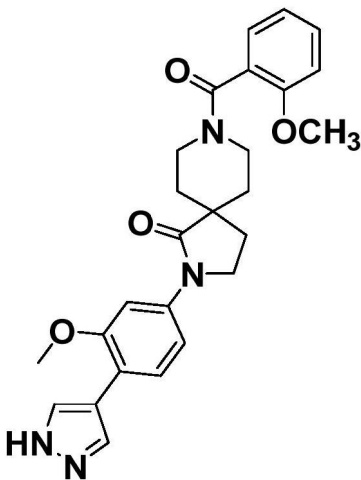
[0415]



[0416] 8-(3-氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(15.8mg,0.035mmol,58.9%收率)以与实施例6中所述的过程类似的方式、使用3-氟-4-甲氧基苯甲酸(9.97mg,0.059mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.13(br.s.,1H),7.91(br.s.,1H),7.71-7.55(m,4H),7.28(d,J=11.6Hz,1H),7.23(br.s.,2H),4.23(q,J=5.2Hz,2H),3.87(s,3H),3.84-3.80(m,2H),3.68-3.63(m,2H),2.13(br.s.,2H),1.72(br.s.,2H),1.57(br.s.,2H);MS(ESI)m/z:449.2(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.53(方法1);ROCK2 EC₅₀=16nM。

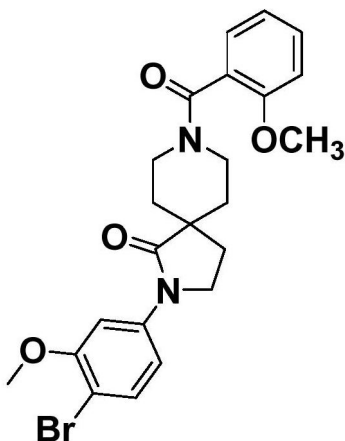
[0417] 实施例12:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0418]



[0419] 12A:制备2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

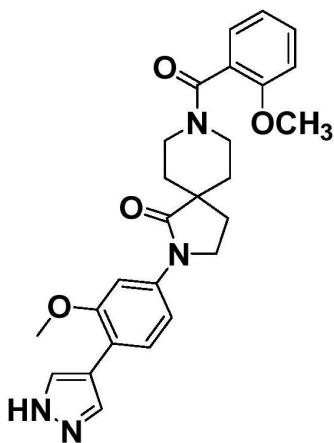
[0420]



[0421] 向圆底烧瓶中加入中间体2 (50mg, 0.114mmol) 和在二氧杂环己烷 (0.5mL) 中的4N HCl (1.423mL, 5.69mmol)。将反应在室温搅拌30min。将反应浓缩。然后将反应溶解在THF (1.5mL) 和Et₃N (0.095mL, 0.683mmol) 中, 向反应中加入2-甲氧基苯甲酰氯 (23.30mg, 0.137mmol)。将反应在室温搅拌15min。然后将反应在EtOAc (20ml) 和水 (10ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 得到2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (50mg, 0.106mmol, 93% 收率), 其为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (dd, J=10.5, 1.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.01 (q, J=7.4Hz, 1H), 4.36 (dd, J=17.6, 13.8Hz, 1H), 3.85 (d, J=5.0Hz, 4H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.21-3.01 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 3H), 1.46 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 473.0, 475.0 (M+H)⁺。

[0422] 12B: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

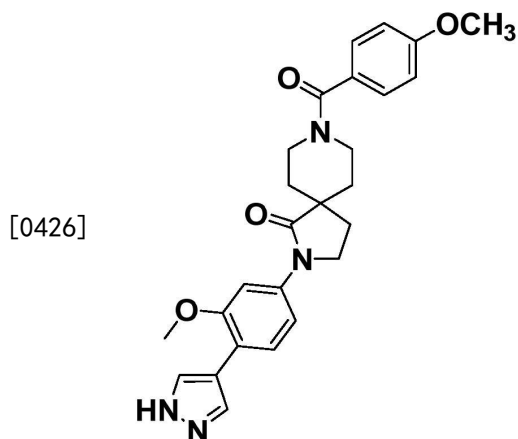
[0423]



[0424] 向微波小瓶中加入2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (60mg, 0.127mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (73.8mg, 0.380mmol)、磷酸三钾 (0.169mL, 0.507mmol)、二氧杂环己烷 (3mL) 和甲磺酸 (2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (II) (10.73mg, 0.013mmol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌30min。将反应在EtOAc (50ml) 和水 (20ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20ml) 和盐

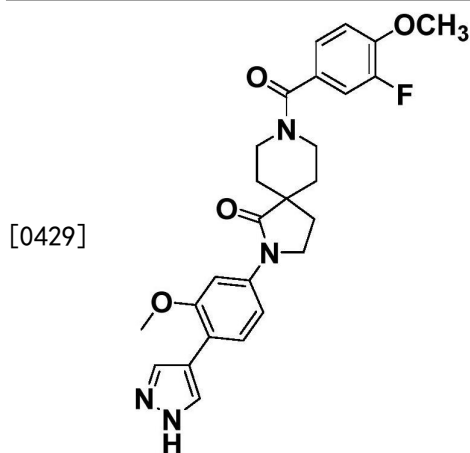
水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化,得到2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(21.6mg,0.046mmol,36.3%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.30-7.78(m,2H),7.61(d,J=9.7Hz,2H),7.40(d,J=4.0Hz,1H),7.26-7.06(m,3H),7.01(q,J=7.6Hz,1H),4.51-4.25(m,1H),3.98-3.66(m,7H),3.54-3.27(m,2H),3.22-2.97(m,2H),2.28-2.00(m,2H),1.83-1.52(m,3H),1.46(d,J=12.5Hz,1H);MS(ESI)m/z:461.0(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.5(方法1);ROCK2 IC₅₀=54nM。

[0425] 实施例13:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0427] 2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(19.6mg,0.042mmol,43.9%收率)以与实施例10中所述的过程类似的方式、使用4-甲氧基苯甲酰氯(23.3mg,0.137mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.02(br.s.,2H),7.64-7.52(m,2H),7.37(d,J=8.5Hz,2H),7.19-7.10(m,1H),6.99(d,J=8.5Hz,2H),3.86-3.81(m,4H),3.79(s,3H),3.60(br.s.,1H),3.17(s,2H),2.53(d,J=19.2Hz,2H),2.14(br.s.,2H),1.72(br.s.,2H),1.58(br.s.,2H);MS(ESI)m/z:461.0(M+H)⁺。分析HPLC保留时间:1.52(方法1);ROCK2 IC₅₀=8nM。

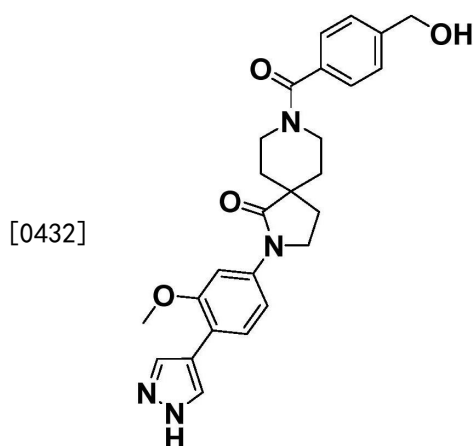
[0428] 实施例14:制备8-(3-氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0430] 向圆底烧瓶中加入3-氟-4-甲氧基苯甲酸(8.52mg,0.050mmol)、THF(1mL)、HATU(22.85mg,0.060mmol)和Et₃N(0.035mL,0.250mmol)。将反应在室温搅拌10min,然后向反应

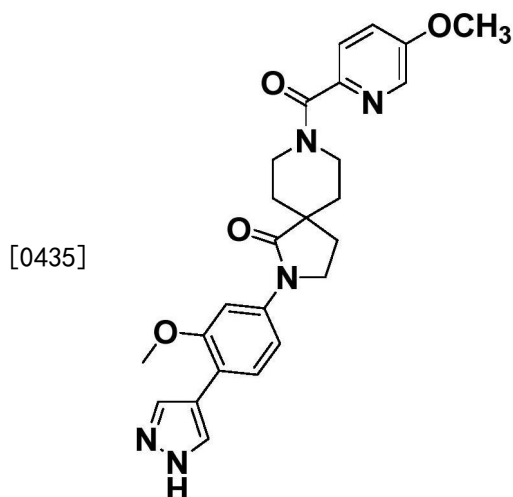
中加入中间体4 (20mg, 0.050mmol)。使反应继续进行2h。将反应在EtOAc (20ml) 和水 (15ml) 之间分配。将有机层分离, 用盐水 (15ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到8-[3-氟-4-甲氧基苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (4.1mg, 0.0081mmol, 16.1% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.10-7.93 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.30 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.23 (br.s., 2H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 8H), 3.42 (br.s., 2H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.14 (br.s., 2H), 1.75 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.59 (br.s., 2H); MS (ESI) m/z: 479.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.53 (方法1); ROCK2 IC₅₀=8nM。

[0431] 实施例15: 制备8-[4-(羟甲基) 苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



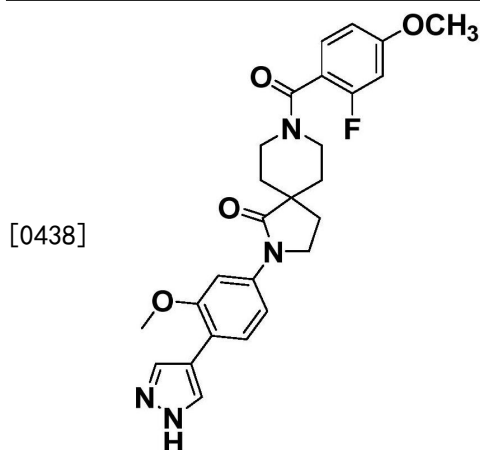
[0433] 8-[4-(羟甲基) 苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (12.4mg, 0.026mmol, 52.7% 收率) 以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-(羟甲基) 苯甲酸 (7.62mg, 0.050mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.01 (br.s., 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 5H), 3.60 (br.s., 2H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.14 (br.s., 2H), 1.71 (br.s., 4H); MS (ESI) m/z: 461.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.22 (方法1); ROCK2 IC₅₀=53nM。

[0434] 实施例16: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-8-(5-甲氧基吡啶-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



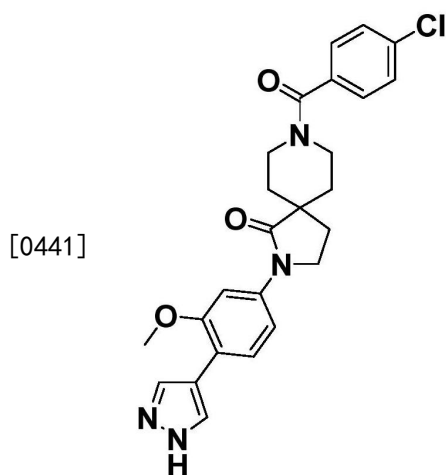
[0436] 2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-甲氧基吡啶-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(15.8mg,0.034mmol,67%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用5-甲氧基吡啶甲酸(7.67mg,0.050mmol)制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.29(d,J=2.4Hz,1H),8.02(br.s.,2H),7.70-7.56(m,3H),7.51(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),4.36(d,J=13.2Hz,1H),3.87(d,J=6.1Hz,9H),3.36-3.22(m,1H),3.13(t,J=11.0Hz,1H),2.16(dd,J=17.7,6.6Hz,2H),1.84-1.71(m,2H),1.65(d,J=12.5Hz,1H),1.52(d,J=11.6Hz,1H);MS(ESI)m/z:461.9(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.41(方法1);ROCK2 IC₅₀=13nM。

[0437] 实施例17:制备8-(2-氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



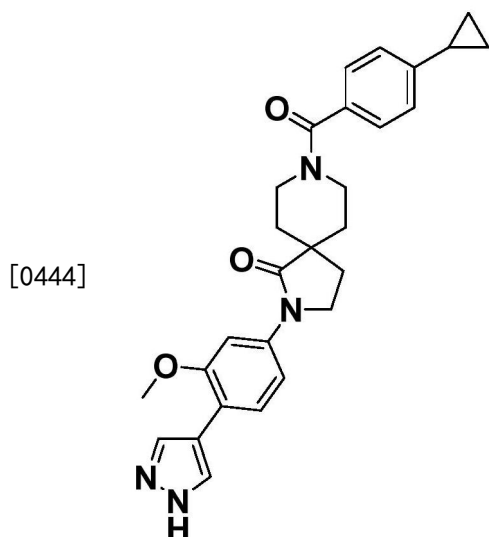
[0439] 8-(2-氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(9.1mg,0.019mmol,37.2%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用2-氟-4-甲氧基苯甲酸(8.52mg,0.050mmol)制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.17-7.77(m,2H),7.67-7.56(m,2H),7.32(t,J=8.2Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),6.98-6.78(m,3H),4.19(br.s.,1H),3.92-3.82(m,6H),3.80(s,3H),3.12(br.s.,2H),2.13(dd,J=13.9,7.2Hz,3H),1.83-1.59(m,3H),1.51(d,J=11.9Hz,1H);MS(ESI)m/z:478.9(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.47(方法1);ROCK2 IC₅₀=8nM。

[0440] 实施例18:制备8-(4-氯苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0442] 8-(4-氯苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(21.1mg,0.044mmol,88%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-氯苯甲酸(7.84mg,0.050mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.18-7.92(m,2H),7.65-7.56(m,2H),7.53(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.30-7.00(m,2H),3.94-3.76(m,5H),3.34-3.03(m,2H),2.55(s,2H),2.25-2.09(m,2H),1.81-1.44(m,4H);MS(ESI)m/z:464.9(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.7(方法1);ROCK2 IC₅₀=62nM。

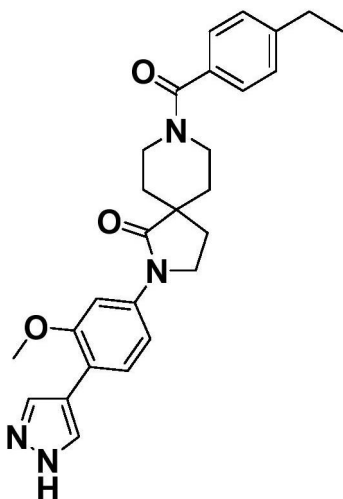
[0443] 实施例19:制备8-(4-环丙基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0445] 8-(4-环丙基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(11.2mg,0.023mmol,46.6%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-环丙基苯甲酸(8.12mg,0.050mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.99(br.s.,2H),7.67-7.53(m,2H),7.28(d,J=8.0Hz,2H),7.14(d,J=8.0Hz,3H),3.86(s,5H),3.51-3.38(m,1H),3.17(br.s.,1H),2.55(s,2H),2.14(br.s.,2H),1.99-1.90(m,1H),1.83-1.38(m,4H),0.99(d,J=6.6Hz,2H),0.71(d,J=5.1Hz,2H);MS(ESI)m/z:471.3(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.58(方法1);ROCK2 IC₅₀=10nM。

[0446] 实施例20:制备8-(4-乙基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

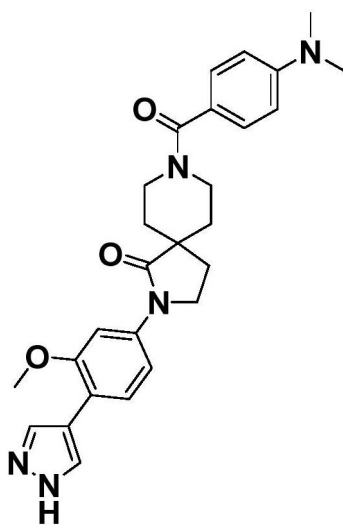
[0447]



[0448] 8-(4-乙基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(21.3mg, 0.046mmol, 91%收率) 以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-乙基苯甲酸(7.52mg, 0.050mmol) 制备。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (br. s., 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.31 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 4H), 7.14 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.35-3.02 (m, 1H), 2.64 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.83-1.45 (m, 4H), 1.20 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 458.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.79 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=50\text{nM}$ 。

[0449] 实施例21: 制备8-[4-(二甲基氨基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

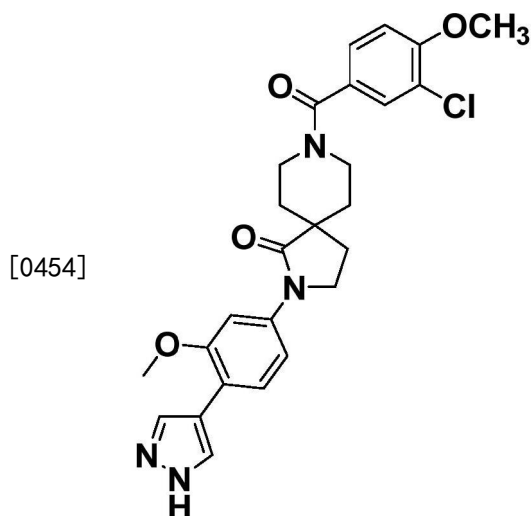
[0450]



[0451] 8-[4-(二甲基氨基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(18.4mg, 0.038mmol, 76%收率) 以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-(二甲基氨基)苯甲酸(8.27mg, 0.050mmol) 制备。

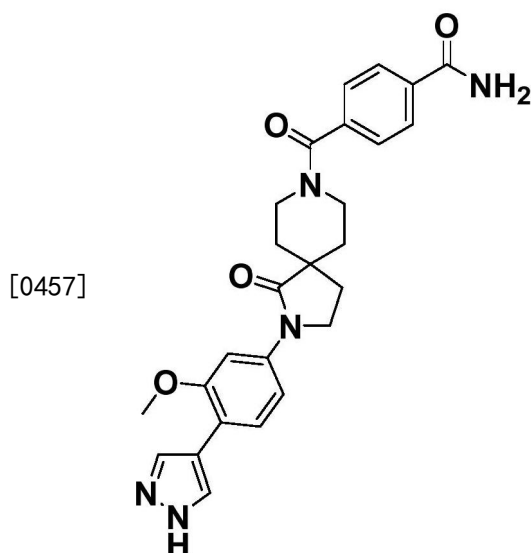
[0452] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-7.79 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.77 (m, 4H), 3.52 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.17 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.00-2.85 (m, 6H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.56 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H); MS (ESI) m/z : 474.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.43 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ 。

[0453] 实施例22:制备8-(3-氯-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0455] 8-(3-氯-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(21.2mg,0.042mmol,84%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用3-氯-4-甲氧基苯甲酸(9.35mg,0.050mmol)制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.16-7.83 (m,2H),7.62 (d,J=5.3Hz,2H),7.49 (s,1H),7.40 (d,J=8.4Hz,1H),7.22 (d,J=8.5Hz,1H),7.15 (d,J=8.5Hz,1H),3.90 (s,3H),3.87 (s,5H),3.44-3.15 (m,2H),2.55 (s,2H),2.22-2.09 (m,2H),1.73 (br.s.,2H),1.59 (br.s.,2H);MS (ESI) m/z:495.2 (M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.45(方法1);ROCK2 IC₅₀=6nM。

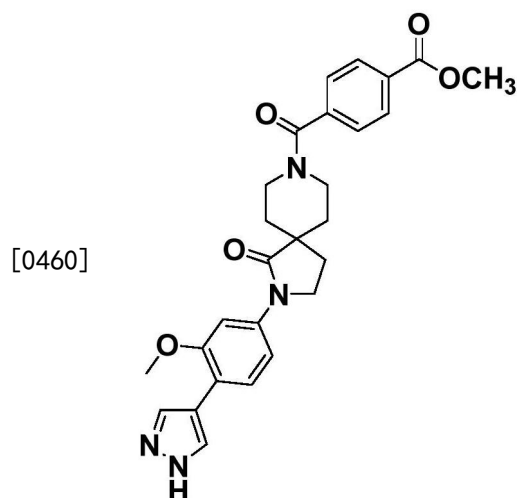
[0456] 实施例23:制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酰胺



[0458] 4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酰胺(10.5mg,0.022mmol,57.8%收率)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-氨基甲酰基苯甲酸(6.20mg,0.038mmol)制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.16-7.87 (m,5H),7.67-7.56 (m,2H),7.48 (d,J=7.8Hz,3H),7.14 (d,J=8.4Hz,2H),3.86 (s,2H),3.31-3.10 (m,1H),2.51 (br.s.,5H),2.14 (br.s.,2H),1.85-1.38 (m,4H);MS (ESI) m/z:

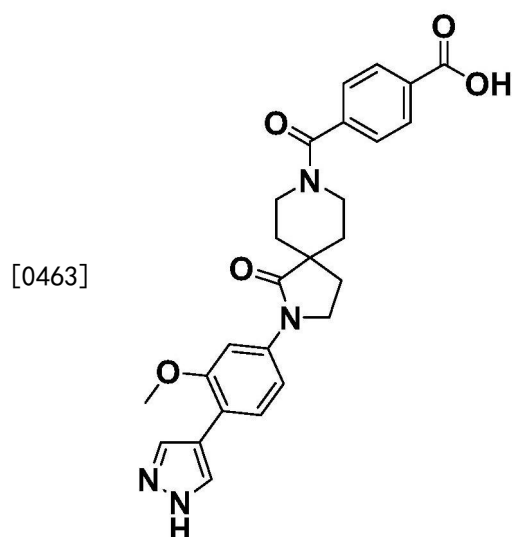
474.3 (M+H)⁺; ROCK2 IC₅₀=36nM。

[0459] 实施例24:制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酸甲酯



[0461] 4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酸甲酯(40mg,0.078mmol)以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用4-(甲氧基羰基)苯甲酸(22.56mg,0.125mmol)制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.10-7.93 (m,2H), 7.62-7.58 (m,2H), 7.30 (d,J=11.6Hz,1H), 7.23 (br.s.,2H), 7.15 (d,J=8.5Hz,1H), 3.91-3.84 (m,8H), 3.42 (br.s.,2H), 3.17 (d,J=5.2Hz,2H), 2.14 (br.s.,2H), 1.75 (d,J=13.1Hz,2H), 1.59 (br.s.,2H); MS (ESI)m/z:479.1 (M+H)⁺; ROCK2 IC₅₀=23nM。

[0462] 实施例25:制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酸

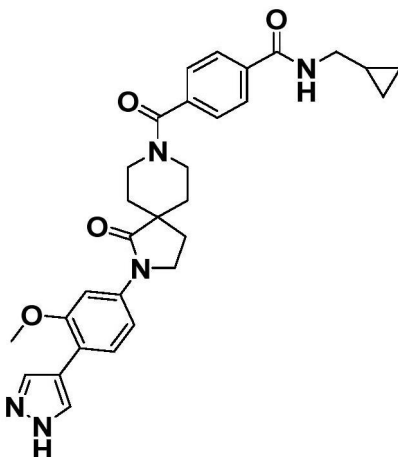


[0464] 向圆底烧瓶中加入实施例24 (55mg,0.113mmol)、THF (1mL)、水 (0.1mL) 和LiOH (2.70mg,0.113mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩,得到4-(2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯甲酸锂盐 (48mg,0.090mmol,80%收率),其为白色固体。MS (ESI)m/z:475.1 (M+H)⁺; ROCK2 IC₅₀=1430nM

[0465] 实施例26:制备N-(环丙基甲基)-4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧

代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酰胺

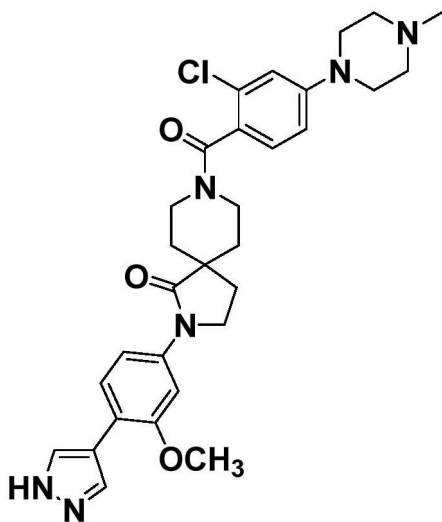
[0466]



[0467] 向圆底烧瓶中加入环丙基甲胺(2.70mg,0.038mmol)、HATU(21.64mg,0.057mmol)、DMF(0.5mL)、Et₃N(0.016mL,0.114mmol),然后加入实施例25(18mg,0.038mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应使用纯化方法A进行过滤,得到N-(环丙基甲基)-4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酰胺(4.4mg,0.0077mmol,20.2%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.43(br t,J=5.3Hz,1H),7.79(br s,2H),7.69(br d,J=8.2Hz,2H),7.41-7.33(m,2H),7.26(br d,J=8.2Hz,2H),6.92(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),3.75-3.54(m,5H),3.16-2.86(m,6H),1.92(br s,2H),1.59-1.38(m,3H),1.30(br s,1H),0.87-0.70(m,1H),0.21(br d,J=6.7Hz,2H),0.01(br d,J=4.6Hz,2H);MS(ESI)m/z:528.3(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.28(方法1);ROCK2 IC₅₀=119nM。

[0468] 实施例27:制备8-[2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0469]

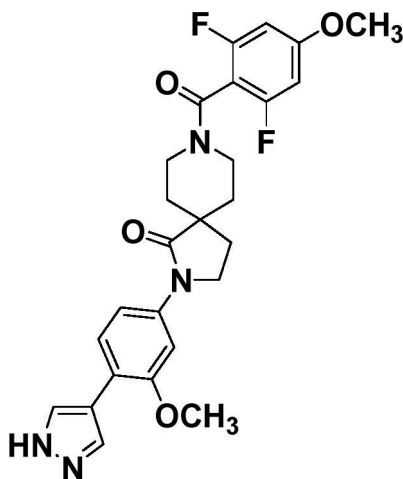


[0470] 8-[2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(9.57mg,0.038mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.09-7.92(m,2H),8.02(br.s.,2H),7.67-7.55(m,2H),7.65-7.54(m,2H),7.21-7.07(m,2H),7.22-7.07(m,2H),7.02-6.88(m,2H),6.97(d,J=14.4Hz,2H),4.28-4.25(m,1H),3.92-3.79(m,6H),3.95-3.79(m,6H),3.31-3.02(m,4H),2.43(br.s.,4H),2.46-2.38(m,4H),2.21(s,

3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.75 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 1.64 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 1.49 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 1.67-1.43 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 563.2 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.03 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.8\text{nM}$ 。

[0471] 实施例28: 制备8-(2,6-二氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

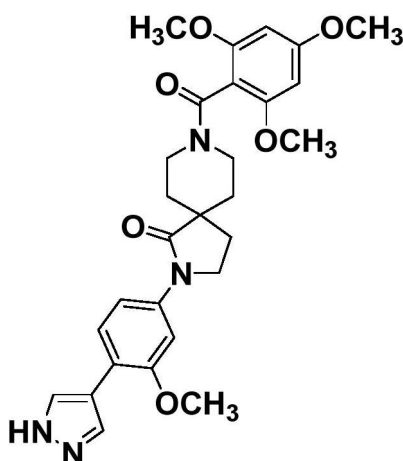
[0472]



[0473] 8-(2,6-二氟-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(17.6mg, 0.035mmol, 92%收率) 以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用2,6-二氟-4-甲氧基苯甲酸(7.07mg, 0.038mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (br. s., 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 4.37 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.75 (m, 8H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 497.0 (M+H)⁺; ROCK2 $\text{IC}_{50}=5\text{nM}$ 。

[0474] 实施例29: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2,4,6-三甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0475]



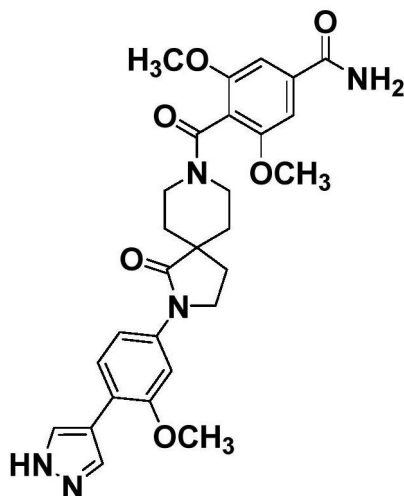
[0476] 2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2,4,6-三甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(13.9mg, 0.026mmol, 69.7%收率) 以与实施例14中所述的过程类似的方式、使用2,4,6-三甲氧基苯甲酸(7.97mg, 0.038mmol) 制备。

[0477] ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br. s., 2H), 7.60 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 4.37 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.67 (m, 11H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.67 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 1.57 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.42 (d, $J=$

12.4Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 521.1 (M+H)⁺; ROCK2 IC₅₀ = 336nM。

[0478] 实施例30: 制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}-3,5-二甲基苯甲酰胺

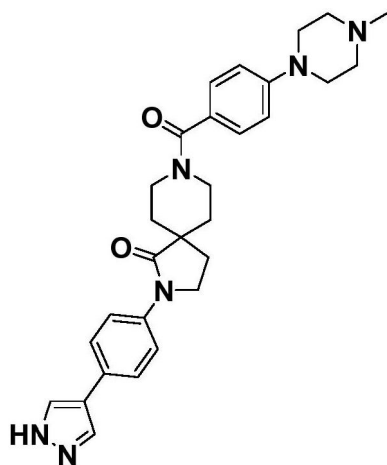
[0479]



[0480] 4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}-3,5-二甲基苯甲酰胺(10.2mg, 0.020mmol, 52.5%收率) 以与实施例14中所述过程类似的方式、使用4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯甲酸(7.26mg, 0.038mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.11-7.91 (m, 3H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.32 (br. s., 1H), 7.11 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.1Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.55 (br. s., 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 5H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.48 (d, J = 13.4Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 502.2 (M+H)⁺; ROCK2 IC₅₀ = 130nM。

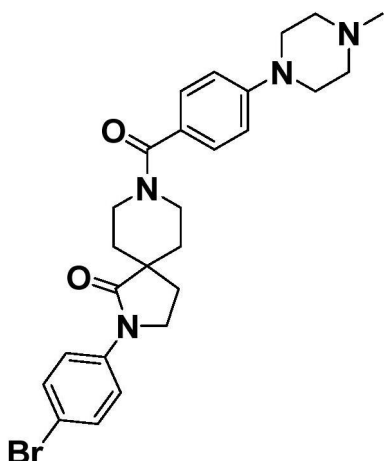
[0481] 实施例31: 制备8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0482]



[0483] 31A. 制备2-(4-溴苯基)-8-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

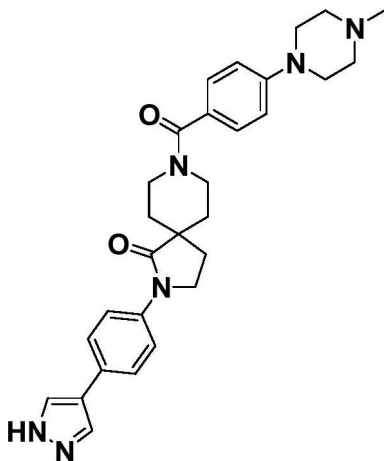
[0484]



[0485] 向圆底烧瓶中加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(147mg,0.665mmol)、THF(10mL)、HATU(304mg,0.798mmol)和Et₃N(0.464mL,3.33mmol)。将反应在室温搅拌10min,然后加入中间体3(230mg,0.665mmol),使反应继续进行2h。将反应浓缩,并将残余物使用ISCO系统(0-15%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化,得到2-(4-溴苯基)-8-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(305mg,0.596mmol,90%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.71-7.63(m,2H),7.59-7.53(m,2H),7.31(d,J=8.8Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),4.17-3.85(m,2H),3.82(t,J=6.9Hz,2H),3.35-3.28(m,7H),3.18(br.s.,2H),2.84-2.66(m,2H),2.44(br.s.,2H),2.14(t,J=6.9Hz,2H),1.77-1.65(m,2H),1.57(d,J=12.7Hz,2H);MS(ESI)m/z:511.0,513.0(M+H)⁺。

[0486] 31B. 制备8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

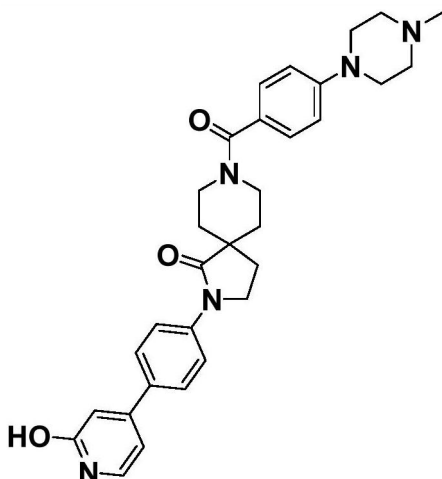
[0487]



[0488] 8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮以与实施例1中所述的过程类似的方式、使用31A(20mg,0.039mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.04(br.s.,2H),7.71-7.56(m,4H),7.29(d,J=8.3Hz,2H),6.96(d,J=8.5Hz,2H),3.83(t,J=6.6Hz,2H),3.19(d,J=19.4Hz,4H),2.55(s,2H),2.44(br.s.,4H),2.14(br.s.,2H),1.91(s,2H),1.78-1.64(m,2H),1.57(br.s.,2H);MS(ESI)m/z:499.4(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.22方法1;ROCK2 IC₅₀=0.7nM。

[0489] 实施例32:制备2-[4-(2-羟基吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

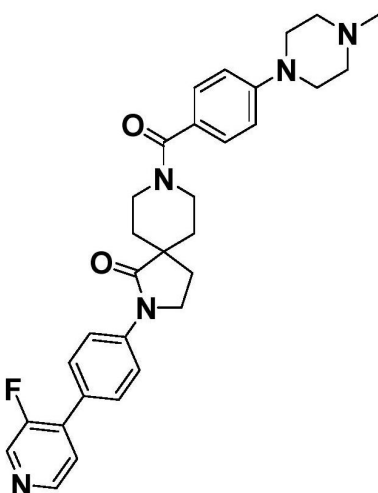
[0490]



[0491] 向微波小瓶中加入中间体6 (20mg, 0.039mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-醇 (17.29mg, 0.078mmol)、磷酸三钾 (0.052mL, 0.156mmol)、二氧杂环己烷 (3mL) 和甲磺酸 (2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯(II) (3.31mg, 3.91 μ mol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌30min。将反应在EtOAc (50ml) 和水 (20ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到2-[4-(2-羟基吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (1.6mg, 0.0027mmol, 6.7% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, J=6.7Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.44 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.55 (s, 8H), 2.17 (br. s., 2H), 1.72 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z: 526.4 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 0.88 (方法2); ROCK2 IC₅₀ = 54nM。

[0492] 实施例33: 制备2-[4-(3-氟吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

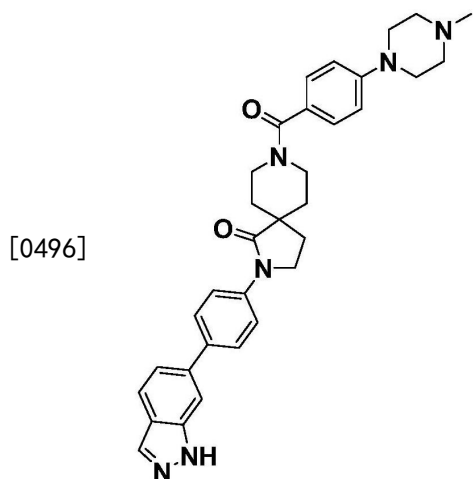
[0493]



[0494] 2-[4-(3-氟吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (2.3mg, 4.3 μ mol, 10.9% 收率) 以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (17.44mg,

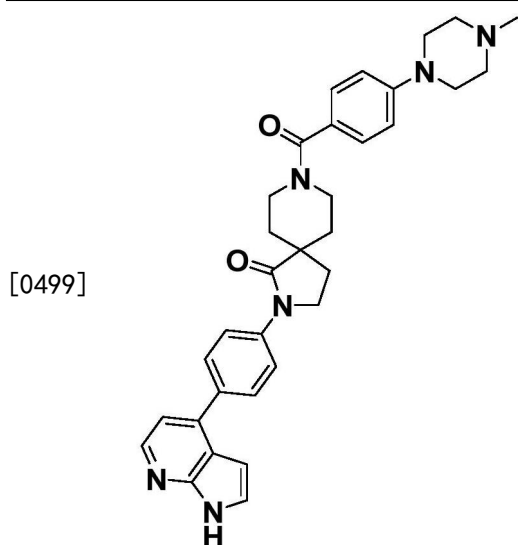
0.078mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.66 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.44-3.09 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H), 2.44 (br. s., 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.60 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z: 528.4 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.01 (方法2); ROCK2 IC₅₀=1.3nM。

[0495] 实施例34: 制备2-[4-(1H-吡啶-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0497] 2-[4-(1H-吡啶-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(9.1mg, 0.016mmol, 41.6%收率) 以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(19.09mg, 0.078mmol) 制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.70 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.58-2.48 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J=11.6Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.45 (方法1); ROCK2 IC₅₀=106nM。

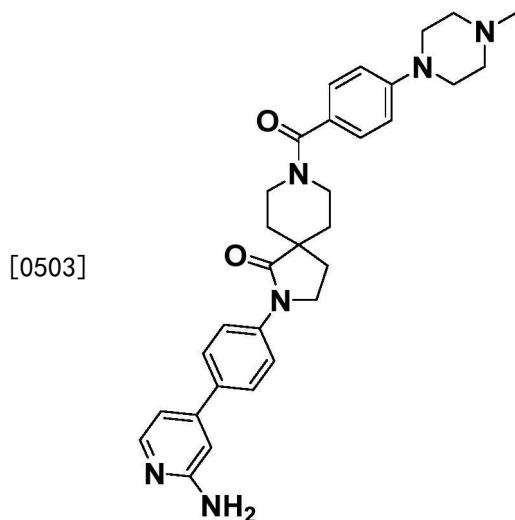
[0498] 实施例35: 制备8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0500] 8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(8.9mg,0.016mmol,40.7%收率)以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(19.09mg,0.078mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.77(br.s.,1H),8.28(d,J=4.9Hz,1H),7.92-7.85(m,2H),7.81(d,J=8.2Hz,2H),7.54(br.s.,1H),7.31(d,J=8.2Hz,2H),7.19(d,J=4.9Hz,1H),6.97(d,J=8.5Hz,2H),6.63(br.s.,1H),4.31-3.96(m,2H),3.91(t,J=6.6Hz,2H),3.24-3.14(m,4H),2.51-2.44(m,6H),2.25(s,3H),2.18(t,J=6.3Hz,2H),1.82-1.68(m,2H),1.60(d,J=11.3Hz,2H);MS(ESI)m/z:549.1(M+H)⁺;

[0501] 分析HPLC保留时间:1.42(方法1);ROCK2 IC₅₀=0.3nM。

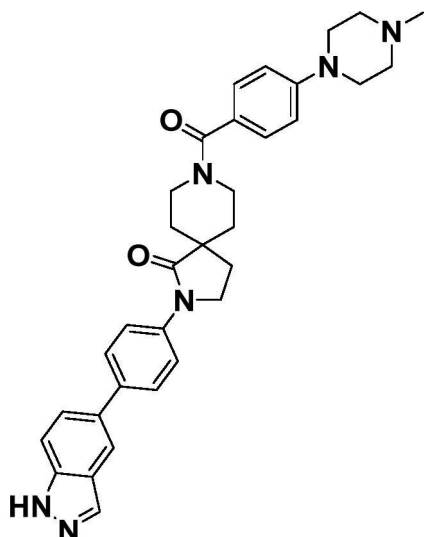
[0502] 实施例36:制备2-[4-(2-氨基吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0504] 2-[4-(2-氨基吡啶-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(1.4mg,0.0026mmol,6.6%收率)以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(17.21mg,0.078mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.95(d,J=5.2Hz,1H),7.81(d,J=8.5Hz,2H),7.67(d,J=8.2Hz,2H),7.29(d,J=8.2Hz,2H),6.96(d,J=8.2Hz,2H),6.79(d,J=5.2Hz,1H),6.71(s,1H),5.93(s,2H),4.28-3.73(m,4H),3.20-3.12(m,2H),2.57-2.47(m,6H),2.22(s,3H),2.16(t,J=6.6Hz,2H),1.77-1.65(m,2H),1.58(d,J=12.2Hz,2H);MS(ESI)m/z:525.1(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:0.76(方法2);ROCK2 IC₅₀=2.0nM。

[0505] 实施例37:制备2-[4-(1H-吡啶-5-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

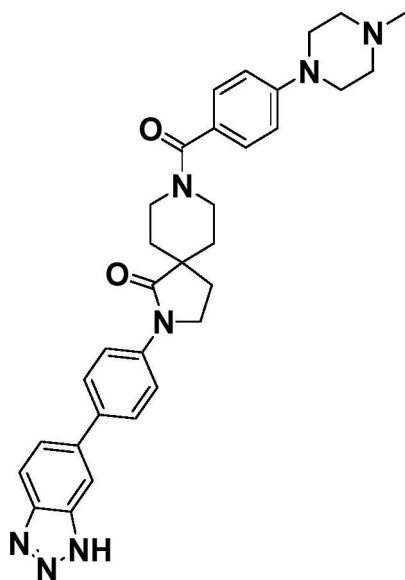
[0506]



[0507] 2-[4-(1H-吲唑-5-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(4.3mg,0.0076mmol,19.4%收率)以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用(1H-吲唑-5-基)硼酸(12.67mg,0.078mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.81-7.76(m,2H),7.72(d,J=8.5Hz,2H),7.70-7.65(m,1H),7.64-7.58(m,1H),7.31(d,J=8.5Hz,2H),6.97(d,J=8.5Hz,2H),3.92-3.82(m,2H),3.23(br.s.,4H),2.55(s,2H),2.50-2.48(m,4H),2.26(s,3H),2.17(t,J=6.6Hz,2H),1.79-1.68(m,2H),1.59(d,J=11.3Hz,2H);MS(ESI)m/z:549.0(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.29(方法1);ROCK2 IC₅₀=0.5nM。

[0508] 实施例38:制备2-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

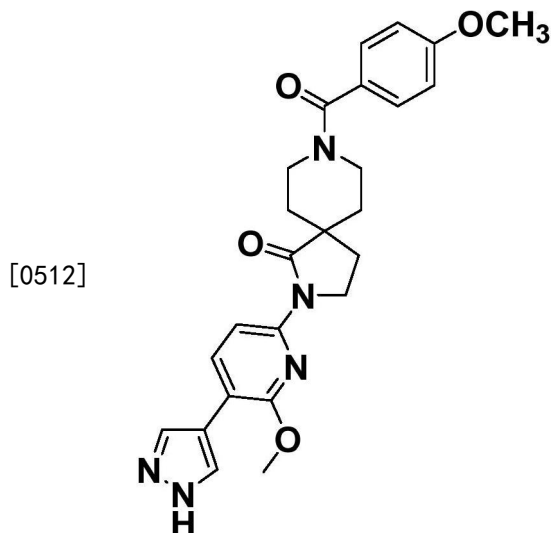
[0509]



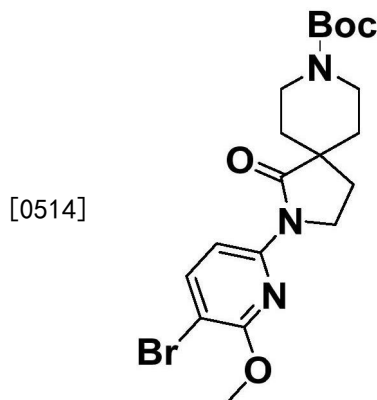
[0510] 2-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(5.1mg,0.0089mmol,22.8%收率)以与实施例32中所述的过程类似的方式、使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(19.17mg,0.078mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.34(s,1H),8.08(s,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.80(d,J=4.6Hz,4H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.30(d,J=8.5Hz,

2H), 6.96 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.47 (br. s., 2H), 3.24-3.05 (m, 6H), 2.44 (br. s., 4H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (br. s., 2H), 1.72 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.58 (d, J=12.2Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.26 (方法1); ROCK2 IC₅₀=116nM。

[0511] 实施例39: 制备2-[6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



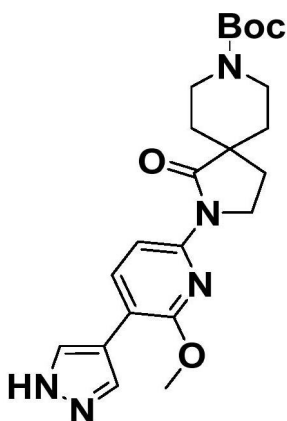
[0513] 39A: 制备2-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0515] 在可密封的反应管中, 混合3,6-二溴-2-甲氧基吡啶 (283mg, 1.062mmol)、1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (135mg, 0.531mmol)、碳酸铯 (346mg, 1.062mmol) 和二氧杂环己烷 (1062μl)。将反应用N₂吹洗。然后加入9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨 (46.1mg, 0.080mmol)、Pd₂(dba)₃ (24.30mg, 0.027mmol), 使N₂鼓泡通过反应1min。将反应密封并在100℃搅拌过夜。将反应在EtOAc (50ml) 和水 (30ml) 之间分配。将有机层分离, 用水 (2x 30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 得到2-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (225mg, 0.511mmol, 96%收率), 其为米色固体。MS (ESI) m/z: 441.9 (M+H)⁺。

[0516] 39B: 制备2-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

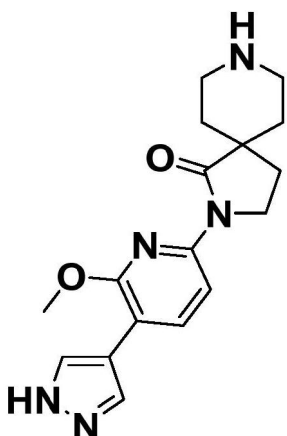
[0517]



[0518] 向微波小瓶中加入39A (230mg, 0.522mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (304mg, 1.567mmol)、磷酸三钾 (0.696mL, 2.089mmol)、二氧杂环己烷 (3mL) 和甲磺酸 (2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钪(II) (22.11mg, 0.026mmol)。将反应用氮气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌40min。将反应在EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 得到2-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.468mmol, 90% 收率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.21-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (br. s., 2H), 2.09 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.53 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 427.2 (M+H)⁺。

[0519] 39C: 制备2-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮3HCl

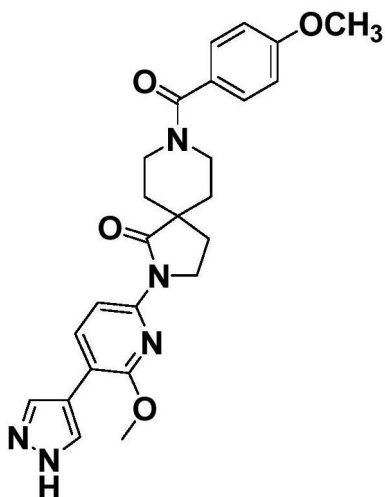
[0520]



[0521] 向圆底烧瓶中加入39B (100mg, 0.234mmol)、MeOH、在二氧杂环己烷 (1mL) 中的4N HCl (0.178mL, 5.85mmol)。将反应在室温搅拌1h。将反应浓缩, 得到2-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮3HCl (95mg, 0.218mmol, 93% 收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z: 328.1 (M+H)⁺。

[0522] 39D: 制备2-[6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

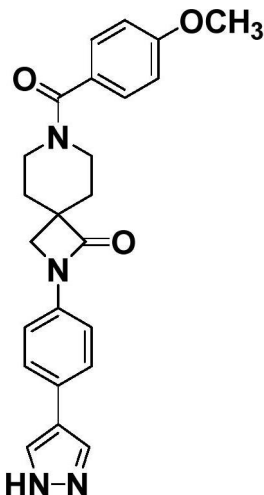
[0523]



[0524] 向圆底烧瓶中加入39C (20mg, 0.046mmol)、THF (1mL)、4-甲氧基苯甲酰氯 (7.81mg, 0.046mmol) 和 Et_3N (0.038mL, 0.275mmol)。将反应在室温搅拌2h。将反应浓缩, 并使用纯化方法A进行纯化, 得到2-[6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (13.9mg, 0.029mmol, 63.1% 收率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 7.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14-6.85 (m, 1H), 4.03 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.59 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z : 462.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.58 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=4\text{nM}$ 。

[0525] 实施例40: 制备7-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮

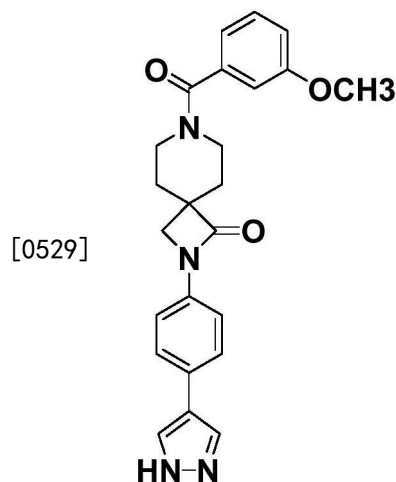
[0526]



[0527] 向圆底烧瓶中加入中间体7 (10mg, 0.028mmol)、THF (1mL)、4-甲氧基苯甲酰氯 (4.80mg, 0.028mmol) 和 Et_3N (0.020mL, 0.141mmol)。将反应在室温搅拌2h。将反应浓缩, 并使用纯化方法A进行纯化, 得到7-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮 (6.7mg, 0.015mmol, 53.7% 收率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.27 (m, 4H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.37 (m, 3H), 3.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.88 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z : 416.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.51 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=$

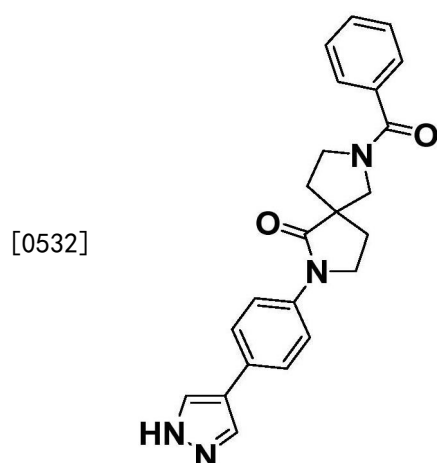
132nM。

[0528] 实施例41:制备7-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮

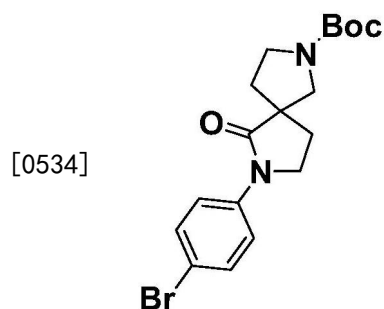


[0530] 7-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮(6.8mg,0.016mmol,56.3%收率) 以与实施例40中所述的过程类似的方式、使用3-甲氧基苯甲酰氯(4.80mg,0.028mmol) 制备。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.36-7.75 (m,2H),7.62 (d,J=8.3Hz,2H),7.45-7.22 (m,3H),7.10-6.89 (m,3H),3.79 (s,3H),3.69-3.37 (m,2H),2.58-2.50 (m,4H),1.99-1.67 (m,4H);MS (ESI)m/z:417.1 (M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.44 (方法1);ROCK2 IC₅₀=285nM。

[0531] 实施例42:制备7-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

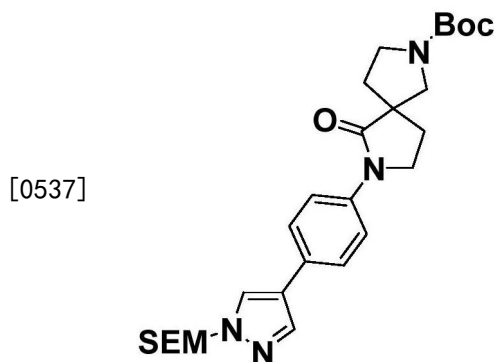


[0533] 42A:制备7-(4-溴苯基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。



[0535] 在可密封的反应管中,混合1-溴-4-碘苯(1177mg,4.16mmol)、6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(500mg,2.081mmol)、碳酸铯(1356mg,4.16mmol)和二氧杂环己烷(4161 μ l)。将反应用N₂吹洗。然后加入9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(120mg,0.208mmol)、Pd₂(dba)₃(95mg,0.104mmol),使N₂鼓泡通过反应1min。将反应密封并在100℃搅拌过夜。将反应在EtOAc(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层分离,用水(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到7-(4-溴苯基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(740mg,1.872mmol,90%收率),其为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.71-7.65(m,2H),7.60-7.54(m,2H),3.82(t,J=6.9Hz,2H),3.50(ddd,J=10.6,8.1,4.4Hz,1H),3.46-3.40(m,1H),3.37-3.32(m,2H),2.13(t,J=6.7Hz,2H),2.09-1.99(m,1H),1.92(d,J=7.4Hz,1H),1.41(s,10H);MS(ESI)m/z:397.0(M+H)⁺。

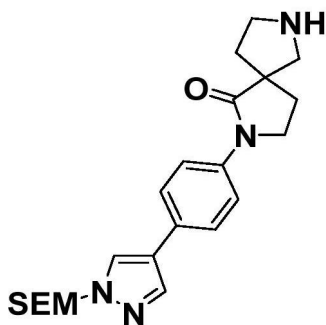
[0536] 42B:制备6-氧代-7-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯



[0538] 向微波小瓶中加入42A(730mg,1.847mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1198mg,3.69mmol)、3M磷酸三钾(2.462mL,7.39mmol)、二氧杂环己烷(10mL)和甲磺酸(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(156mg,0.185mmol)。将反应用氩气吹洗并密封。然后将反应置于微波炉中并在120℃搅拌45min。将反应在EtOAc(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层分离,用水(30ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到6-氧代-7-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(845mg,1.648mmol,89%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.36(d,J=0.6Hz,1H),8.01(d,J=0.6Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.69-7.57(m,2H),5.45(s,2H),3.88(t,J=7.0Hz,2H),3.67-3.58(m,2H),3.57-3.51(m,1H),3.48(t,J=11.1Hz,1H),3.37(d,J=11.0Hz,2H),2.17(t,J=6.6Hz,2H),2.13-2.02(m,1H),1.96(d,J=7.4Hz,1H),1.45(s,9H),0.94-0.82(m,2H),0.03--0.07(m,9H);MS(ESI)m/z:513.3(M+H)⁺。

[0539] 42C:制备2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

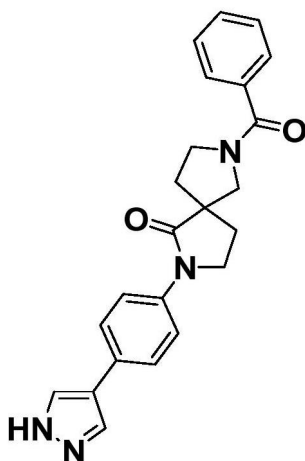
[0540]



[0541] 向微波小瓶中加入42B(275mg, 0.536mmol)、MeOH(2mL)和H₂O(8mL)。将反应置于微波炉中并在150℃搅拌90min。将反应在EtOAc(40mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离, 用盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到2-(4-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(160mg, 0.388mmol, 72.3%收率), 其为米色固体。其无需进一步纯化即可使用。MS (ESI)m/z: 413.2 (M+H)⁺。

[0542] 42D: 制备7-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮。

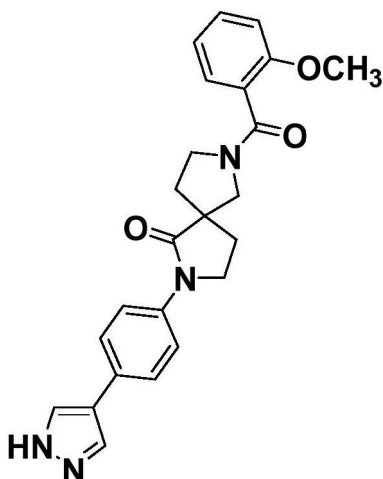
[0543]



[0544] 向圆底烧瓶中加入42C(28mg, 0.068mmol)、THF(1.5mL)、苯甲酰氯(14.31mg, 0.102mmol)和Hunig碱(0.047mL, 0.271mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩。然后向残余物中加入CH₂Cl₂(1mL)和TFA(1mL)。将反应在室温搅拌6h。将反应浓缩, 并使用纯化方法A进行纯化, 得到7-苯甲酰基-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(12.3mg, 0.032mmol, 46.4%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-7.80 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 3.88 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.27-1.92 (m, 4H); MS (ESI)m/z: 387.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.34(方法1); ROCK2 IC₅₀=1222nM。

[0545] 实施例43: 制备7-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

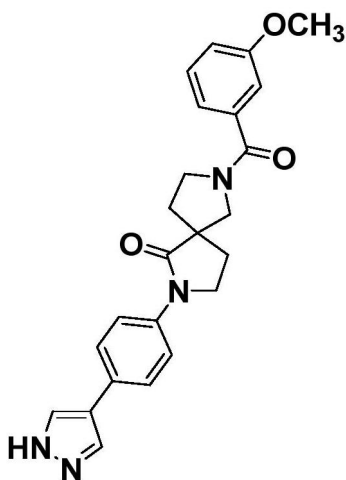
[0546]



[0547] 7-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(9.1mg,0.021mmol,44.2%收率)以与实施例42中所述的过程类似的方式、使用2-甲氧基苯甲酰氯(12.40mg,0.073mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.18-7.89(m,2H),7.74-7.54(m,4H),7.40(q,J=7.7Hz,1H),7.22(br t,J=6.6Hz,1H),7.09(br t,J=9.2Hz,1H),7.00(q,J=7.5Hz,1H),3.94-3.68(m,5H),2.55(s,2H),2.25-1.98(m,4H);MS(ESI)m/z:416.9(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.44(方法1);ROCK2 IC₅₀=2560nM。

[0548] 实施例44:制备7-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

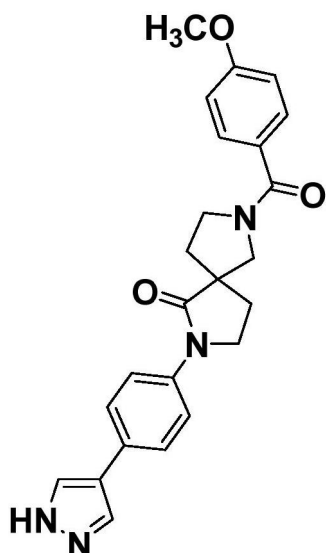
[0549]



[0550] 7-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(6.6mg,0.016mmol,32.0%收率)以与实施例42中所述的过程类似的方式、使用3-甲氧基苯甲酰氯(12.40mg,0.073mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.17(br s,1H),7.91(br d,J=6.1Hz,1H),7.72-7.55(m,4H),7.37(q,J=8.0Hz,1H),7.17-6.96(m,3H),3.88(br t,J=6.5Hz,1H),3.83-3.69(m,4H),3.67-3.54(m,2H),2.28-1.91(m,4H);MS(ESI)m/z:417.2(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.41(方法1);ROCK2 IC₅₀=444nM。

[0551] 实施例45:制备7-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

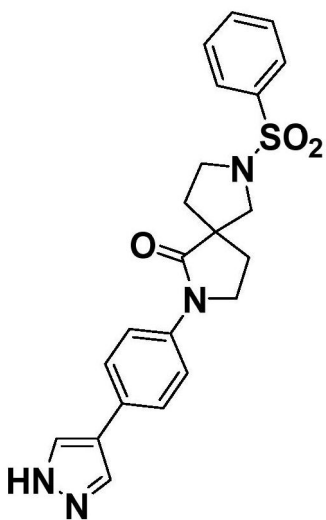
[0552]



[0553] 7-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(10.6mg,0.025mmol,53.6%收率)以与实施例42中所述的过程类似的方式、使用4-甲氧基苯甲酰氯(12.40mg,0.073mmol)制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.27-7.80(m,2H), 7.73-7.66(m,1H), 7.65-7.58(m,3H), 7.55(br.s.,2H), 7.50-7.37(m,3H), 3.88(t,J=6.6Hz,1H), 3.84-3.71(m,2H), 3.69-3.52(m,2H), 3.42(d,J=9.1Hz,1H), 2.27-1.92(m,4H);MS(ESI)m/z:417.2(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.39(方法1),ROCK2 IC₅₀=180nM。

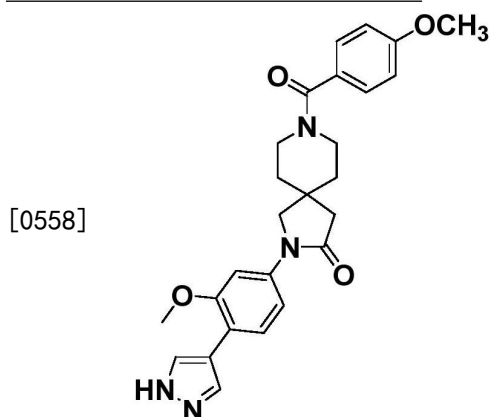
[0554] 实施例46:制备7-(苯磺酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮

[0555]



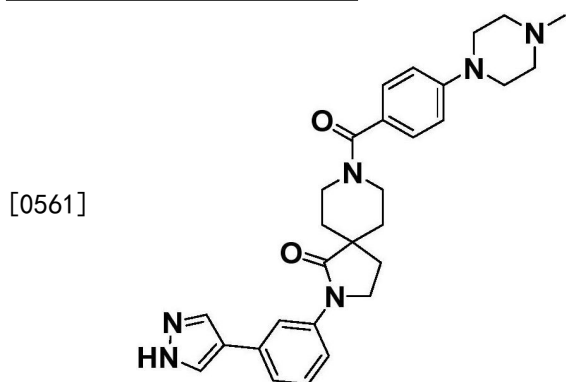
[0556] 向圆底烧瓶中加入42C(28mg,0.068mmol)、THF(2mL)、苯磺酰氯(17.98mg,0.102mmol)和Hunig碱(0.047mL,0.271mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩。然后将残余物溶解在CH₂Cl₂(1mL)和TFA(1mL)中。将反应在室温搅拌6h。将反应浓缩,并将残余物使用纯化方法B进行纯化,得到7-(苯磺酰基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮(14.1mg,0.033mmol,48.7%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.02(br.s.,2H), 7.86(d,J=7.6Hz,2H), 7.78-7.73(m,1H), 7.71-7.64(m,2H), 7.59(s,4H), 3.73(t,J=6.7Hz,2H), 3.33-3.20(m,2H), 2.55(s,2H), 1.97-1.68(m,4H);MS(ESI)m/z:423.2(M+H)⁺;分析HPLC保留时间:1.55(方法1);ROCK2 IC₅₀=750nM。

[0557] 实施例47:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮

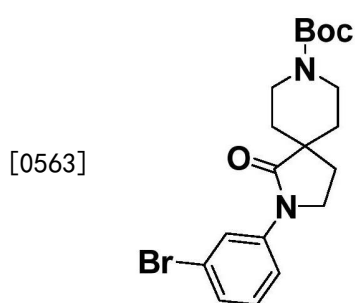


[0559] 向圆底烧瓶中加入中间体8,2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮2HCl (20mg, 0.050mmol)、THF (1mL)、4-甲氧基苯甲酰氯 (8.54mg, 0.050mmol) 和Et₃N (0.035mL, 0.250mmol)。将反应在室温搅拌15min。将反应浓缩,并使用纯化方法B进行纯化,得到2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮 (8.3mg, 0.018mmol, 35.3%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br. s., 2H), 7.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (br. s., 2H), 3.48 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.65 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z: 461.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.38 (方法1); ROCK2 IC₅₀=306nM。

[0560] 48:制备8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



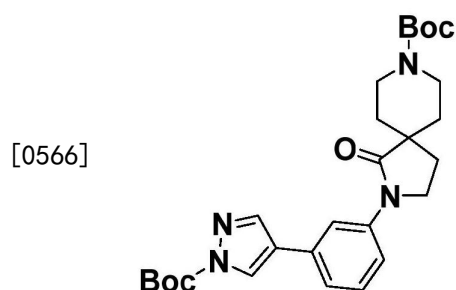
[0562] 48A:制备2-(3-溴苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0564] 在可密封的反应管中,混合1-溴-3-碘苯 (445mg, 1.573mmol)、1-氧代-2,8-二氮杂

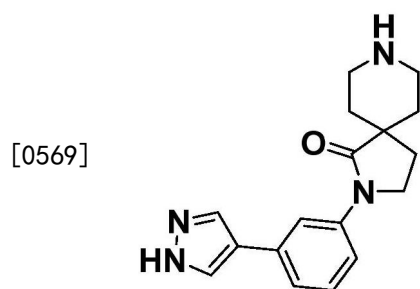
螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.786mmol)、碳酸铯(512mg,1.573mmol)和二氧杂环己烷(1573 μ l)。将反应用N₂吹洗。然后加入9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(68.3mg,0.118mmol)、Pd₂(dba)₃(36.0mg,0.039mmol),使N₂鼓泡通过反应1min。将反应密封并在100℃搅拌过夜。将反应在EtOAc(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层分离,用水(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到2-(3-溴苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg,0.733mmol,93%收率),其为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 8.13-7.93(m,1H),7.61(dt,J=6.7,2.3Hz,1H),7.42-7.24(m,2H),3.93-3.74(m,4H),3.09-2.82(m,2H),2.09(t,J=7.0Hz,2H),1.62(td,J=12.4,4.1Hz,2H),1.55-1.46(m,2H),1.42(s,9H);MS(ESI)m/z:409.0,411.0(M+H)⁺。

[0565] 48B:制备2-(3-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0567] 向圆底烧瓶中加入48A(300mg,0.733mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(431mg,1.466mmol)、磷酸三钾(0.733mL,2.199mmol)、二氧杂环己烷(3mL)和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(40.4mg,0.051mmol)。将反应用氮气吹洗,然后在80℃搅拌4h。将反应在EtOAc(50ml)和水(20ml)之间分配。将有机层分离,用水(20ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到2-(3-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(320mg,0.644mmol,88%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 8.73(s,1H),8.29(s,1H),7.89(d,J=1.7Hz,1H),7.71(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),7.53(d,J=7.7Hz,1H),7.46-7.32(m,1H),3.91-3.86(m,4H),3.00(br.s.,2H),2.11(t,J=6.9Hz,2H),1.68-1.60(m,11H),1.51(d,J=13.2Hz,2H),1.42(s,9H);MS(ESI)m/z:497.1(M+H)⁺。

[0568] 48C:制备2-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl

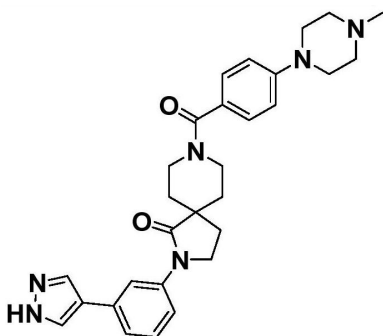


[0570] 向圆底烧瓶中加入48B(310mg,0.624mmol)、二氧杂环己烷(10mL)和在二氧杂环己烷中的4N HCl(0.379mL,12.48mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩,得到2-(3-(1H-

吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl (221mg, 0.631mmol, 100% 收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z : 296.9 (M+H)⁺。

[0571] 48D: 制备8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

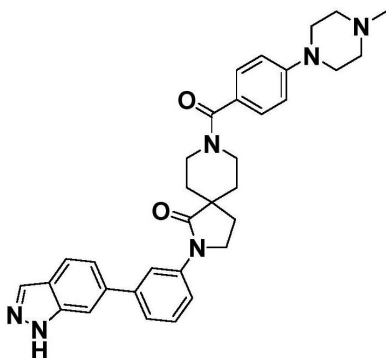
[0572]



[0573] 向圆底烧瓶中加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸 (8.95mg, 0.041mmol), DMF (0.5mL)、HATU (18.53mg, 0.049mmol) 和Et₃N (0.028mL, 0.203mmol)。将反应在室温搅拌10min, 然后加入48C (15mg, 0.041mmol), 使反应继续进行2h。将反应使用纯化方法A进行纯化, 得到8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (18.9mg, 0.037mmol, 91% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.05 (br. s., 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 4H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.96-3.73 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.55 (s, 4H), 2.45 (br. s., 4H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.58 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z : 499.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.14 (方法1); ROCK2 IC₅₀=1095nM。

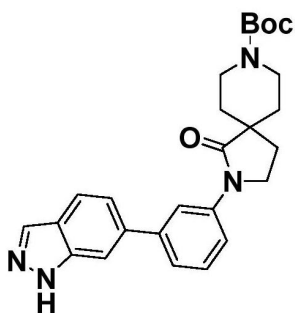
[0574] 实施例49: 制备2-[3-(1H-吡唑-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0575]



[0576] 49A: 制备2-(3-(1H-吡唑-6-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

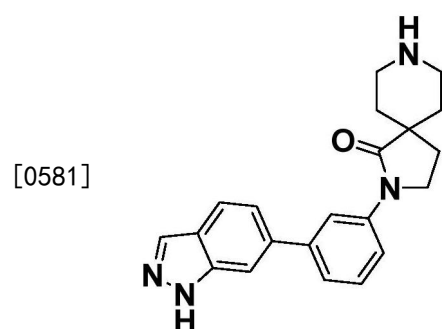
[0577]



[0578] 向圆底烧瓶中加入48A (140mg, 0.342mmol)、(1H-吡唑-6-基)硼酸 (111mg, 0.684mmol)、磷酸三钾 (0.342mL, 1.026mmol)、二氧杂环己烷 (3mL) 和氯 (2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钼(II) (18.84mg, 0.024mmol)。将反应用氮气吹洗, 然后在80℃搅拌4h。将反应在EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 之间分配。将有机层分离, 用水 (20mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经干MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统 (0-100% EtOAc/Hex 梯度) 纯化, 得到2-(3-(1H-吡唑-6-基) 苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (120mg, 0.269mmol, 79% 收率), 其为灰白色固体。

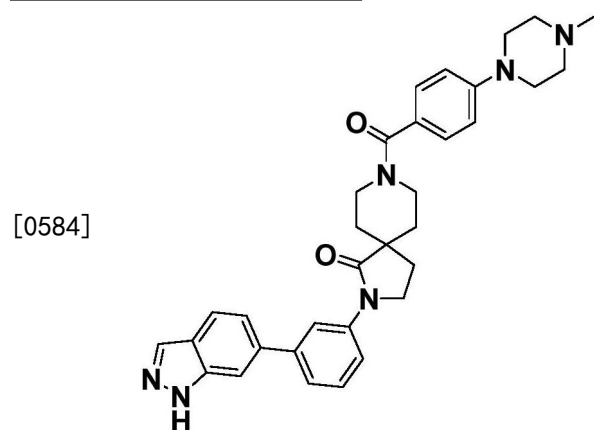
[0579] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 13.14 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.1Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.02 (br. s., 2H), 2.13 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 447.0 (M+H)⁺。

[0580] 49B: 制备2-(3-(1H-吡唑-6-基) 苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl



[0582] 向圆底烧瓶中加入49A (120mg, 0.269mmol)、二氧杂环己烷 (10mL) 和在二氧杂环己烷中的4N HCl (1.344mL, 5.37mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩, 得到2-(3-(1H-吡唑-6-基) 苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl (100mg, 0.261mmol, 97% 收率), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)⁺。

[0583] 49C: 制备2-[3-(1H-吡唑-6-基) 苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



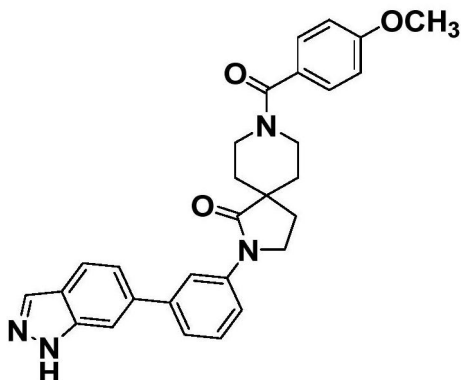
[0585] 向1打兰小瓶中加入4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯甲酸 (11.51mg, 0.052mmol), DMF (0.5mL)、HATU (23.83mg, 0.063mmol) 和Et₃N (0.036mL, 0.261mmol)。将反应在室温搅拌10min, 然后加入49B (20mg, 0.052mmol), 使反应继续进行4h。将反应在EtOAc (20mL) 和水 (15mL) 之间分配。将有机层分离, 用盐水 (15mL) 洗涤, 经MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物

使用纯化方法A进行纯化,得到2-[3-(1H-吡唑-6-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(19.3mg,0.034mmol,66.0%收率)。

[0586] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 8.18-8.03(m, 2H), 7.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.64(br. s., 1H), 7.51(br. s., 2H), 7.42(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.02-3.78(m, 2H), 3.21(br. s., 4H), 2.45(br. s., 4H), 2.22(s, 2H), 2.17(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.91(s, 3H), 1.78-1.65(m, 2H), 1.60(br. s., 2H); MS (ESI) m/z : 549.2 ($M+H$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.32(方法2); ROCK2 $IC_{50}=6.8\text{nM}$ 。

[0587] 实施例50: 制备2-[3-(1H-吡唑-6-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

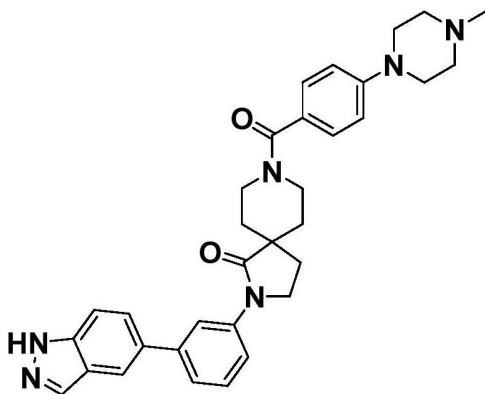
[0588]



[0589] 向圆底烧瓶中加入49B (20mg, 0.052mmol)、DMF (0.5mL)、 Et_3N (0.022mL, 0.157mmol) 和4-甲氧基苯甲酰氯 (8.91mg, 0.052mmol)。将反应在室温搅拌15min。将反应使用纯化方法A进行纯化,得到2-[3-(1H-吡唑-6-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(14.6mg, 0.029mmol, 54.7%收率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 8.11(s, 1H), 8.07(br s, 1H), 7.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.42(br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.38(br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.91(br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 3H), 3.57-3.53(m, 3H), 3.27-3.09(m, 2H), 2.16(br s, 2H), 1.73(br s, 2H), 1.60(br s, 2H); MS (ESI) m/z : 480.1 ($M+H$) $^+$; 分析HPLC保留时间: 1.85(方法1); ROCK2 $IC_{50}=1680\text{nM}$ 。

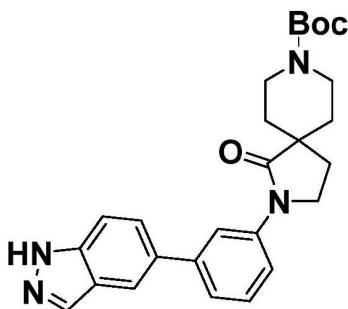
[0590] 实施例51: 制备2-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0591]



[0592] 51A: 制备2-(3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

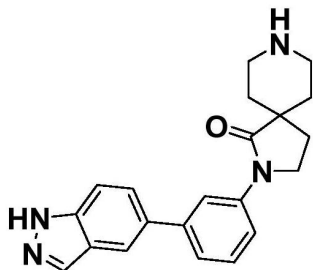
[0593]



[0594] 向圆底烧瓶中加入48A(140mg,0.342mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(167mg,0.684mmol)、磷酸三钾(0.342mL,1.026mmol)、二氧杂环己烷(3mL)和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钪(II)(18.84mg,0.024mmol)。将反应用氮气吹洗,然后在100℃搅拌4h。将反应在EtOAc(50ml)和水(20ml)之间分配。将有机层分离,用水(20ml)和盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化,得到2-(3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(70mg,0.157mmol,45.8%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.13(s,1H),8.15(s,1H),8.04(d,J=7.2Hz,2H),7.70-7.59(m,3H),7.54-7.42(m,2H),3.96-3.81(m,4H),3.00(br.s.,2H),2.13(t,J=6.9Hz,2H),1.66(td,J=12.4,4.3Hz,2H),1.53(d,J=12.9Hz,2H),1.43(s,9H);MS(ESI)m/z:447.0(M+H)⁺。

[0595] 51B:制备2-(3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl

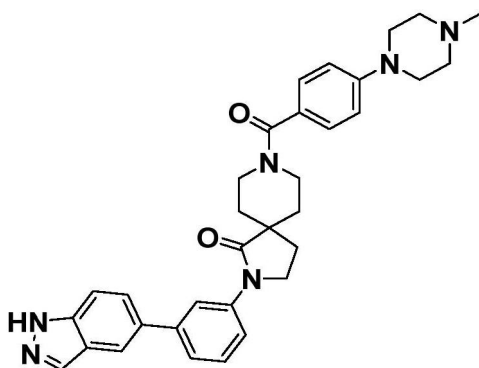
[0596]



[0597] 向圆底烧瓶中加入51A(70mg,0.157mmol)、二氧杂环己烷(1)和在二氧杂环己烷中的4N HCl(784μl,3.14mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩,得到2-(3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl(60mg,0.157mmol,100%收率),其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:347.0(M+H)⁺。

[0598] 51C:制备2-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

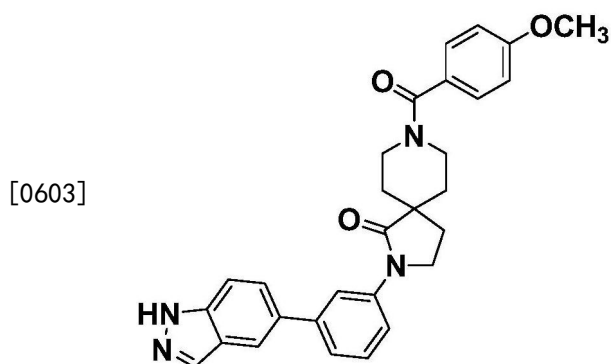
[0599]



[0600] 向1打兰小瓶中加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(11.51mg, 0.052mmol), DMF (0.5mL)、HATU(23.83mg, 0.063mmol)和Et₃N(0.036mL, 0.261mmol)。将反应在室温搅拌10min, 然后加入51B(20mg, 0.052mmol), 使反应继续进行4h。将反应在EtOAc(20ml)和水(15ml)之间分配。将有机层分离, 用盐水(15ml)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用纯化方法A进行纯化, 得到2-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(19.1mg, 0.034mmol, 64.6%收率)。

[0601] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.14(s, 1H), 8.02(br. s., 2H), 7.70-7.57(m, 3H), 7.47(d, J=4.6Hz, 2H), 7.34(d, J=8.5Hz, 2H), 7.04(d, J=8.5Hz, 2H), 4.08-3.81(m, 4H), 3.64-3.41(m, 6H), 3.17(s, 4H), 2.16(br. s., 2H), 1.72(d, J=10.7Hz, 2H), 1.60(br. s., 2H), 1.22(s, 2H); MS(ESI) m/z: 549.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.53(方法1); ROCK2 IC₅₀=14nM。

[0602] 实施例52: 制备2-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0604] 2-[3-(1H-吡唑-5-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(10.1mg, 0.021mmol, 39.4%收率) 以与实施例51中所述的过程类似的方式、使用51B(20mg, 0.052mmol) 制备。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.15(s, 1H), 8.03(br. s., 2H), 7.72-7.57(m, 3H), 7.47(d, J=4.7Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 3.92(br. s., 2H), 3.79(s, 3H), 3.17(d, J=5.0Hz, 2H), 2.16(br. s., 2H), 1.73(br. s., 2H), 1.60(br. s., 2H); MS(ESI) m/z: 481.1 (M+H)⁺; 分析HPLC保留时间: 1.66(方法2); ROCK2 IC₅₀=1875nM。

[0605] 制备实施例53-205

[0606] 以下化合物以平行方式使用以下过程制备: 将试剂称重放进短粗管(stubby tubes)中。制备用于试剂添加的原料溶液: 将2305.8mg中间体4溶解在45.75mL DMF和DIEA(2当量)中。将3131.85mg HATU溶解在75mL DMF中。向包含试剂酸(0.063mmol)的各小瓶中加入0.25ml在DMF中的HATU溶液, 然后加入DIEA(0.028mL, 0.158mmol)。搅拌10min后, 加入0.25ml中间体4溶液, 将所得反应混合物小瓶放入Bohdan Miniblock XT中, 并以400rpm搅拌过夜。

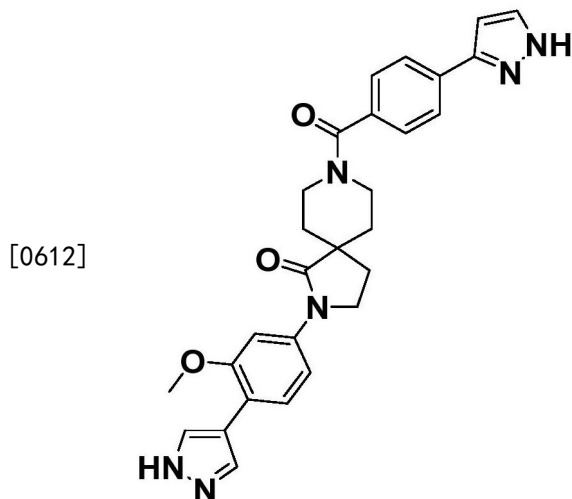
[0607] 完成后, 将反应混合物通过制备LC/MS使用以下条件进行纯化: 柱: XBridge C18, 19x 100mm, 5μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 梯度: 20分钟内10-50%B, 然后在100%B保持2分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并, 并通过离心蒸发干燥。**对于每个反应改变的梯度取决于化合物的极性。

[0608] 根据以下方法指认化合物纯度。

[0609] 方法1:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95 乙腈:包含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:包含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:3分钟内0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV,在220nm。

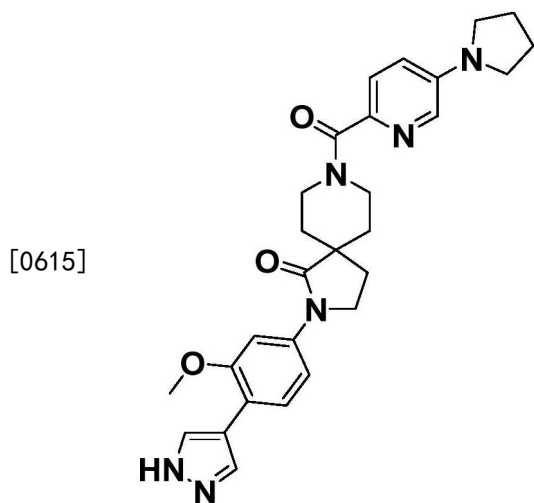
[0610] 方法2:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒;流动相A:5:95 乙腈:含有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含有0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:3分钟内0-100%B,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.0mL/min;检测:UV,在220nm。

[0611] 实施例53:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0613] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.90 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.44 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.69 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.85-1.48 (m, 4H); MS ESI m/z 497.2 (M+H); 分析HPLC保留时间:1.2(方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=16.5\text{nM}$ 。

[0614] 实施例54:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

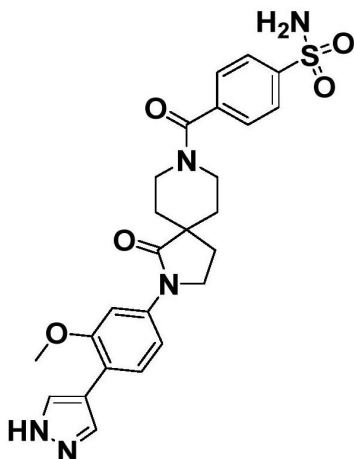


[0616] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.89 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m,

2H), 7.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.20 (br d, J=7.0Hz, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.31 (br s, 4H), 3.17 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.97 (br s, 4H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.68-1.43 (m, 2H); MS ESI m/z 501.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.3 (方法2); ROCK2 IC₅₀=2.1nM。

[0617] 实施例55: 制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯-1-磺酰胺

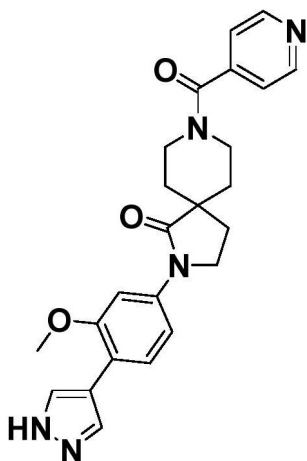
[0618]



[0619] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br s, 2H), 7.90 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.61 (br d, J=6.5Hz, 4H), 7.15 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 4.34 (br d, J=12.8Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 5H), 3.17 (br d, J=4.5Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.51 (br s, 1H); MS ESI m/z 510 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.07 (方法1); ROCK2 IC₅₀=96nM。

[0620] 实施例56: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(吡啶-4-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

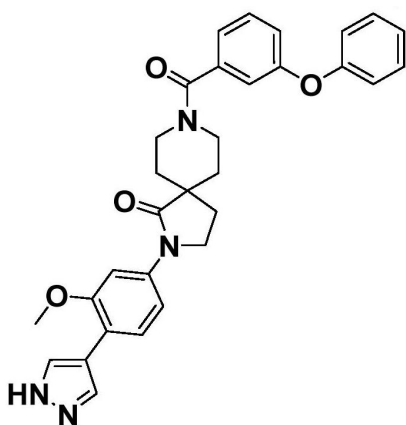
[0621]



[0622] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (br d, J=5.0Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.41 (br d, J=5.5Hz, 2H), 7.15 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.32 (br d, J=13.4Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.38 (br s, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.52 (br d, J=14.0Hz, 1H); MS ESI m/z 432.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.86 (方法1); ROCK2 IC₅₀=433nM。

[0623] 实施例57: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(3-苯氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

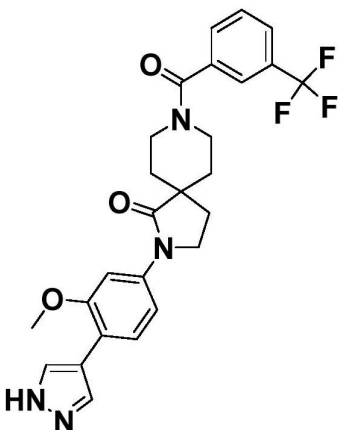
[0624]



[0625] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.23-7.05 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.40 (br s, 3H), 2.12 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.48 (m, 4H); 分析HPLC保留时间: 1.84, 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=118\text{nM}$ 。

[0626] 实施例58: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

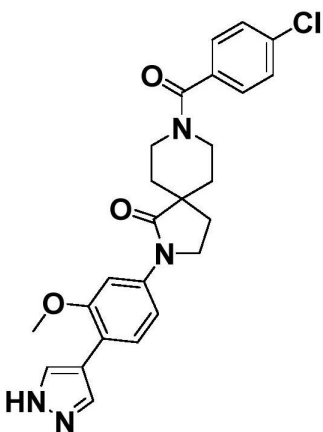
[0627]



[0628] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.84 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 5H), 3.58-3.46 (m, 3H), 2.14 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.61 (m, 3H), 1.52 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H); 分析HPLC保留时间: 1.61 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=144\text{nM}$ 。

[0629] 实施例59: 制备8-(4-氯苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

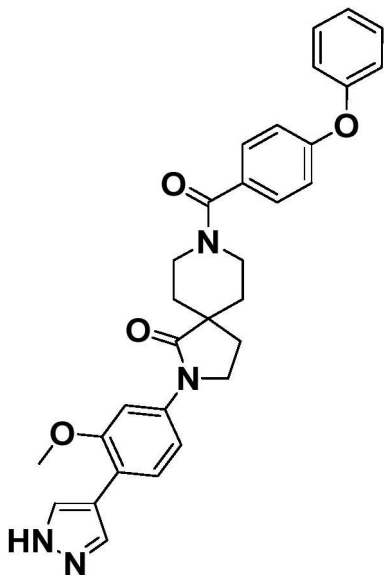
[0630]



[0631] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.44 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.15 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 5H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.80-1.46 (m, 4H); 分析HPLC保留时间: 1.56 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=67\text{nM}$ 。

[0632] 实施例60: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-苯氧基苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

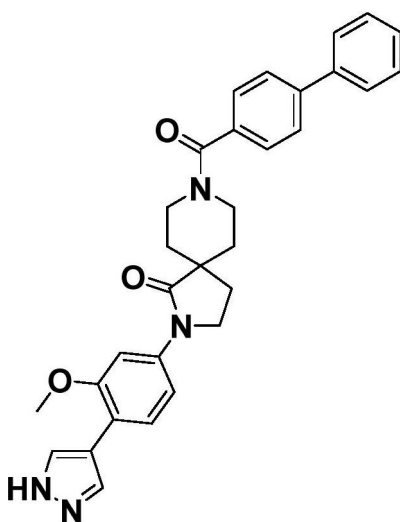
[0633]



[0634] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.18 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.34-3.07 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.79-1.52 (m, 4H); 分析HPLC保留时间: 1.8 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=54\text{nM}$ 。

[0635] 实施例61: 制备8-{[1,1'-联苯]-4-羰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0636]

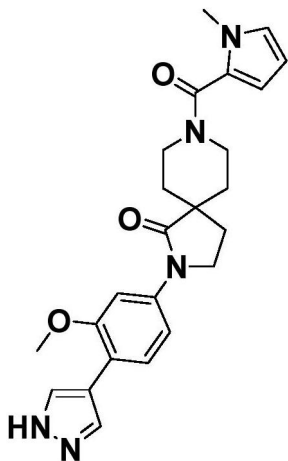


[0637] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.72 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.5$,

1.7Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.56 (br d, J=5.6Hz, 1H); MS ESI m/z 507.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.77 (方法1); ROCK2 IC₅₀=18nM。

[0638] 实施例62: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

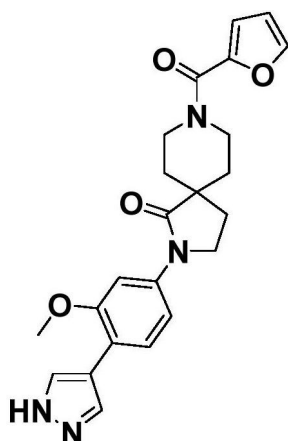
[0639]



[0640] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (br d, J=2.3Hz, 1H), 6.04 (t, J=3.0Hz, 1H), 4.22 (br d, J=13.0Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.16 (br t, J=6.8Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.60 (br d, J=13.0Hz, 2H); MS ESI m/z 867.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.35 (方法2); ROCK2 IC₅₀=1430nM。

[0641] 实施例63: 制备8-(呋喃-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

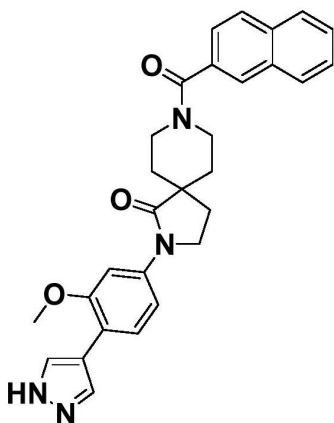
[0642]



[0643] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (dd, J=5.0, 3.2Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.64 (dd, J=3.2, 1.6Hz, 1H), 4.23 (br d, J=13.3Hz, 2H), 3.76-3.09 (m, 4H), 2.17 (br t, J=6.8Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 (br d, J=13.6Hz, 2H); MS ESI m/z 421.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.24 方法2; ROCK2 IC₅₀=1690nM。

[0644] 实施例64: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(萘-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

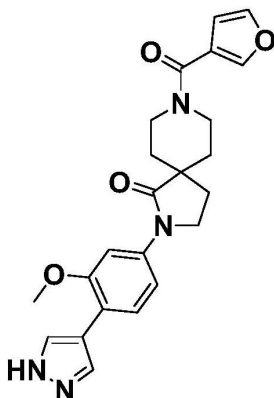
[0645]



[0646] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07-7.94 (m, 6H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 2.16 (br s, 2H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.53 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H); 分析HPLC保留时间: 1.62方法1; ROCK2 $\text{IC}_{50}=104\text{nM}$ 。

[0647] 实施例65: 制备8-(呋喃-3-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

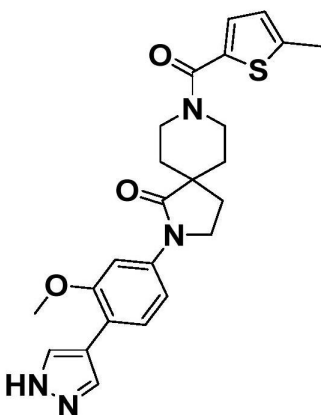
[0648]



[0649] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17-7.93 (m, 5H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.52 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.86 (br s, 5H), 3.48 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.59 (br d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 421.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.31 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=752\text{nM}$ 。

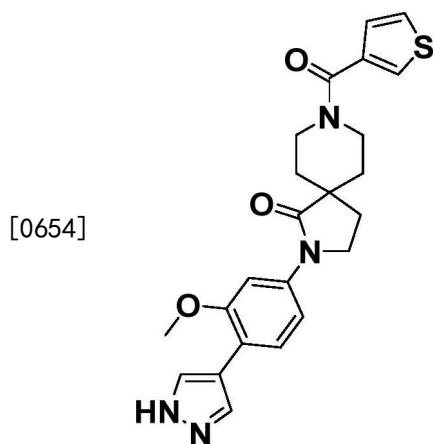
[0650] 实施例66: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-甲基噻吩-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0651]



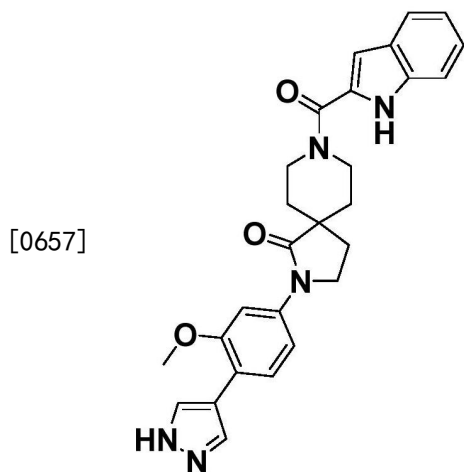
[0652] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.23 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.83 (br d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.19 (br d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.80 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 451.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.49 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=372\text{nM}$ 。

[0653] 实施例67: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(噻吩-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0655] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.80 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.22 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.21 (m, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.44-3.11 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H); MS ESI m/z 437 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.3 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=382\text{nM}$ 。

[0656] 实施例68: 制备8-(1H-吡唑-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

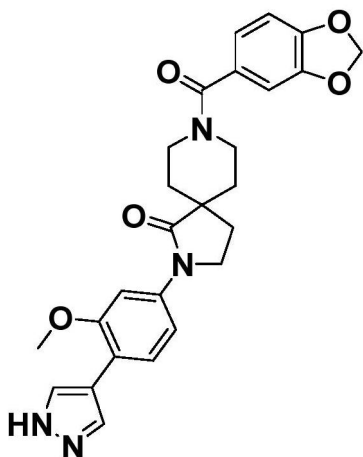


[0658] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.61 (br dd, $J=9.3, 6.1\text{Hz}$, 3H), 7.44 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.05 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.36 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.74-3.58 (m, 3H), 2.18 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.65 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 470.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.55 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=467\text{nM}$ 。

[0659] 实施例69: 制备8-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-

基) 苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

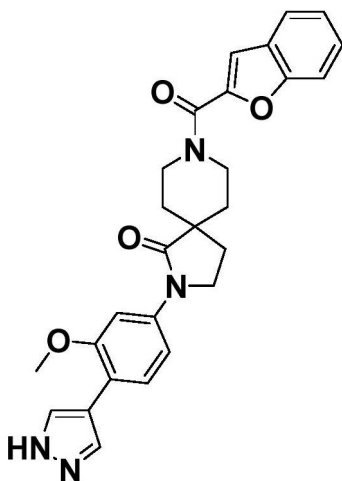
[0660]



[0661] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 6H), 3.51-3.32 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H); MS ESI m/z 474.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.35 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=93\text{nM}$ 。

[0662] 实施例70: 制备8-(1-苯并呋喃-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

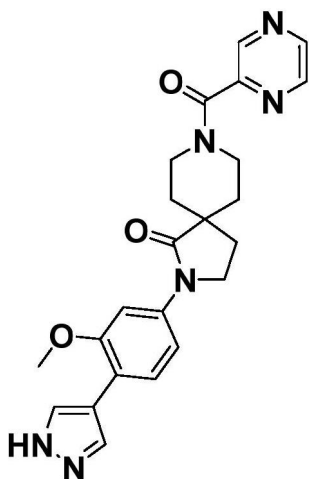
[0663]



[0664] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17-7.90 (m, 2H), 7.76 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.16 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.87 (m, 5H), 3.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.19 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.67 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 1.50 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 471.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.57 方法1; ROCK2 $\text{IC}_{50}=529\text{nM}$ 。

[0665] 实施例71: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(吡嗪-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

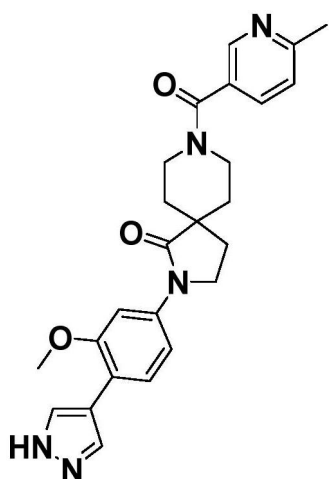
[0666]



[0667] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.16 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.81 (m, 6H), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.16 (dt, $J=12.9, 6.3\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.69 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.54 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 433 (M+H); 分析HPLC 保留时间: 1.03 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=289\text{nM}$ 。

[0668] 实施例72: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(6-甲基吡啶-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

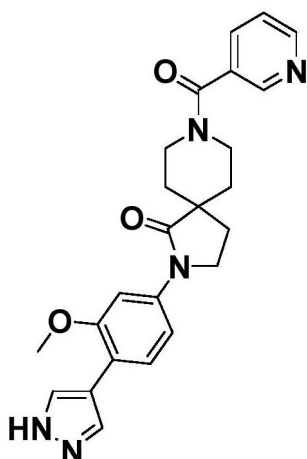
[0669]



[0670] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.74 (dd, $J=8.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.61 (br s, 1H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.14 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.57-1.44 (m, 2H); MS ESI m/z 446 (M+H); 分析HPLC 保留时间: 1.12 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=219\text{nM}$ 。

[0671] 实施例73: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(吡啶-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

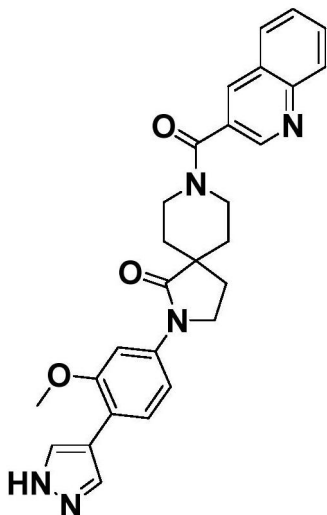
[0672]



[0673] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69-8.64 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.86 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=7.6, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 2.15 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.54 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 432 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.89 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=414\text{nM}$ 。

[0674] 实施例74: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(喹啉-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0675]

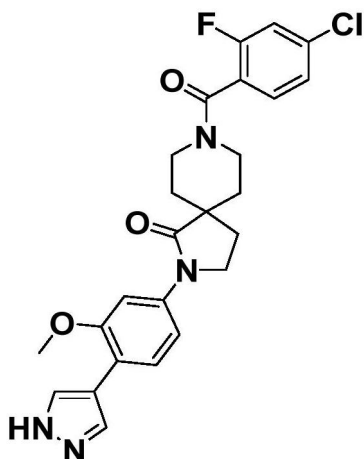


[0676] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (dd, $J=11.8, 8.5\text{Hz}$, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.86 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.39 (br d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.82 (m, 5H), 3.71 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.82 (br s, 2H), 1.71 (br d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H)

[0677] MS ESI m/z 482.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.16 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ 。

[0678] 实施例75: 制备8-(4-氯-2-氟苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

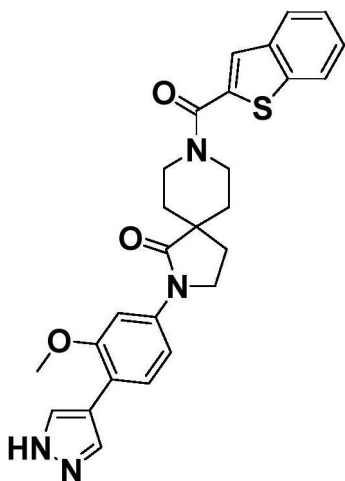
[0679]



[0680] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.47 (br s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.14 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.81 (m, 5H), 3.29-3.11 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.52 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 483.18, 483.06 (M+H); ROCK2 $\text{IC}_{50}=50\text{nM}$.

[0681] 实施例76:制备8-(1-苯并噻吩-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

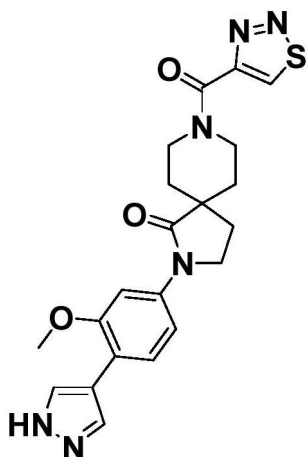
[0682]



[0683] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.07-7.98 (m, 3H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.10 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.18 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.66 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 487.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.68 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$.

[0684] 实施例77:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1,2,3-噻二唑-4-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

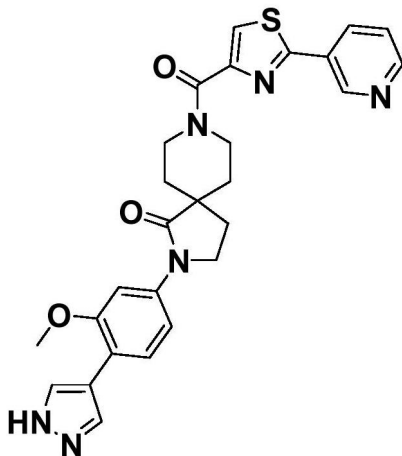
[0685]



[0686] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.42 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.84 (m, 5H), 3.42-3.21 (m, 2H), 3.17 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.71 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.59 (br d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 439.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.13 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=453\text{nM}$ 。

[0687] 实施例78: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[2-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-4-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0688]

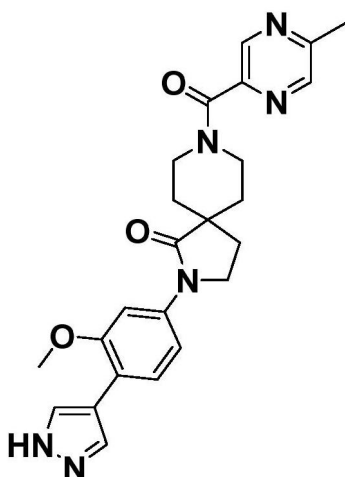


[0689] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.70 (br d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.34 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.16 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.39 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.18 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.81 (m, 5H), 3.74 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 3.17 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 2.19 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H)

[0690] MS ESI m/z 515 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.26 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=76\text{nM}$ 。

[0691] 实施例79: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-甲基吡嗪-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

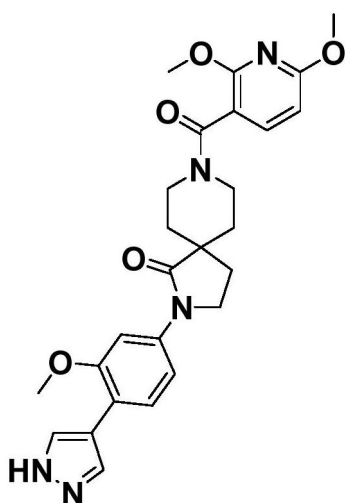
[0692]



[0693] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.80 (m, 5H), 3.74 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.53 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 447.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.11 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=110\text{nM}$ 。

[0694] 实施例80: 制备8-(2,6-二甲氧基吡啶-3-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

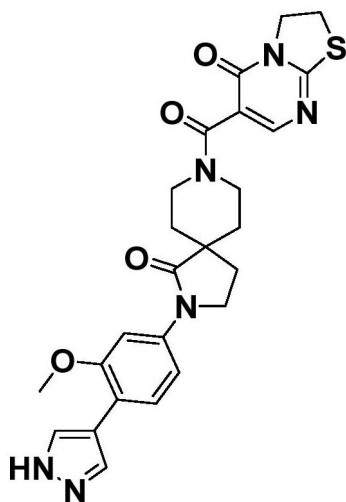
[0695]



[0696] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 7.14 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 11H), 3.17 (s, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.14 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H); MS ESI m/z 492.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.44 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=99\text{nM}$ 。

[0697] 实施例81: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{5-氧代-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-6-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

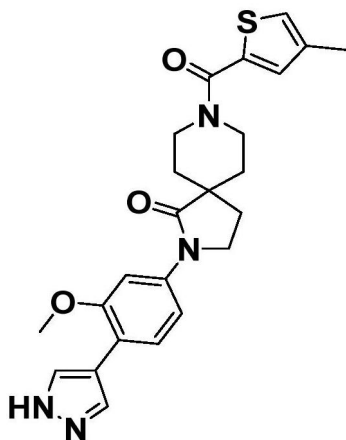
[0698]



[0699] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.40 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.29 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=11.1, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.81 (m, 5H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.06 (br t, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.60 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.51 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 1013.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.01 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=57\text{nM}$ 。

[0700] 实施例82: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲基噻吩-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

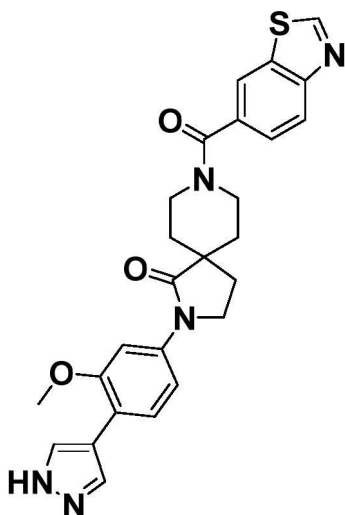
[0701]



[0702] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.19 (br d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.62 (br d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 3H); MS ESI m/z 451.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.47 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=109\text{nM}$ 。

[0703] 实施例83: 制备8-(1,3-苯并噻唑-6-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

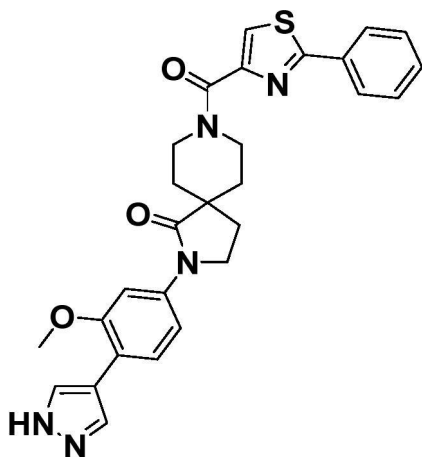
[0704]



[0705] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.52 (br s, 3H), 2.15 (br s, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.25-1.05 (m, 2H); MS ESI m/z 488.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=26\text{nM}$ 。

[0706] 实施例84: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-苯基-1,3-噻唑-4-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

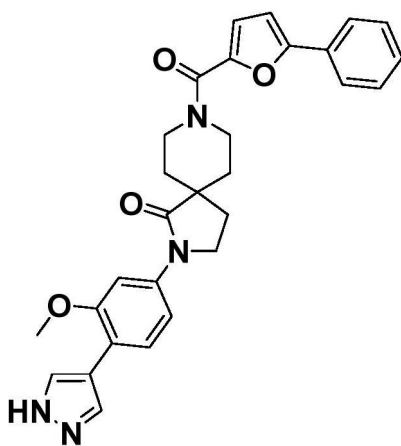
[0707]



[0708] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.55-8.46 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.53 (br d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 7.15 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.38 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.20 (br d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.18 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H); MS ESI m/z 514.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.65 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=138\text{nM}$ 。

[0709] 实施例85: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-苯基呋喃-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

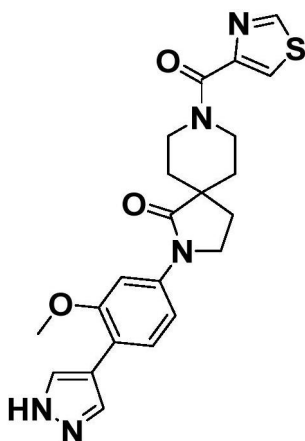
[0710]



[0711] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.09-7.95 (m, 2H), 7.78 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.62 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 4.32 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.86 (m, 5H), 2.19 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.68 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 497.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.69 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=851\text{nM}$.

[0712] 实施例86: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1,3-噻唑-4-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

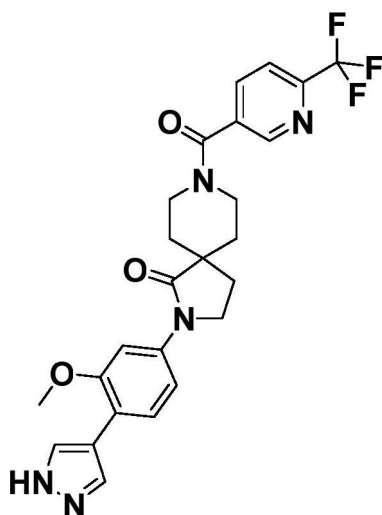
[0713]



[0714] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.13 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.08-7.91 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.66 (br s, 2H), 3.33 (br s, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.16 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.75 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 1.65 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.55 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 438 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.09 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=443\text{nM}$.

[0715] 实施例87: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

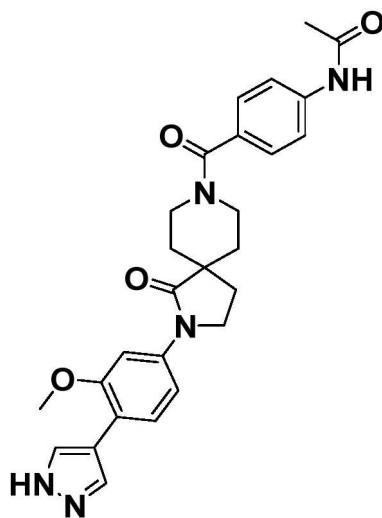
[0716]



[0717] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (br d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 1H), 4.34 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=11.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.79 (m, 5H), 3.37-3.17 (m, 2H), 2.14 (dt, $J=13.1, 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.65 (m, 3H), 1.54 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 500.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=557\text{nM}$ 。

[0718] 实施例88: 制备N-(4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯基)乙酰胺

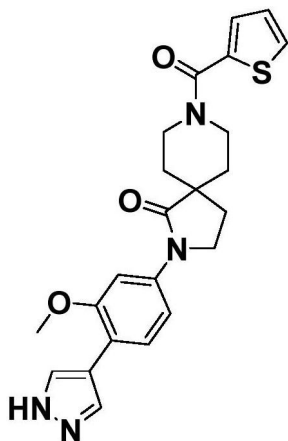
[0719]



[0720] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.70-7.56 (m, 4H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.50 (br s, 1H), 3.32-3.04 (m, 1H), 2.14 (br s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H); MS ESI m/z 488 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.1 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=73\text{nM}$ 。

[0721] 实施例89: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(噁吩-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

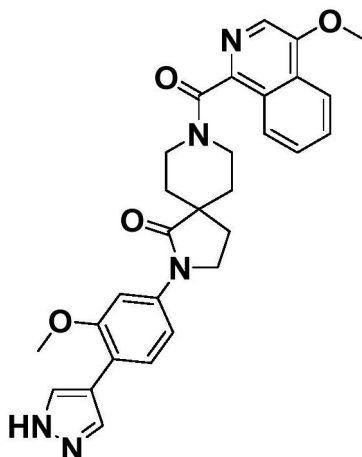
[0722]



[0723] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.42 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.19 (br s, 2H), 3.91-3.83 (m, 5H), 3.52-3.37 (m, 2H), 2.16 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 437.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.33 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=117\text{nM}$ 。

[0724] 实施例90: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基异喹啉-1-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

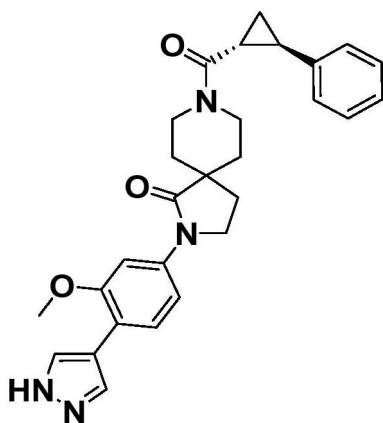
[0725]



[0726] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.27-8.16 (m, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.93 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.52 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.80 (m, 5H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.16 (br t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.74 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 1.67 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 1.43 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 512 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.48 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=127\text{nM}$ 。

[0727] 实施例91: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[(1R,2R)-2-苯基环丙烷羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

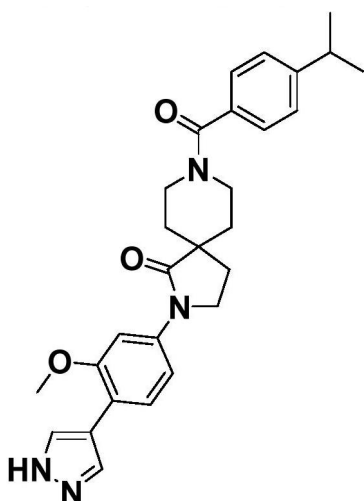
[0728]



[0729] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.19 (br d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 7.13 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.13 (br t, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.80 (m, 5H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.93 (br d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 2.30 (dt, $J=19.3, 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.13 (br s, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.43 (br dd, $J=9.0, 4.3\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 471 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.62 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=436\text{nM}$ 。

[0730] 实施例92: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(丙烷-2-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

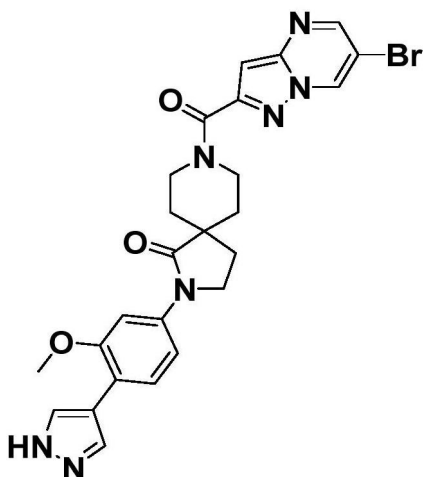
[0731]



[0732] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.61 (dd, $J=4.9, 3.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.15 (dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.21 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.93 (quin, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.47 (m, 4H), 1.22 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H); MS ESI m/z 473.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.76 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[0733] 实施例93: 制备8-{6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

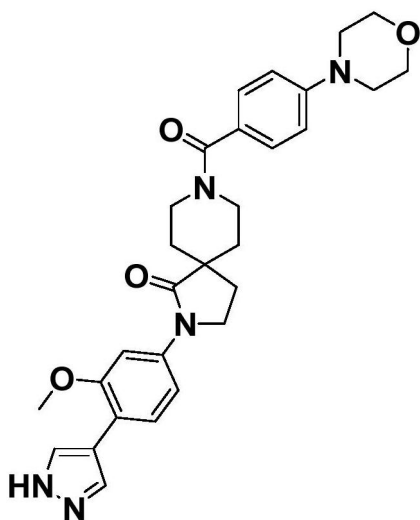
[0734]



[0735] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.62 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19-7.88 (m, 2H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.39 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.13 (br d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.77 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.56 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 550.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.35 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=5\text{nM}$ 。

[0736] 实施例94: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(吗啉-4-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

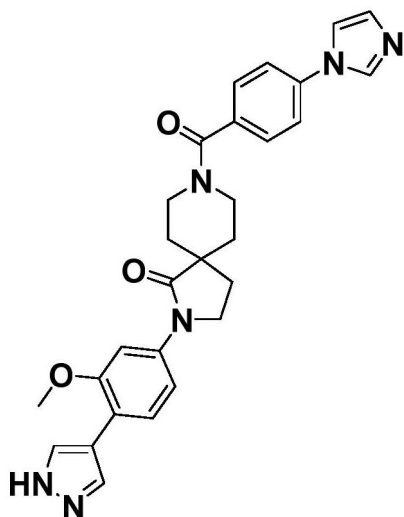
[0737]



[0738] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.31 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.98 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 5H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.37 (br s, 2H), 3.22-3.11 (m, 4H), 2.14 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.71 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.59 (br s, 3H); MS ESI m/z 516 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.33 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2\text{nM}$ 。

[0739] 实施例95: 制备8-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

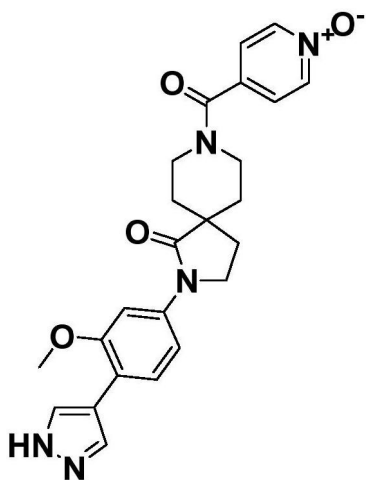
[0740]



[0741] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.61 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.57 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.35 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.67 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 1.55 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 497 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.16 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=13\text{nM}$ 。

[0742] 实施例96: 制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}吡啶-1-鎓-醇酯

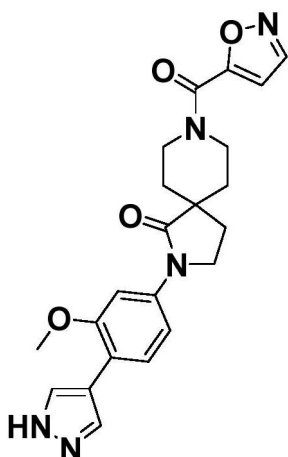
[0743]



[0744] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J=11.1, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.89-3.81 (m, 5H), 3.31 (dt, $J=17.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.16 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.13 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.75 (br d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H); MS ESI m/z 448 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 0.87 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1095\text{nM}$ 。

[0745] 实施例97: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1,2-噁唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

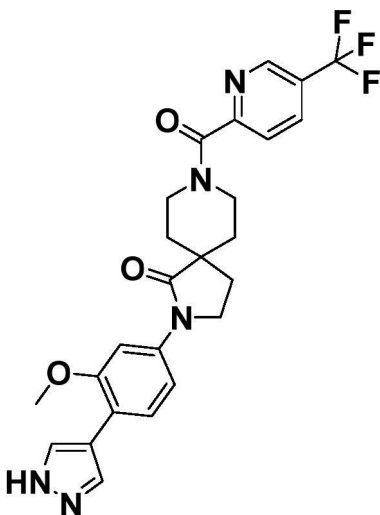
[0746]



[0747] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.60 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br dd, $J=16.7, 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.75 (br s, 5H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.15 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.63 (br s, 1H); MS ESI m/z 422.2 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.13 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=427\text{nM}$ 。

[0748] 实施例98: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

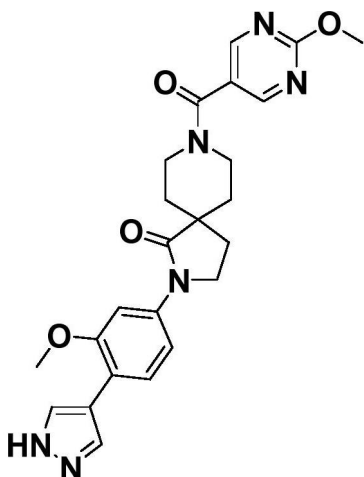
[0749]



[0750] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 8.37 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.82 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.16 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.37 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.80 (m, 5H), 3.59 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.52 (br d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 500.2 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.43 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=259\text{nM}$ 。

[0751] 实施例99: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲氧基嘧啶-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

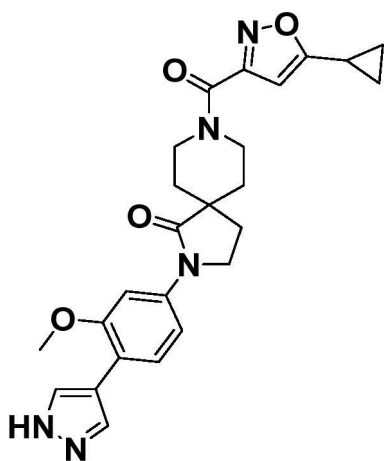
[0752]



[0753] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 2H), 8.16-7.89 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.30 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 5H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.17 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.69-1.49 (m, 2H); MS ESI m/z 463.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.1 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=464\text{nM}$ 。

[0754] 实施例100: 制备8-(5-环丙基-1,2-噁唑-3-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

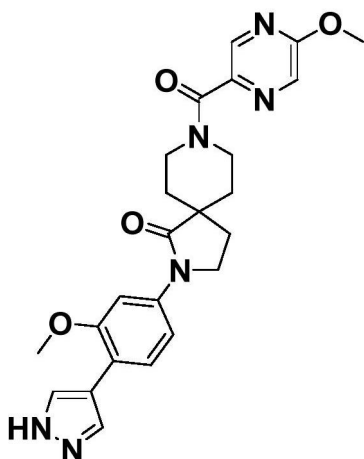
[0755]



[0756] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.31 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.75 (m, 7H), 3.47-3.09 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 2H); MS ESI m/z 462.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=6\text{nM}$ 。

[0757] 实施例101: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-甲氧基吡嗪-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

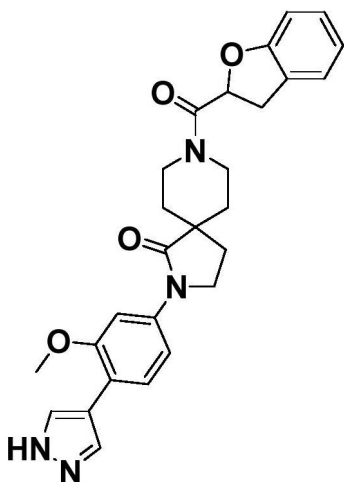
[0758]



[0759] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.71-7.55 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.44 (br s, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.66 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 1.53 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 463 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.22 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=86\text{nM}$ 。

[0760] 实施例102: 制备8-(2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

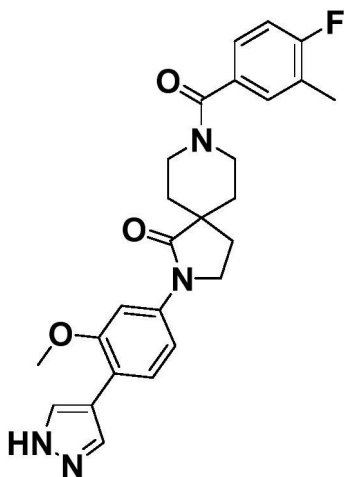
[0761]



[0762] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.24 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.76-5.57 (m, 1H), 4.23 (br d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.79 (m, 5H), 3.48-3.30 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.17 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H); MS ESI m/z 473.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.48 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1966\text{nM}$ 。

[0763] 实施例103: 制备8-(4-氟-3-甲基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

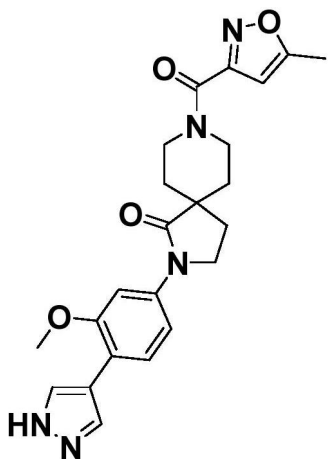
[0764]



[0765] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.36 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63-3.43 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H); MS ESI m/z 463 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.51 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=96\text{nM}$ 。

[0766] 实施例104: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(5-甲基-1,2-噁唑-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

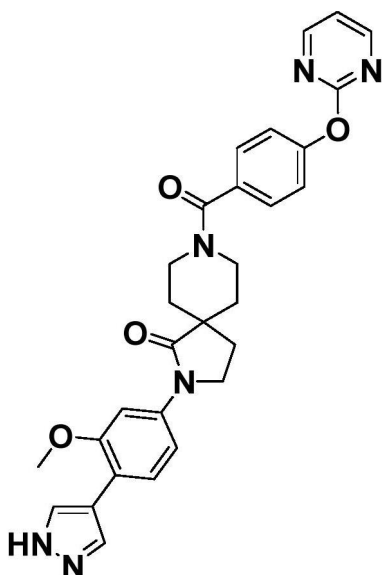
[0767]



[0768] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.32 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.78 (m, 6H), 3.35 (br t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.55 (m, 4H); MS ESI m/z 436 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=72\text{nM}$ 。

[0769] 实施例105: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(嘧啶-2-基氧基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

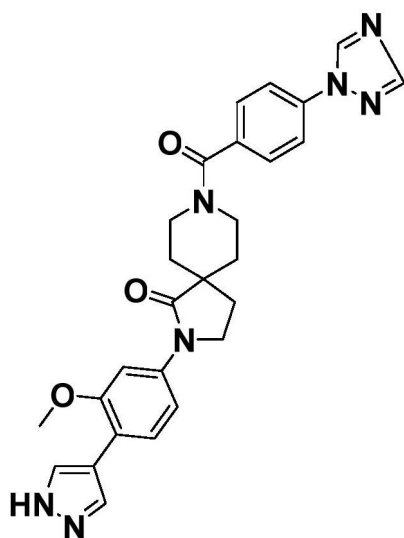
[0770]



[0771] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.16 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.43-4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H); MS ESI m/z 525.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.22 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ 。

[0772] 实施例106: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

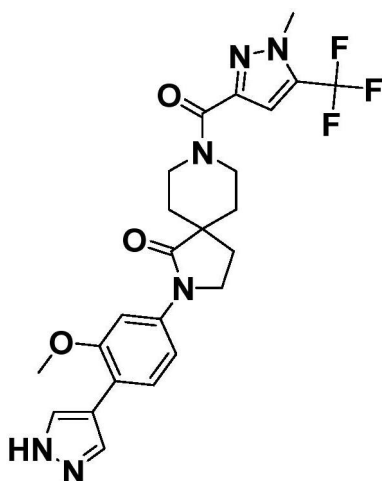
[0773]



[0774] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.54-3.47 (m, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.84-1.50 (m, 4H); MS ESI m/z 498.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.14 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=25\text{nM}$ 。

[0775] 实施例107: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

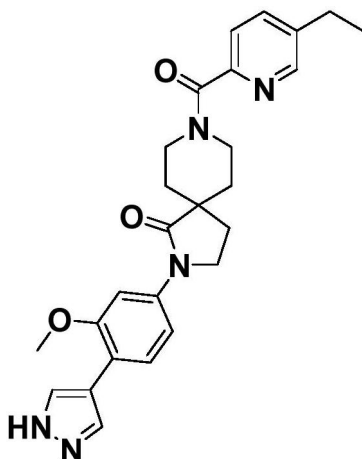
[0776]



[0777] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 5H), 3.44 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.17 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H); MS ESI m/z 503.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.52 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=67\text{nM}$ 。

[0778] 实施例108: 制备8-(5-乙基吡啶-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

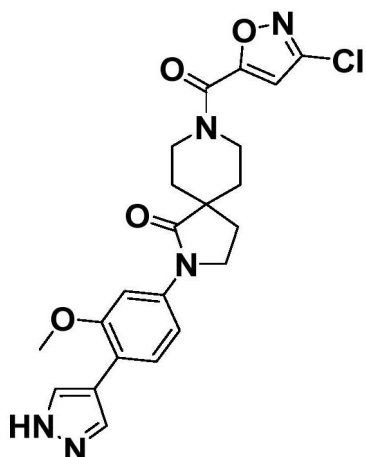
[0779]



[0780] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.79 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.51 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.36 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.80 (m, 5H), 3.74 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.25 (br t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.68 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.66 (br d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 1.51 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 1.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); MS ESI m/z 460.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.32 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[0781] 实施例109: 制备8-(3-氯-1,2-噁唑-5-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

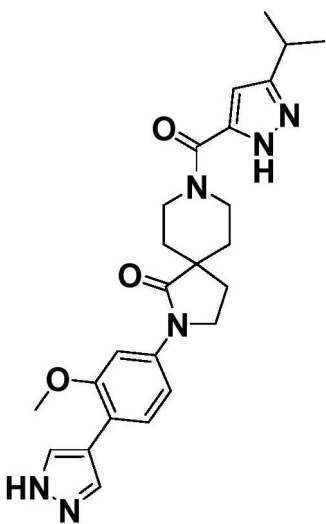
[0782]



[0783] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 1H), 4.26 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 456.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.4 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=362\text{nM}$ 。

[0784] 实施例110: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[3-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

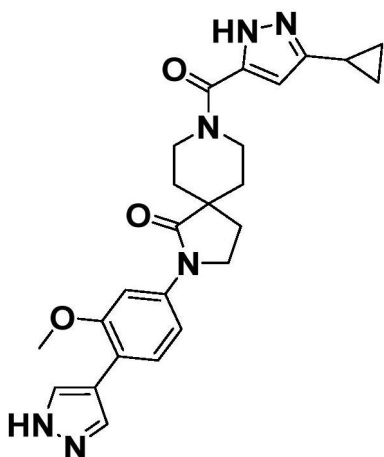
[0785]



[0786] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26-7.88 (m, 2H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.25-7.02 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.63 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 4.36 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.42 (br s, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.16 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.23 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); MS ESI m/z 463.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.31 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=34\text{nM}$ 。

[0787] 实施例111: 制备8-(3-环丙基-1H-吡唑-5-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0788]

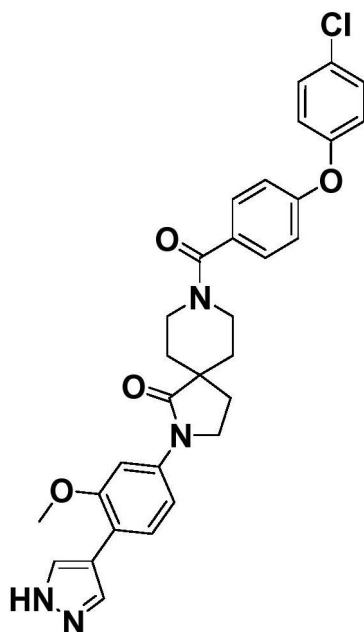


[0789] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.58 (br d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.17 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.16 (br d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.71 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 1.60 (br d, $J=19.9\text{Hz}$, 2H), 0.94 (br s, 2H), 0.71 (br d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 461.1 (M+H);

[0790] 分析HPLC保留时间:1.21(方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$ 。

[0791] 实施例112:制备8-[4-(4-氯苯氧基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

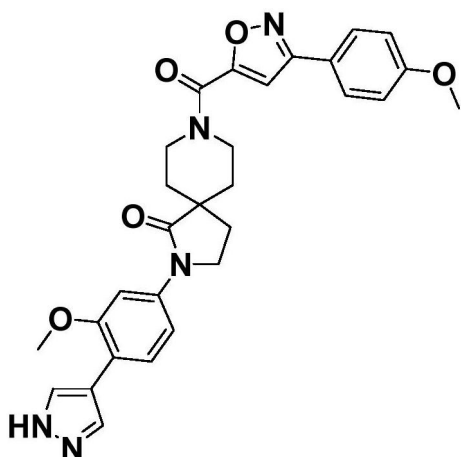
[0792]



[0793] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.46 (br t, $J=9.2\text{Hz}$, 5H), 7.12 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 3H), 7.07 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.34 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.59 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 557.2 (M+H); 分析HPLC保留时间:1.93(方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=39\text{nM}$ 。

[0794] 实施例113:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

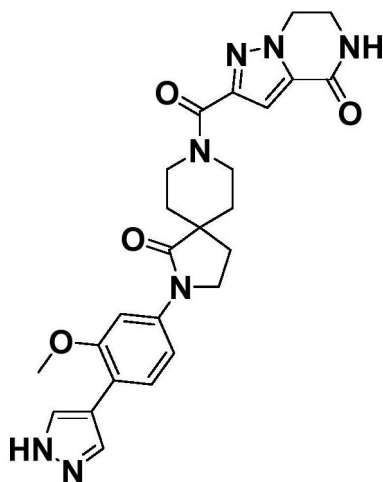
[0795]



[0796] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.36 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.78 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H); MS ESI m/z 528.1 (M+H); 分析HPLC 保留时间: 1.68 (方法2), ROCK2 $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$ 。

[0797] 实施例114: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-氧代-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

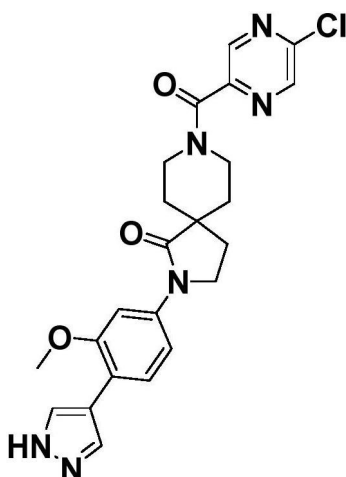
[0798]



[0799] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (br s, 1H), 8.14-7.90 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=4.7, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.16 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.36 (br t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 3.87 (s, 5H), 3.65 (br s, 2H), 3.42 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.75 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H); MS ESI m/z 489.9 (M+H); 分析HPLC 保留时间: 1.17 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=6\text{nM}$ 。

[0800] 实施例115: 制备8-(5-氯吡嗪-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

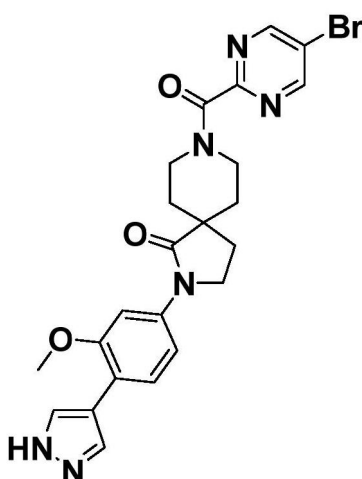
[0801]



[0802] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.73 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.12 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.68 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.53 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 467.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.28(方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=200\text{nM}$ 。

[0803] 实施例116: 制备8-(5-溴嘧啶-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

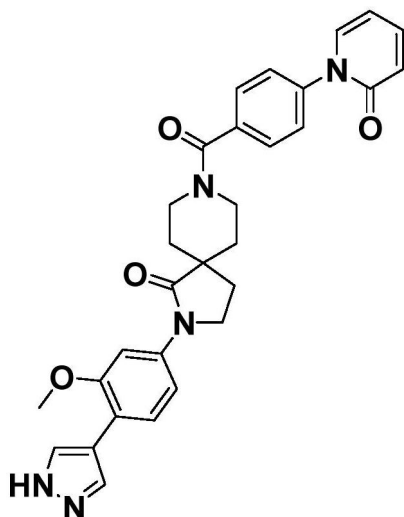
[0804]



[0805] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.33 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.79 (m, 5H), 3.59-3.46 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 5H), 1.49 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 511 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.21(方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=88\text{nM}$ 。

[0806] 实施例117: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

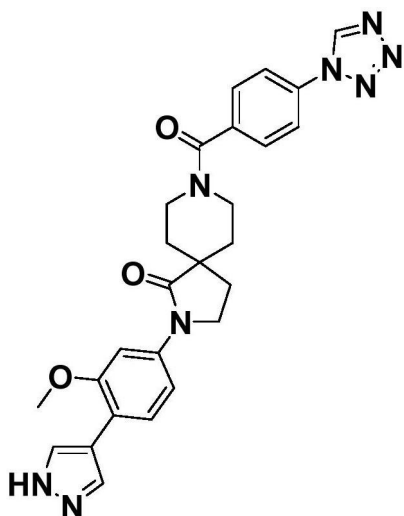
[0807]



[0808] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (br d, $J=17.7\text{Hz}$, 5H), 7.16 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.35 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.65 (br s, 1H), 3.42 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.67 (br s, 1H), 1.57 (br s, 1H); MS ESI m/z 524.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.13 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=7\text{nM}$ 。

[0809] 实施例118: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

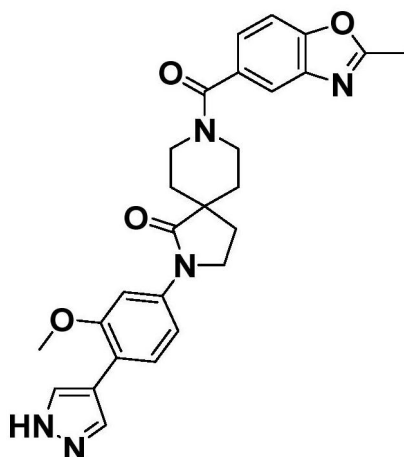
[0810]



[0811] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.01 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.70 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.66 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.86 (m, 5H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.32 (br dd, $J=10.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.68 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H); MS ESI m/z 499 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.16 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=57\text{nM}$ 。

[0812] 实施例119: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

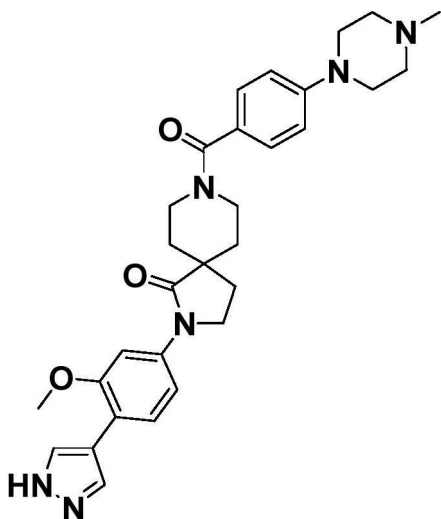
[0813]



[0814] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 2H), 7.73 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.39 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=11.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.62 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.51 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 486.3 (M^+); 分析HPLC保留时间: 1.27 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=70\text{nM}$ 。

[0815] 实施例120: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

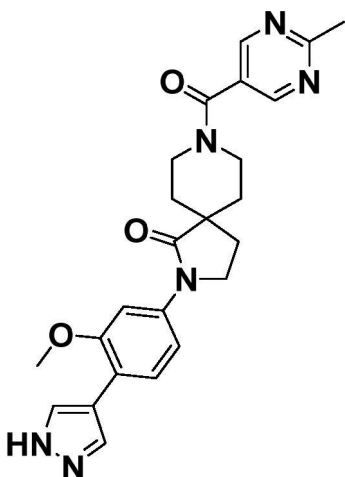
[0816]



[0817] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18-7.91 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=5.0, 3.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.03 (br dd, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.77 (m, 5H), 3.63 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 3.17 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.51 (br s, 8H), 2.46 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 529.2 (M^+); 分析HPLC保留时间: 0.98 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.3\text{nM}$ 。

[0818] 实施例121: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲基嘧啶-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

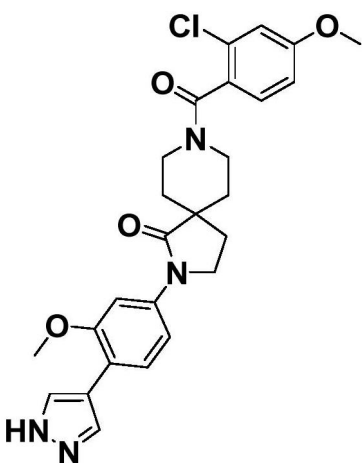
[0819]



[0820] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.32 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 5H), 3.63 (br s, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.14 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.77 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.67 (br d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 1.55 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 447.2 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 0.99 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=585\text{nM}$ 。

[0821] 实施例122: 制备8-(2-氯-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

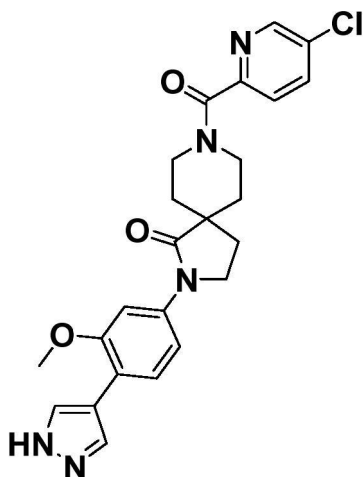
[0822]



[0823] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.16-7.88 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 1H), 7.12 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.37 (br d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=11.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.12 (br dd, $J=13.1, 6.9\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.65 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.49 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 495 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.47 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=11\text{nM}$ 。

[0824] 实施例123: 制备8-(5-氯吡啶-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

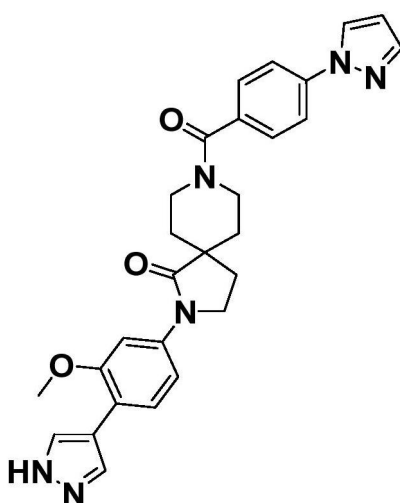
[0825]



[0826] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.80 (m, 5H), 3.67 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.08 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.66 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.52 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 466 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.33, 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=65\text{nM}$ 。

[0827] 实施例124: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

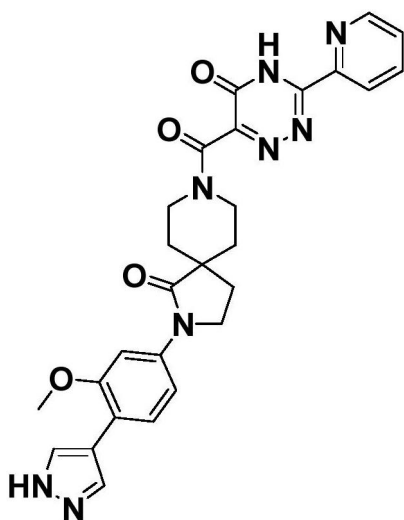
[0828]



[0829] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (br s, 1H), 8.11 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.57 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H); MS ESI m/z 496.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.48 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=62\text{nM}$ 。

[0830] 实施例125: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[5-氧代-3-(吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

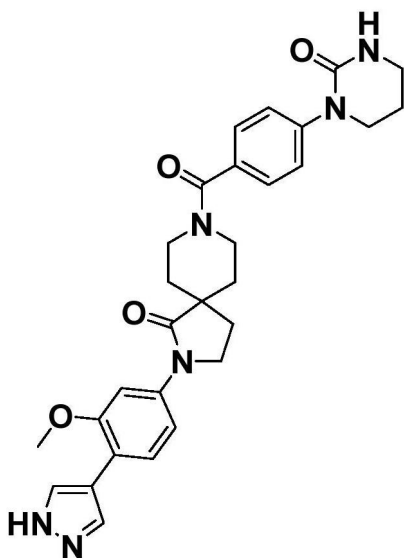
[0831]



[0832] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.33 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.12 (br t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.09-7.89 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.31 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.80 (m, 5H), 3.66 (br d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.22 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.74 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.66 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 1.54 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 527.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.86 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=26\text{nM}$ 。

[0833] 实施例126: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代-1,3-二噁农-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

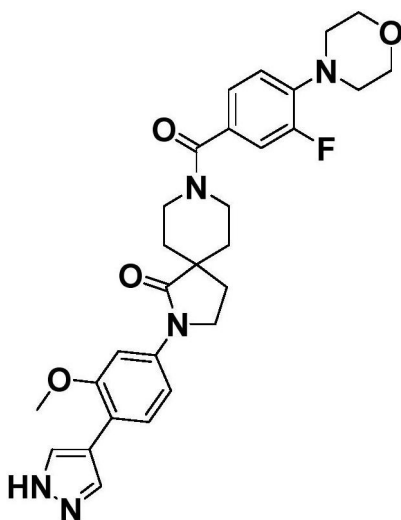
[0834]



[0835] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.24 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br s, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.65 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.49 (br s, 2H), 3.23 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.94 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H); MS ESI m/z 529 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.22 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=7.7\text{nM}$ 。

[0836] 实施例127: 制备8-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

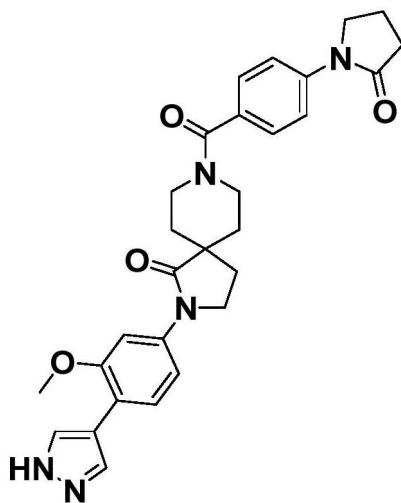
[0837]



[0838] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.14-7.85 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (br t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.87 (s, 4H), 3.75 (br s, 4H), 3.18 (br s, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H); MS ESI m/z 534.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.47 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=11.2\text{nM}$ 。

[0839] 实施例128: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

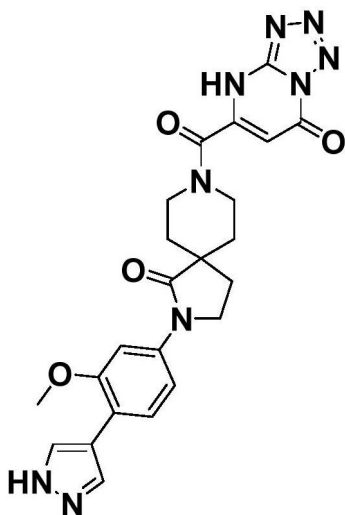
[0840]



[0841] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.17-7.87 (m, 2H), 7.75 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.44 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 7H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.18 (br dd, $J=19.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br s, 2H), 2.08 (br t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H); MS ESI m/z 514.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.27 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=13\text{nM}$ 。

[0842] 实施例129: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{7-氧代-4H,7H-[1,2,3,4]四唑并[1,5-a]嘧啶-5-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

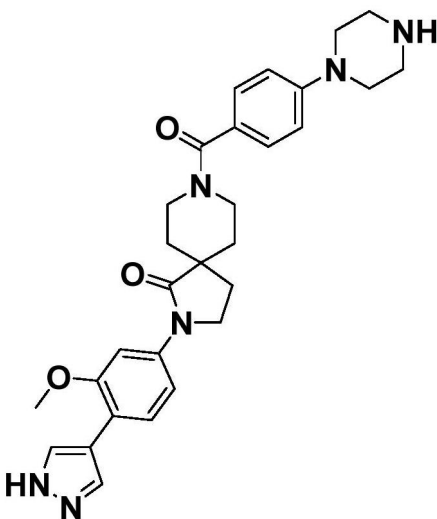
[0843]



[0844] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.30 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.66 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.37 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.11 (br t, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.64 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 1.51 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 490.18, 490.18 (M+H); 分析HPLC保留时间: (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=292\text{nM}$ 。

[0845] 实施例130: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

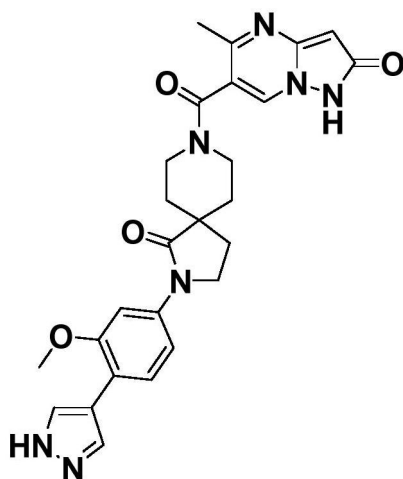
[0846]



[0847] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.34 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 5H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.29-3.12 (m, 8H), 2.14 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 515.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.08 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.4\text{nM}$ 。

[0848] 实施例131: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{5-甲基-2-氧代-1H, 2H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

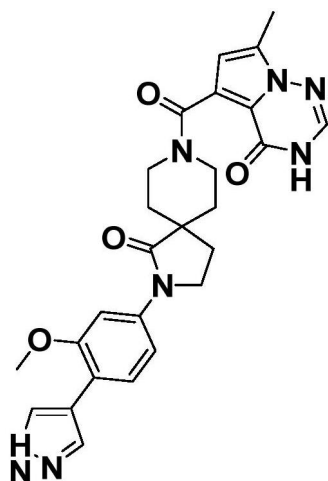
[0849]



[0850] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (br s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.38 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.62 (br s, 1H), 3.35-3.14 (m, 2H), 2.61 (br s, 3H), 2.15 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.54 (br s, 1H); MS ESI m/z 502 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.06 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2087\text{nM}$ 。

[0851] 实施例132: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{7-甲基-4-氧代-3H, 4H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

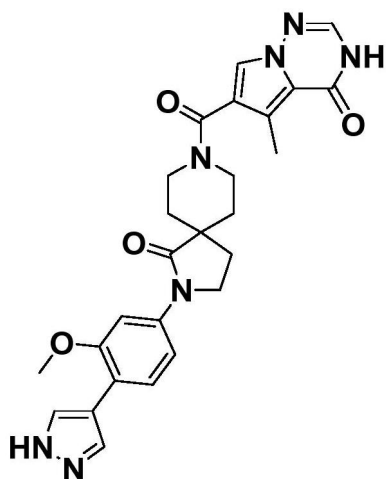
[0852]



[0853] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.91-11.25 (m, 1H), 8.21-7.92 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.38 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=18.6\text{Hz}$, 6H), 3.61 (br d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.42 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.25 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3\text{nM}$ 。

[0854] 实施例133: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{5-甲基-4-氧代-3H, 4H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

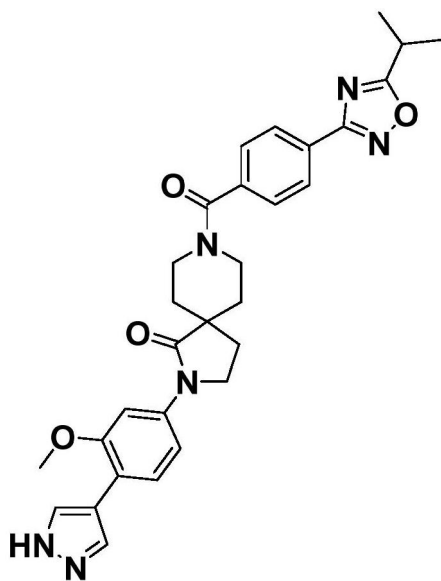
[0855]



[0856] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.63-3.42 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.58 (br s, 2H); MS ESI m/z 502.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.18 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=88\text{nM}$.

[0857] 实施例134: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[5-(丙烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

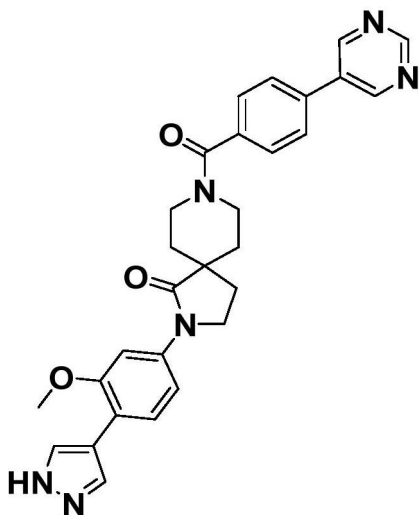
[0858]



[0859] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.08 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 8.03 (br s, 2H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 5H), 3.51 (br s, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.29 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.53 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 1.39 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); MS ESI m/z 541.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.76 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=75\text{nM}$.

[0860] 实施例135: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

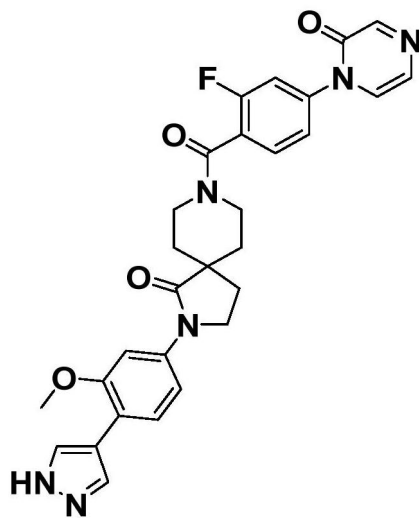
[0861]



[0862] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.26-9.14 (m, 3H), 8.01 (br s, 2H), 7.91 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.52 (m, 4H), 7.14 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.58 (br s, 2H), 3.31 (br d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.17 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.88-1.61 (m, 3H), 1.53 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 509 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.29 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=10\text{nM}$ 。

[0863] 实施例136: 制备8-[2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

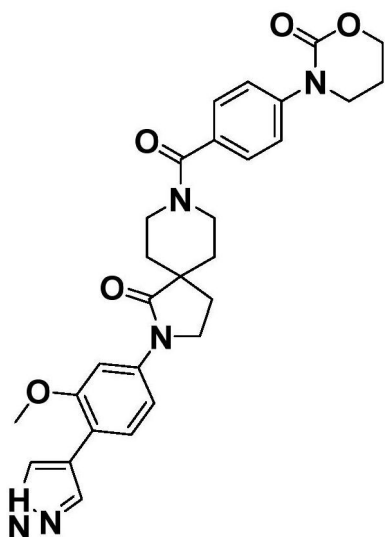
[0864]



[0865] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.87 (m, 2H), 7.70 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.48 (m, 5H), 7.37 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.52 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.59-6.48 (m, 1H), 6.37 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.39 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.30 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.89-1.65 (m, 3H), 1.56 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 543.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=4.2\text{nM}$ 。

[0866] 实施例137: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

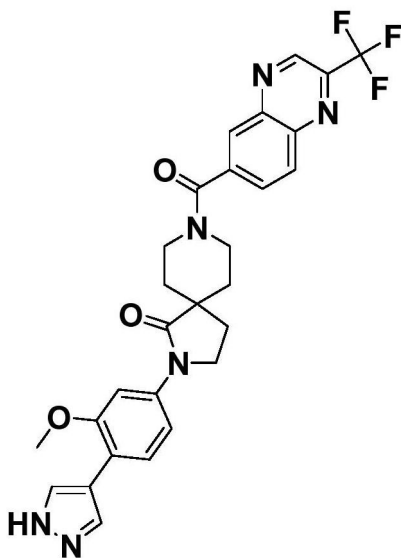
[0867]



[0868] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.43 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 4H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.70 (br t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.36-3.09 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.74 (br s, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H); MS ESI m/z 530.4 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.2 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=7.1\text{nM}$ 。

[0869] 实施例138: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[2-(三氟甲基)喹喔啉-6-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

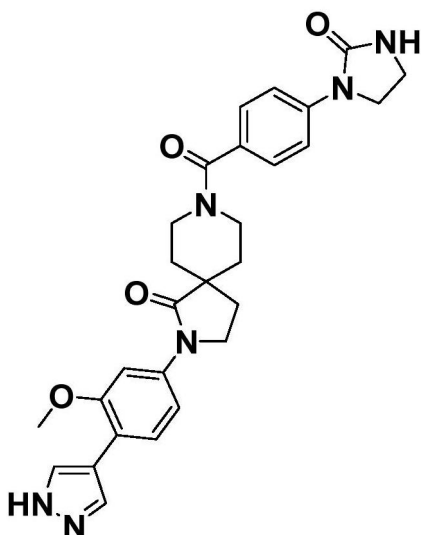
[0870]



[0871] MSES m/z 551.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.58 方法1; ROCK2 $\text{IC}_{50}=63\text{nM}$ 。

[0872] 实施例139: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-咪唑烷酮-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

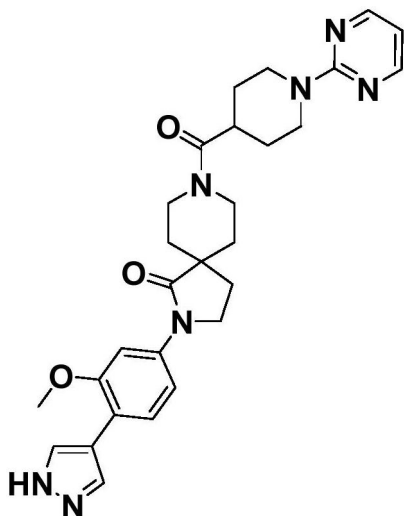
[0873]



[0874] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.38 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.92-3.81 (m, 7H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.47 (br s, 2H), 3.42 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.17 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.58 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 515.3 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.11 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3.7\text{nM}$.

[0875] 实施例140: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

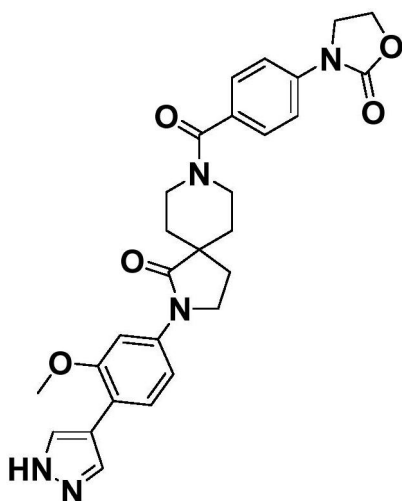
[0876]



[0877] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (br d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 8.21-7.88 (m, 2H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (br t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.66 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 4.25 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.01 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.28 (br t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.87 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 2.14 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.39 (m, 9H); MS ESI m/z 516.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.41 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1240\text{nM}$.

[0878] 实施例141: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

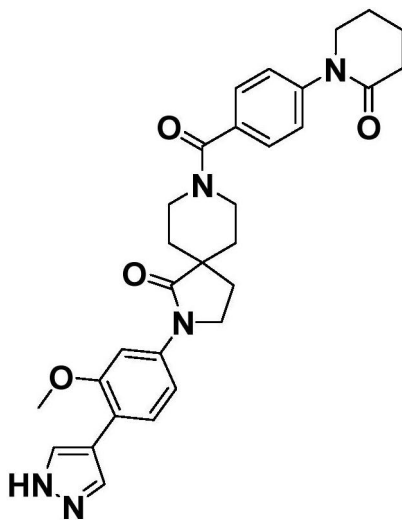
[0879]



[0880] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.46 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.09 (br t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H); MS ESI m/z 515.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.28 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3\text{nM}$ 。

[0881] 实施例142: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

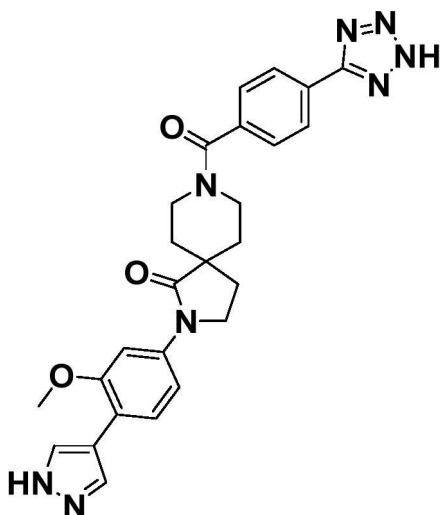
[0882]



[0883] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.86 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.32-3.11 (m, 2H), 2.41 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.74 (br s, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); MS ESI m/z 528.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.26 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=8.8\text{nM}$ 。

[0884] 实施例143: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

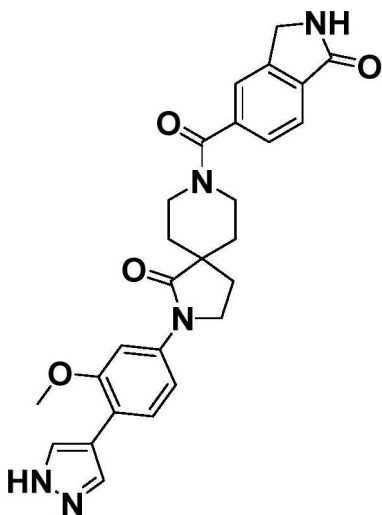
[0885]



[0886] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.76 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); MS ESI m/z 499.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.19 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1018\text{nM}$ 。

[0887] 实施例144: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

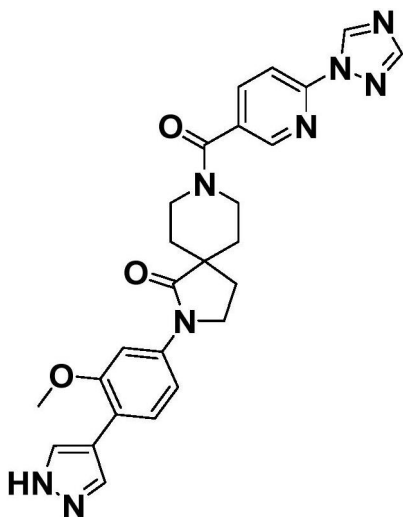
[0888]



[0889] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 3H), 7.49 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 3H), 1.53 (br s, 1H); MS ESI m/z 486.02, 486.02 (M+H); ROCK2 $\text{IC}_{50}=94\text{nM}$ 。

[0890] 实施例145: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

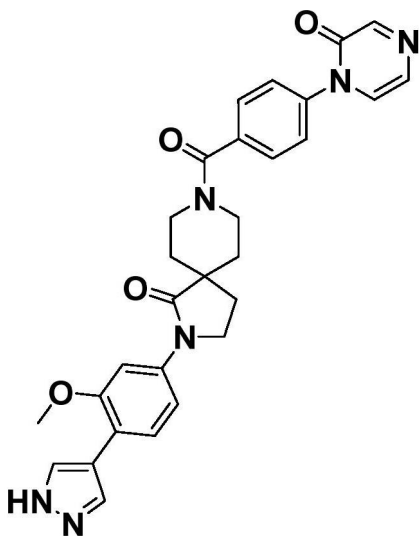
[0891]



[0892] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09-7.91 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.34 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.23 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.79 (br s, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.56 (br s, 1H); MS ESI m/z 499.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.2 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=54\text{nM}$ 。

[0893] 实施例146: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(2-氧代-1,2-二氢吡嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0894]

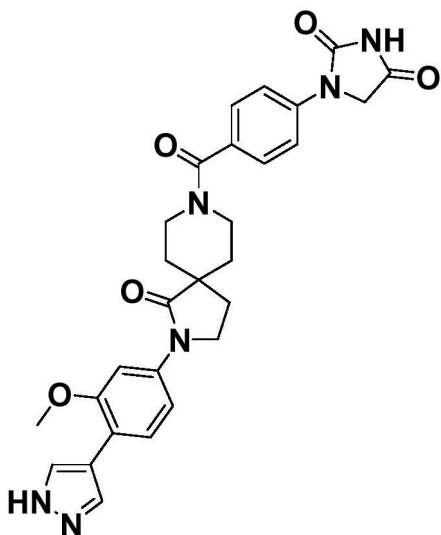


[0895] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 7.71 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.56 (m, 6H), 7.42 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.13 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.39 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.57 (br s, 1H); MS ESI m/z 525.3 (M+H);

[0896] 分析HPLC保留时间: 1.16 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[0897] 实施例147: 制备1-(4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯基)咪唑烷-2,4-二酮

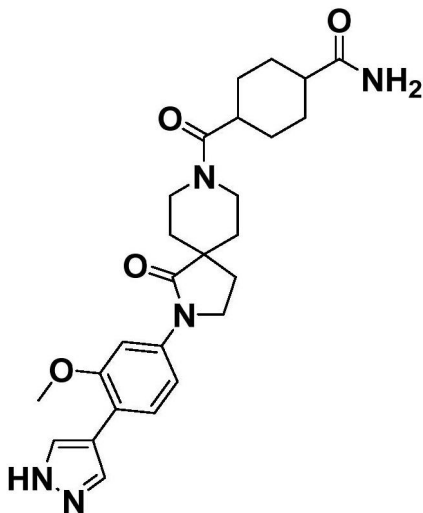
[0898]



[0899] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.18-7.90 (m, 2H), 7.68 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37-4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.57 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 529.4 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.18 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[0900] 实施例148: 制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}环己烷-1-甲酰胺

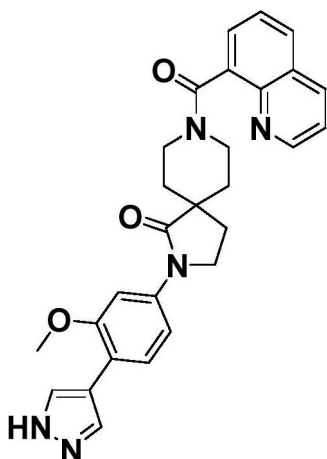
[0901]



[0902] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (br s, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.12 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.24 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.91 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br s, 6H), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.81 (br t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.11 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 1.74 (br s, 2H), 1.67 (br s, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 4H); MS ESI m/z 480.4 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.94 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2165\text{nM}$ 。

[0903] 实施例149: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(喹啉-8-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

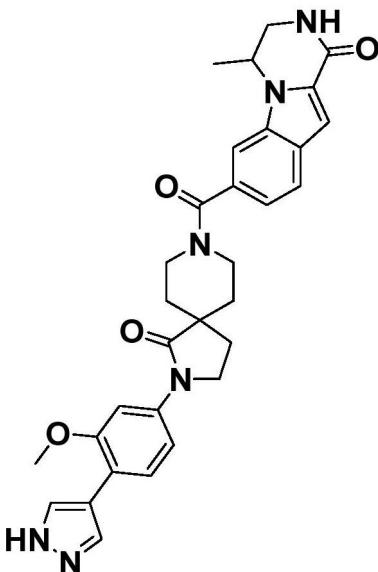
[0904]



[0905] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br dd, $J=10.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.39 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 3H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.13 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.39 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 5H), 3.33-2.97 (m, 3H), 2.19 (br dd, $J=12.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 1H); MS ESI m/z 481.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=251\text{nM}$ 。

[0906] 实施例150: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-甲基-1-氧代-1H, 2H, 3H, 4H-吡嗪并[1,2-a]吡咯-7-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

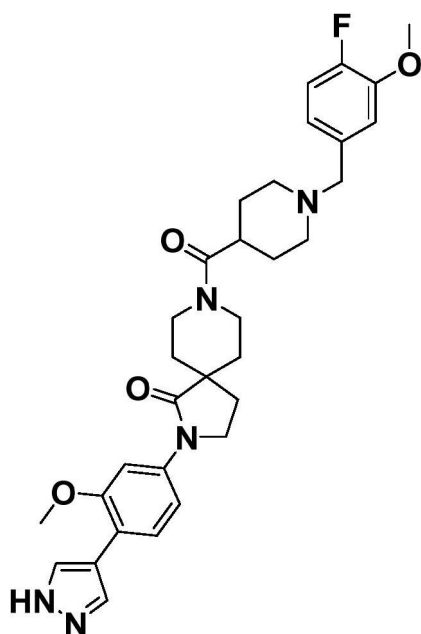
[0907]



[0908] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 4.98-4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (br s, 5H), 3.39 (br dd, $J=12.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.15 (br dd, $J=16.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.84-1.60 (m, 3H), 1.50 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 1.30 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS ESI m/z 553.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.16 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=144\text{nM}$ 。

[0909] 实施例151: 制备8-{1-[4-氟-3-甲氧基苯基]甲基}哌啶-4-羰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

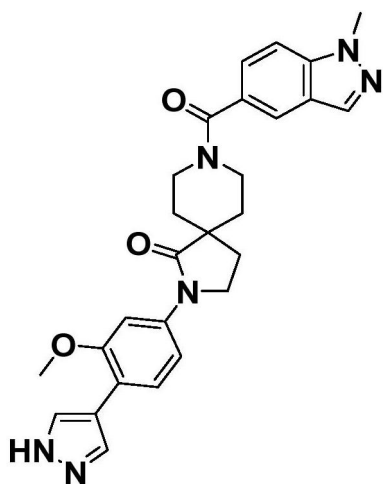
[0910]



[0911] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.07 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.88-3.83 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (br t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.60 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 2.12 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.99 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.74-1.42 (m, 9H); MS ESI m/z 576.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.46 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2472\text{nM}$ 。

[0912] 实施例152: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

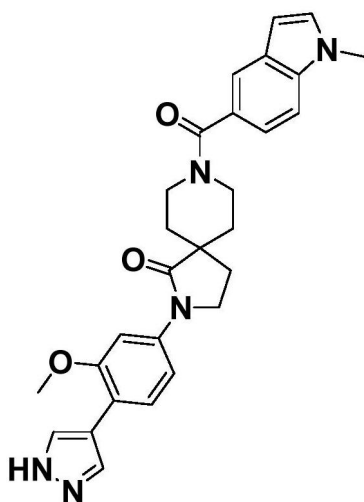
[0913]



[0914] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.07-7.94 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 5H), 3.43 (br s, 1H), 3.31-3.12 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H); MS ESI m/z 485.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.21 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=6.2\text{nM}$ 。

[0915] 实施例153: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

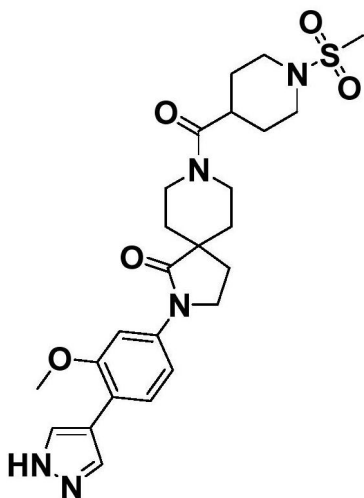
[0916]



[0917] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.49 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (br d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (br s, 9H), 3.19 (br d, $J=18.9\text{Hz}$, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.56 (br d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 484.3 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.42 方法2; ROCK2 $\text{IC}_{50}=4.5\text{nM}$ 。

[0918] 实施例154: 制备8-(1-甲烷磺酰基哌啶-4-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

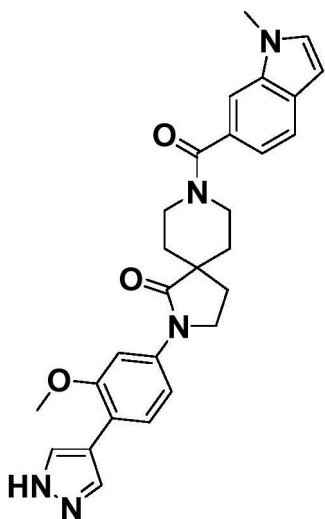
[0919]



[0920] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (br d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.58 (br s, 5H), 3.25 (br t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.90-2.74 (m, 7H), 2.13 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.73 (br s, 3H), 1.65-1.51 (m, 5H); MS ESI m/z 516.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.07 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1995\text{nM}$ 。

[0921] 实施例155: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-吡唑-6-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

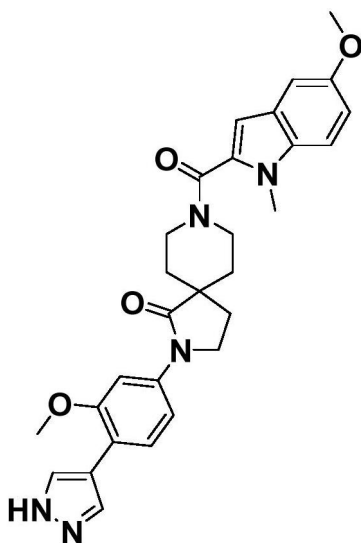
[0922]



[0923] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (br d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.48 (br d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (br s, 8H), 3.35-3.08 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.73 (br d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.44 (m, 2H); MS ESI m/z 484.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.47 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=40\text{nM}$ 。

[0924] 实施例156: 制备8-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

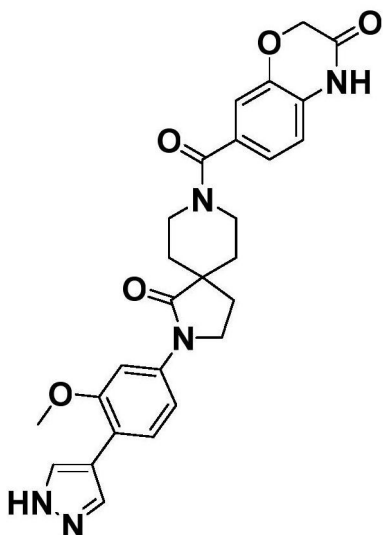
[0925]



[0926] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.48-4.29 (m, 1H), 4.17-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.17 (br s, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H); MS ESI m/z 514.4 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.61 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=54\text{nM}$ 。

[0927] 实施例157: 制备7-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮

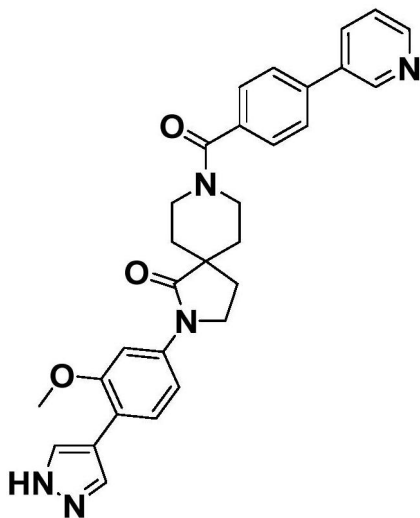
[0928]



[0929] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.34-4.19 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.42 (br s, 1H), 3.31-3.06 (m, 1H), 2.13 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.57 (br d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 502.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.12 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=22\text{nM}$ 。

[0930] 实施例158: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

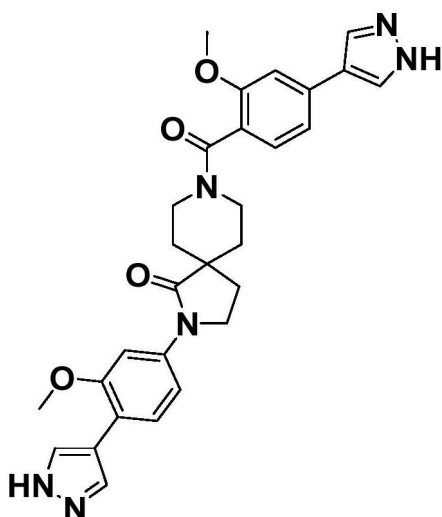
[0931]



[0932] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (br s, 1H), 8.60 (br d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.11-7.91 (m, 2H), 7.83 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.61 (br d, $J=2.9\text{Hz}$, 2H), 7.55 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.17 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H); MS ESI m/z 508.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.97 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=4.1\text{nM}$ 。

[0933] 实施例159: 制备8-[2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

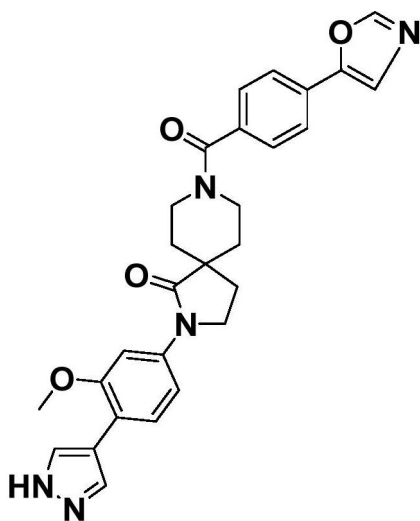
[0934]



[0935] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.41-8.19 (m, 1H), 8.16-7.98 (m, 2H), 7.61 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.35 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.96 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.80 (m, 7H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.93 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 1.48 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 527.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.24 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=29\text{nM}$ 。

[0936] 实施例160: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

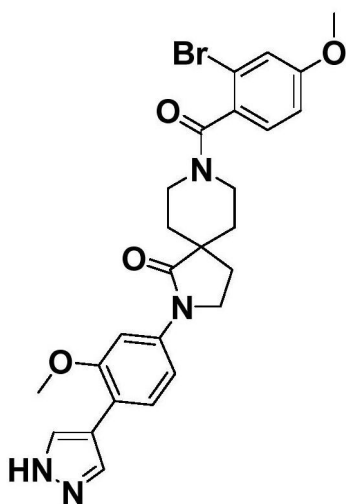
[0937]



[0938] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.21-7.90 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.52 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.33 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.75 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 3H), 1.55 (br s, 1H); MS ESI m/z 497.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.36 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=23\text{nM}$ 。

[0939] 实施例161: 制备8-(2-溴-4-甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

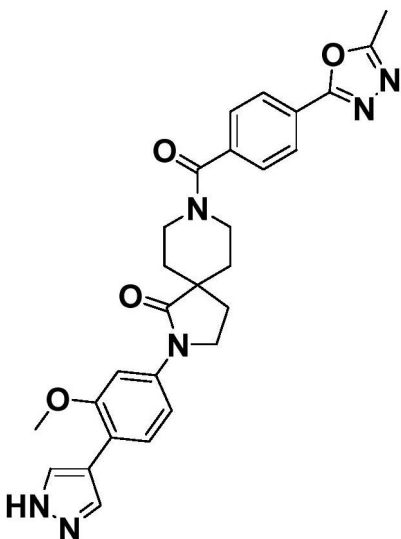
[0940]



[0941] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.11 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.63 (m, 8H), 3.31 (br d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.03 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 1.48 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 539.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.47 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$.

[0942] 实施例162: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

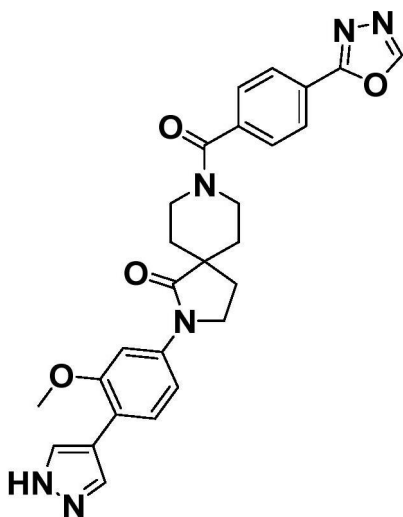
[0943]



[0944] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 4H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.27 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.17 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.16 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.54 (br s, 1H); MS ESI m/z 513.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.18 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$.

[0945] 实施例163: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

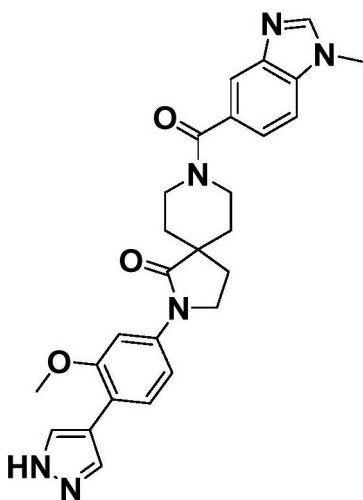
[0946]



[0947] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 8.11 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.62 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br s, 5H), 3.57 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 3H), 1.51 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 499.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ 。

[0948] 实施例164: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

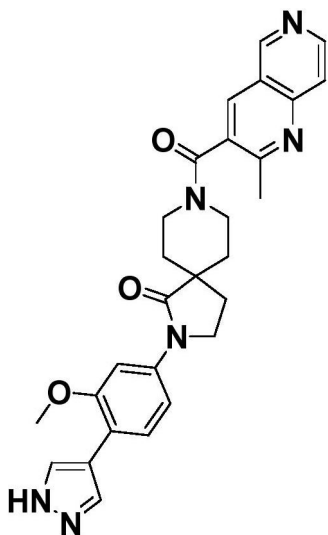
[0949]



[0950] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.02 (br d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.71-7.56 (m, 4H), 7.34 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.27 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 8H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.17 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.59 (br d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 485 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.17 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.6\text{nM}$ 。

[0951] 实施例165: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-甲基-1,6-萘啶-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

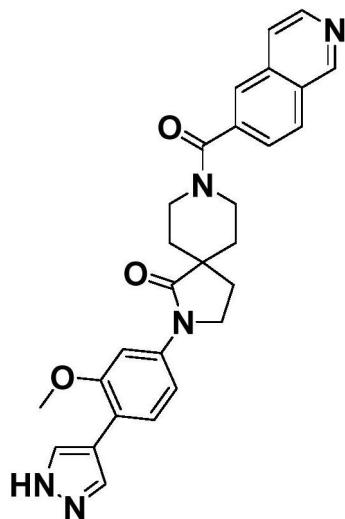
[0952]



[0953] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (br s, 1H), 8.74 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.54-8.39 (m, 1H), 8.02 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br s, 1H), 4.54-4.35 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 5H), 3.46 (s, 1H), 3.27 (br t, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 3H), 1.49 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 496.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.07 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=896\text{nM}$ 。

[0954] 实施例166: 制备8-(异喹啉-6-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

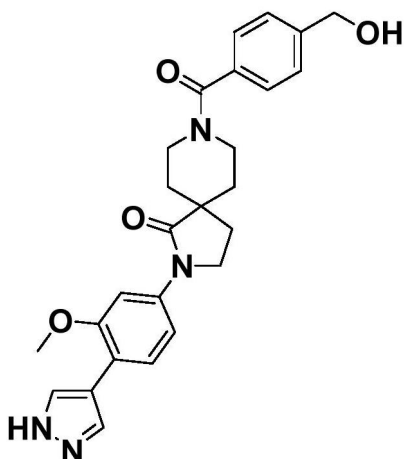
[0955]



[0956] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.03 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 3H), 7.94 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.96-3.78 (m, 5H), 3.60 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.26 (br dd, $J=19.9, 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.30-2.07 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.52 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 482.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.89 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=33\text{nM}$ 。

[0957] 实施例167: 制备8-[4-(羟甲基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

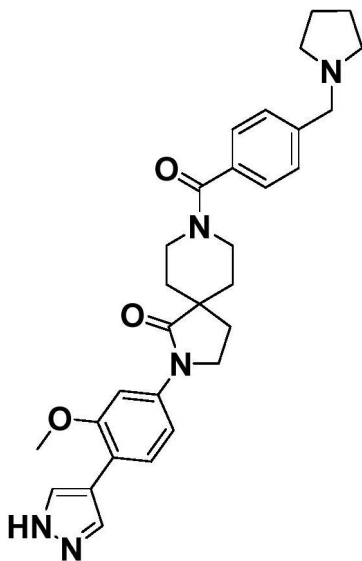
[0958]



[0959] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 7.12 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (br s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.09 (br d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 2.13 (br s, 2H), 1.80-1.58 (m, 3H), 1.50 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 460.9 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.2 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=53\text{nM}$ 。

[0960] 实施例168: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

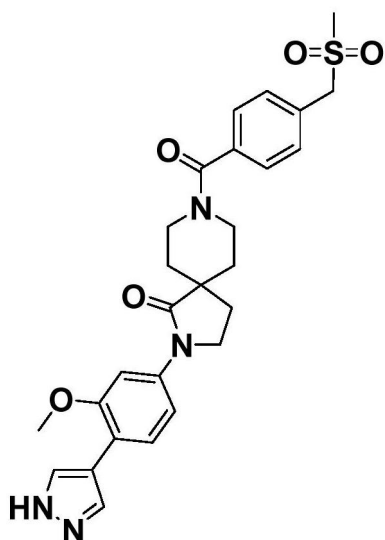
[0961]



[0962] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.14 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 5H), 3.60 (s, 1H), 3.44 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.23 (br d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.43 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.89 (s, 4H), 1.69 (br s, 7H), 1.52 (br s, 1H); MS ESI m/z 514.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.07 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$ 。

[0963] 实施例169: 制备8-[4-(甲磺酰基甲基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

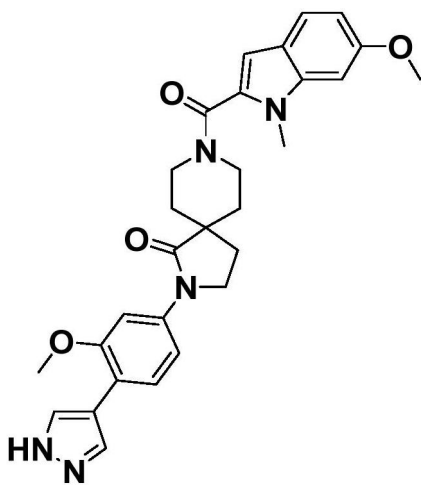
[0964]



[0965] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.59 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.25 (br d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.15 (br s, 2H), 1.83-1.61 (m, 3H), 1.53 (br s, 1H); MS ESI m/z 523.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.19 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=13\text{nM}$ 。

[0966] 实施例170: 制备8-(6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

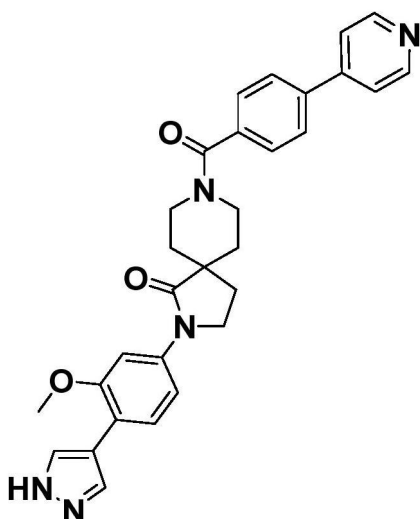
[0967]



[0968] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.18-7.91 (m, 2H), 7.61 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.15 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.39-4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (br s, 5H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 514.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.62 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=118\text{nM}$ 。

[0969] 实施例171: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(吡啶-4-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

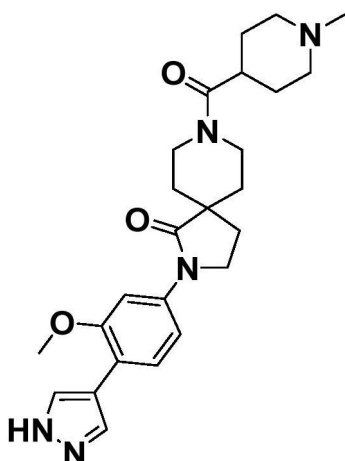
[0970]



[0971] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.89 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.76 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.14 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.54 (br s, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.17 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.83-1.61 (m, 3H), 1.54 (br s, 1H); MS ESI m/z 508.1 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.36 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=5.5\text{nM}$ 。

[0972] 实施例172: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

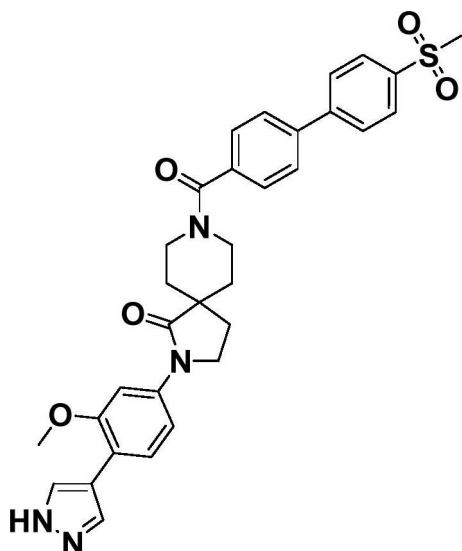
[0973]



[0974] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.82 (m, 6H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.24 (br s, 1H), 2.86 (br s, 3H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.74-1.47 (m, 8H); MS ESI m/z 452.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.01 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2068\text{nM}$ 。

[0975] 实施例173: 制备8-{4'-甲磺酰基-[1,1'-联苯]-4-羰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

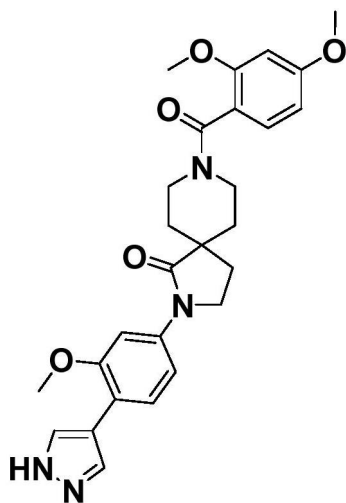
[0976]



[0977] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20-7.90 (m, 6H), 7.85 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.56 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.87-1.63 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H); MS ESI m/z 585.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.46 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3.7\text{nM}$.

[0978] 实施例174: 制备8-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

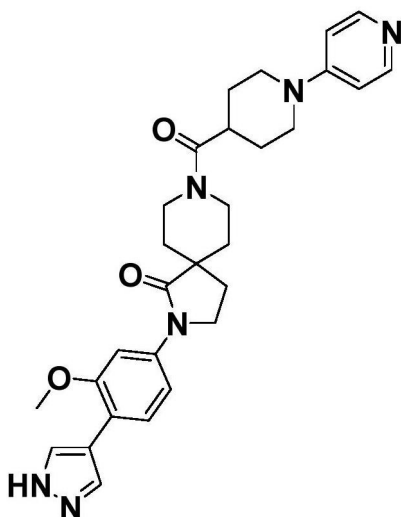
[0979]



[0980] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 2H), 7.60 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.66-6.53 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.95-3.74 (m, 9H), 3.59 (br s, 2H), 3.37 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.12-2.89 (m, 2H), 2.11 (br d, $J=17.0\text{Hz}$, 2H), 1.70 (br d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.45 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 490.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.44 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=29\text{nM}$.

[0981] 实施例175: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[1-(吡啶-4-基)哌啶-4-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

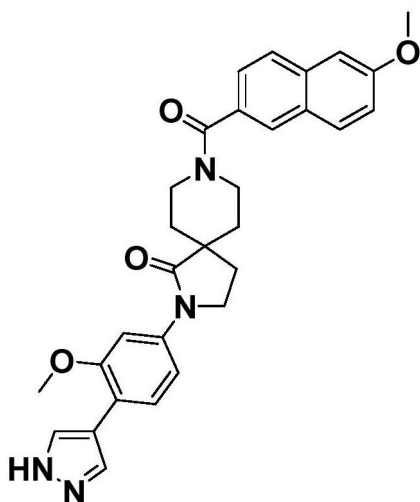
[0982]



[0983] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (br d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.14 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.81 (br d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.25 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.94 (br d, $J=11.4\text{Hz}$, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.26 (br t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.96 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 4H), 2.14 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (br s, 3H), 1.57 (br d, $J=14.6\text{Hz}$, 5H); MS ESI m/z 515.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.02 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=195\text{nM}$ 。

[0984] 实施例176: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(6-甲氧基萘-2-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

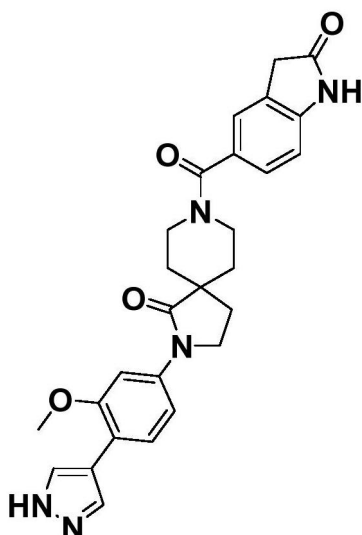
[0985]



[0986] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.47 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 6H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.84-1.49 (m, 4H); MS ESI m/z 511.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.69 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=20\text{nM}$ 。

[0987] 实施例177: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

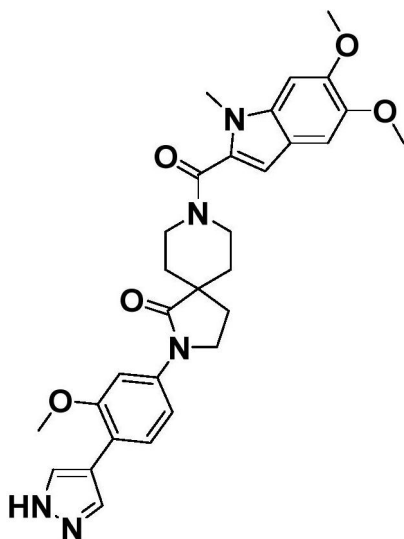
[0988]



[0989] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.13 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71-3.51 (m, 8H), 2.14 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.57 (br s, 2H); MS ESI m/z 485.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.13 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ 。

[0990] 实施例178: 制备8-(5,6-二甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

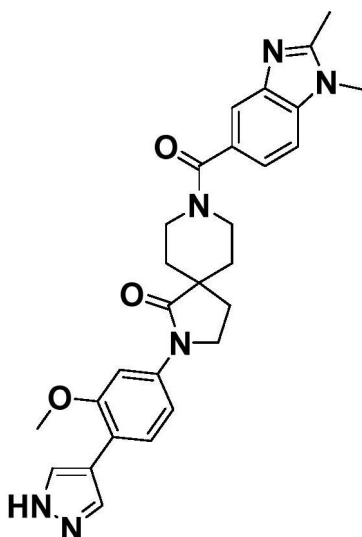
[0991]



[0992] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.35-4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 6H), 2.17 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 544.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.4 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=14\text{nM}$ 。

[0993] 实施例179: 制备8-(1,2-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

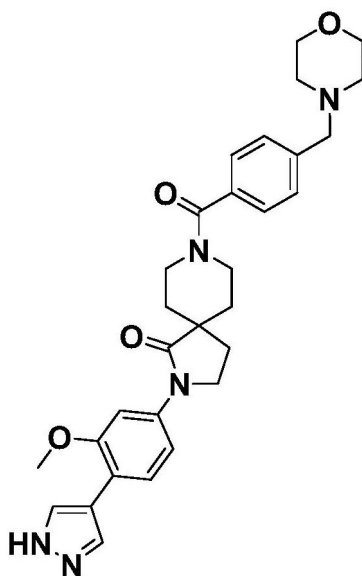
[0994]



[0995] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.87 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.25 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 7H), 3.75 (s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.83-1.43 (m, 4H); MS ESI m/z 499.1 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.22 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.3\text{nM}$ 。

[0996] 实施例180: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[(吗啉-4-基)甲基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

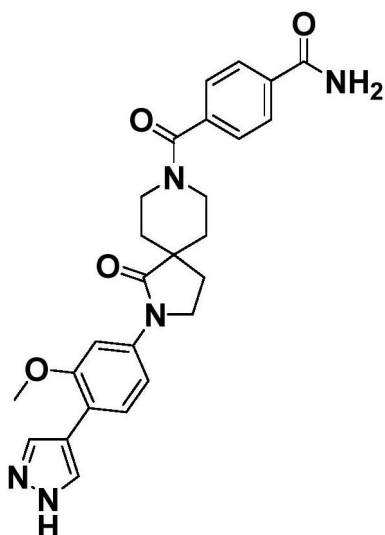
[0997]



[0998] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.58 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.37 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.80-1.47 (m, 4H); MS ESI m/z 530.2 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.31 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$ 。

[0999] 实施例181: 制备4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯甲酰胺

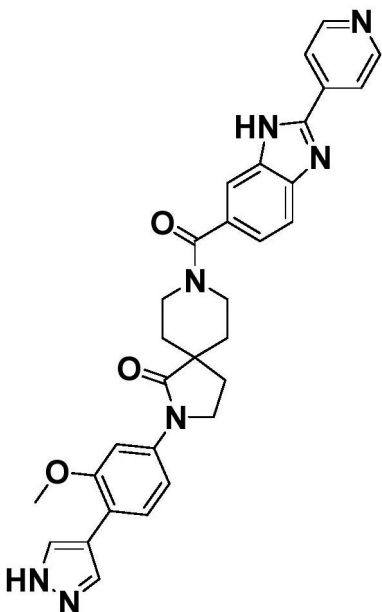
[1000]



[1001] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.91 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 7.12 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (br s, 5H), 3.53 (br d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.23 (br d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.50 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 474.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.97 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=35\text{nM}$ 。

[1002] 实施例182: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[2-(吡啶-4-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1003]

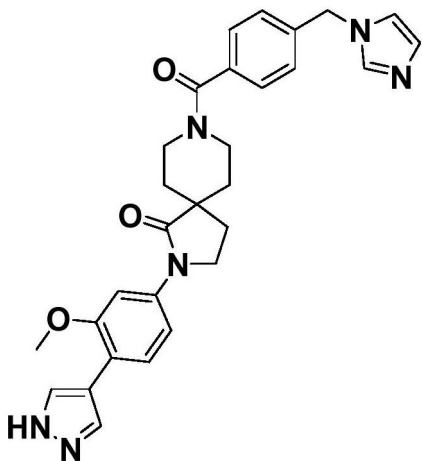


[1004] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (br d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 8.11 (br d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.72 (br s, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.34 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.24 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H); MS ESI m/z 548.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.21 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ 。

[1005] 实施例183: 制备8-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯甲酰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡

唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

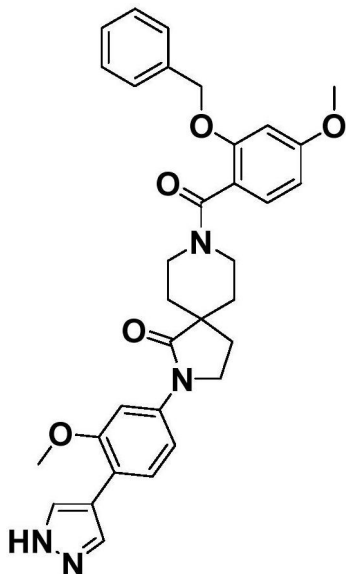
[1006]



[1007] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.12 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 4H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.10 (br d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 2.12 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.48 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 511.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.24 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=23\text{nM}$ 。

[1008] 实施例184: 制备8-[2-(苄氧基)-4-甲氧基苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

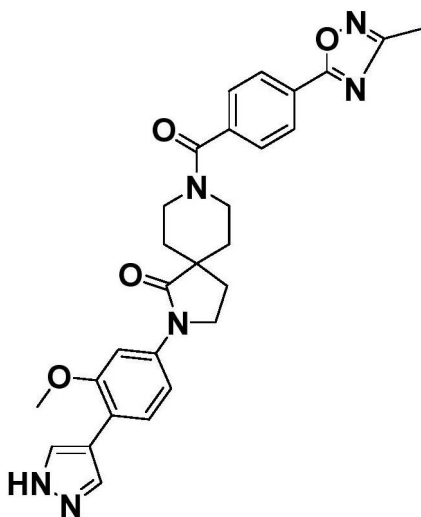
[1009]



[1010] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.21-6.99 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.64-6.53 (m, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.29 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.72 (m, 8H), 3.46 (br s, 1H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.16-1.92 (m, 2H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H); MS ESI m/z 567 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.78 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[1011] 实施例185: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

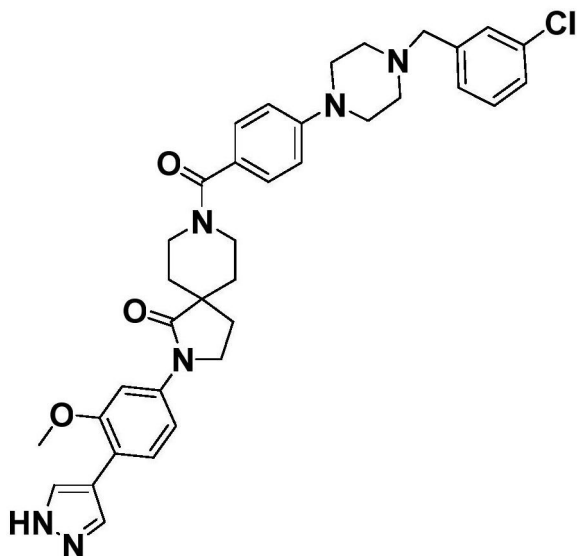
[1012]



[1013] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.12-7.85 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 3H), 1.53 (br d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 513.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.37 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=37\text{nM}$ 。

[1014] 实施例186: 制备8-(4-{4-[(3-氯苯基) 甲基] 哌嗪-1-基} 苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

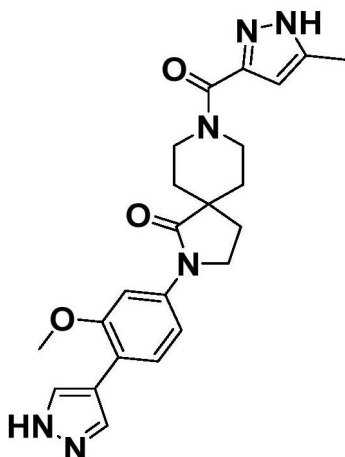
[1015]



[1016] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.43-7.23 (m, 6H), 7.14 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.30-3.07 (m, 4H), 2.51 (br s, 10H), 2.14 (br t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.56 (br d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 639.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.28 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1.2\text{nM}$ 。

[1017] 实施例187: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基]-8-(5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

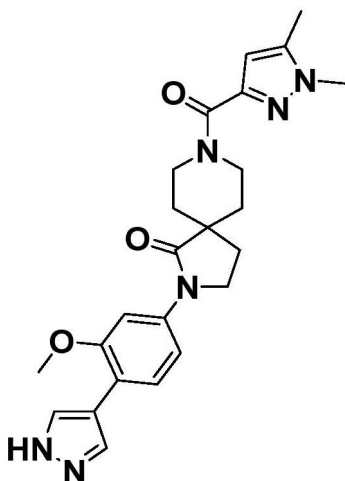
[1018]



[1019] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.51 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.35 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.04 (br d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.71 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H); MS ESI m/z 434.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.18 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$.

[1020] 实施例188: 制备8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

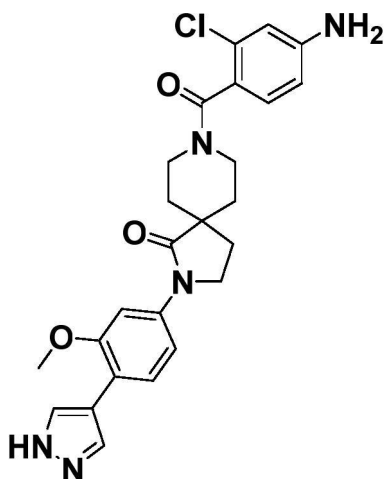
[1021]



[1022] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.55 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.34 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.69 (br s, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H); MS ESI m/z 449.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=31\text{nM}$.

[1023] 实施例189: 制备8-(4-氨基-2-氯苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

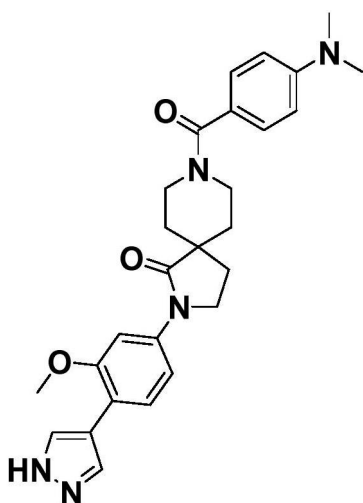
[1024]



[1025] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.70-7.52 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 2H), 2.13 (br s, 2H), 1.86-1.57 (m, 3H), 1.48 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 480.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.12 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=38\text{nM}$ 。

[1026] 实施例190: 制备8-[4-(二甲基氨基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

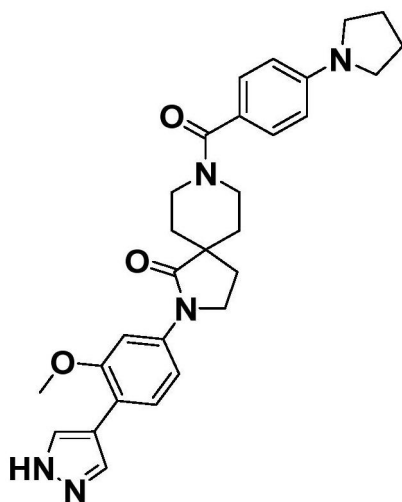
[1027]



[1028] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.85 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.72 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.14-3.93 (m, 1H), 3.91-3.73 (m, 5H), 3.45 (br s, 2H), 3.17 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.14 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.70 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.56 (br d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 474.4 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.12 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ 。

[1029] 实施例191: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

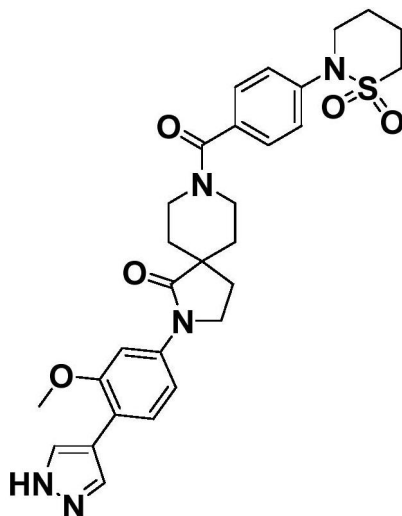
[1030]



[1031] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 7.28 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.55 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.90-3.79 (m, 5H), 3.41 (br s, 1H), 3.26 (br s, 4H), 3.18 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.02 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.96 (br s, 4H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.56 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 499.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.62 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=4\text{nM}$ 。

[1032] 实施例192: 制备8-(4-(1,1-二氧化-1,2-噻嗪烷-2-基)苯甲酰基)-2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

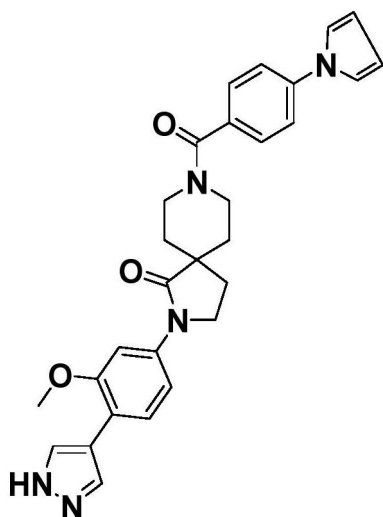
[1033]



[1034] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.15 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.16 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 4H), 1.89-1.46 (m, 6H); MS ESI m/z 564.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.25 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3.3\text{nM}$ 。

[1035] 实施例193: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

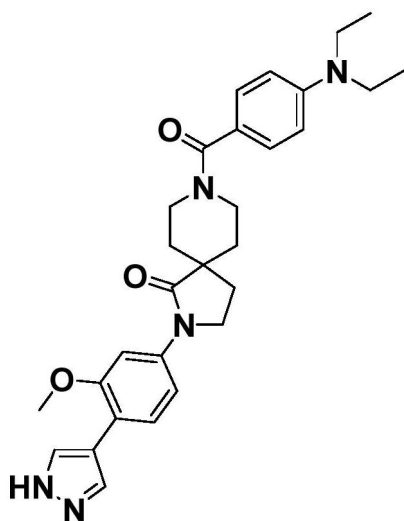
[1036]



[1037] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.59 (br d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.42 (br s, 2H), 7.14 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.30 (br s, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.61 (br s, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.16 (br s, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.73 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.47 (m, 2H); MS ESI m/z 496.1 (M^+); 分析HPLC保留时间: 1.61 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ 。

[1038] 实施例194: 制备8-[4-(二乙基氨基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

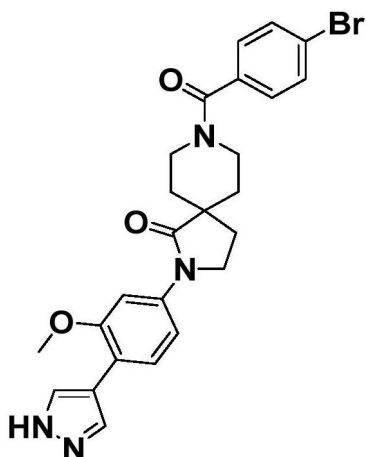
[1039]



[1040] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.27 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91-3.79 (m, 5H), 3.47-3.29 (m, 3H), 3.18 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.15 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.71 (br d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.57 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.11 (br t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H); MS ESI m/z 502.2 (M^+); 分析HPLC保留时间: 1.76 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=5.2\text{nM}$ 。

[1041] 实施例195: 制备8-(4-溴苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

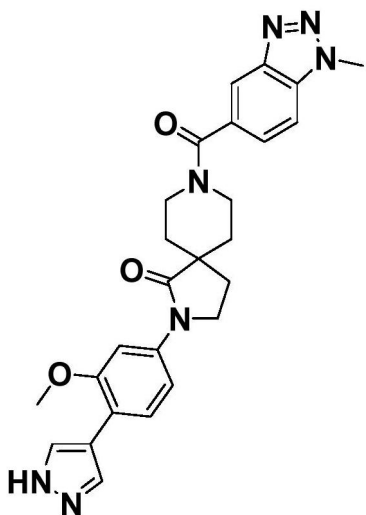
[1042]



[1043] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 2H), 7.67 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.38 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.51 (br s, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.53 (br s, 1H); MS ESI m/z 509.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.59 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=33\text{nM}$ 。

[1044] 实施例196: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

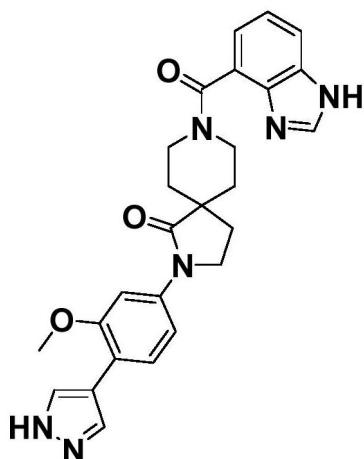
[1045]



[1046] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.94 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.60 (br s, 3H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.84-1.50 (m, 4H); MS ESI m/z 486.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.21 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=9.1\text{nM}$ 。

[1047] 实施例197: 制备8-(1H-1,3-苯并二唑-4-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

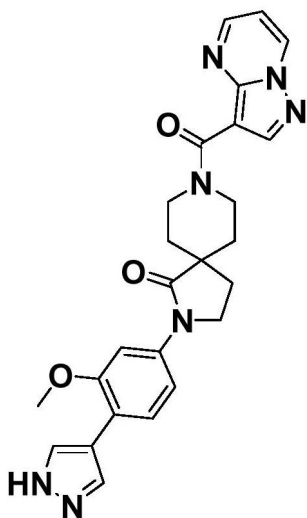
[1048]



[1049] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.33-7.10 (m, 3H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.51 (br s, 1H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.69 (br d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 1.43 (br s, 1H); MS ESI m/z 470.9 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.27 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=61\text{nM}$ 。

[1050] 实施例198: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

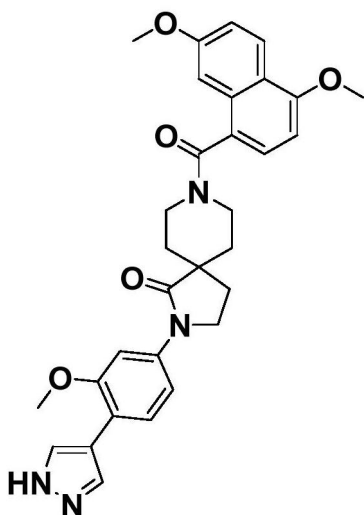
[1051]



[1052] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (dd, $J=7.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.72 (br d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15-7.87 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=4.7, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.09 (m, 2H), 4.46-4.29 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.17 (br s, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.72-1.48 (m, 2H); MS ESI m/z 472.2 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.23 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1060\text{nM}$ 。

[1053] 实施例199: 制备8-(4,7-二甲氧基萘-1-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

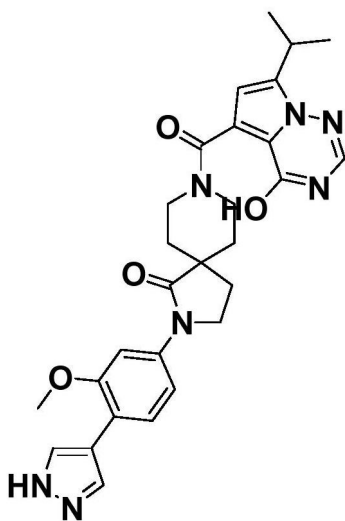
[1054]



[1055] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.60 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.27 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 1H), 6.88 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (br d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (br s, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.31 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.18 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.38 (br d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 541 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.74 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=186\text{nM}$.

[1056] 实施例200: 制备8-[4-羟基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-羰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

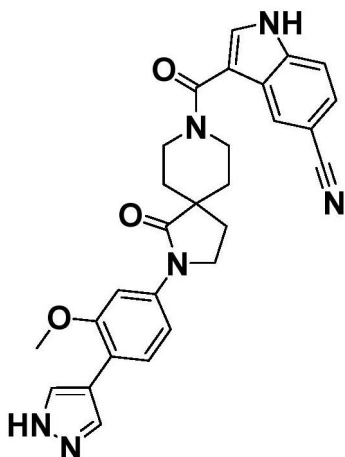
[1057]



[1058] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.13 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.39 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.80 (m, 5H), 3.60 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 1.42 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 1.28 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); MS ESI m/z 530 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.51 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.1\text{nM}$.

[1059] 实施例201: 制备3-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}-1H-吡唑-5-甲腈

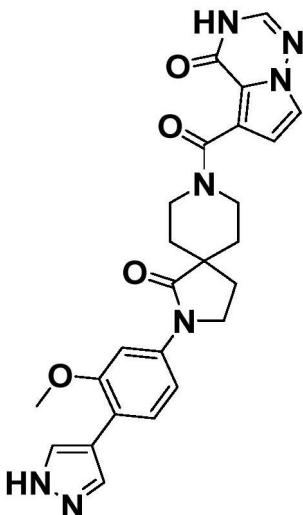
[1060]



[1061] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.21 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.94-3.82 (m, 5H), 3.44 (br s, 1H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.19 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.61 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 495.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42(方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=718\text{nM}$ 。

[1062] 实施例202:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-氧代-3H,4H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-羰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

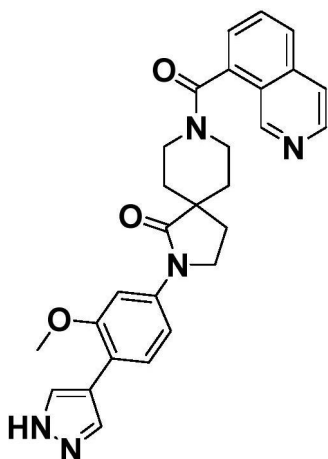
[1063]



[1064] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.86 (br d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.13 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.39 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.76 (m, 5H), 3.59 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 1.42 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 487.9 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.11(方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=5.4\text{nM}$ 。

[1065] 实施例203:制备8-(异喹啉-8-羰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

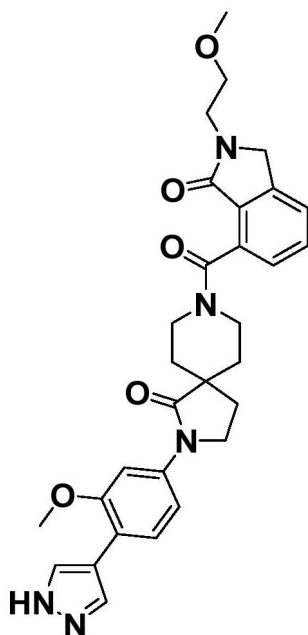
[1066]



[1067] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26-9.08 (m, 1H), 8.57 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.93 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (br t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.12 (br s, 1H), 4.64-4.41 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.41-3.09 (m, 3H), 2.19 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.42 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI m/z 482.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.26 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=326\text{nM}$ 。

[1068] 实施例204: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[2-(2-甲氧基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1069]

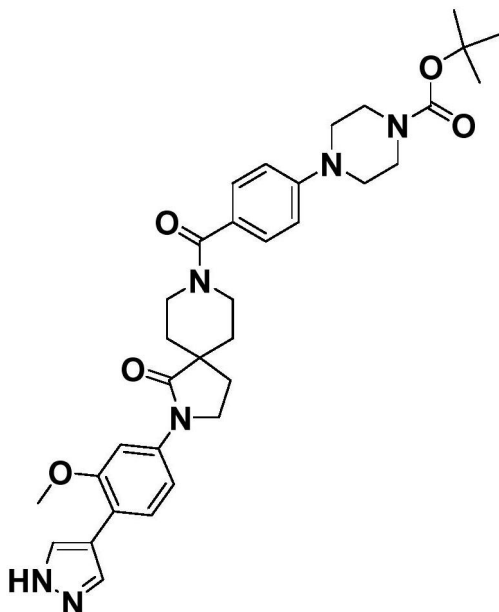


[1070] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13-7.88 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.94-3.67 (m, 7H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 3H), 3.27 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 4H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.14 (br dd, $J=13.0, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.07 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.78 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 1H); MS ESI m/z 544 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.32 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=50\text{nM}$ 。

[1071] 实施例205: 制备4-(4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮

杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1072]



[1073] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.60 (br d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.31 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.98 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.01 (br d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.82 (m, 9H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 5H), 2.14 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H); MS ESI m/z 615.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.76 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=8.9\text{nM}$ 。

[1074] 制备实施例206-208

[1075] 以下化合物以平行方式使用以下过程制备: 将试剂称重放进短粗管中。制备用于试剂添加的原料溶液: 将63.0mg 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮, 2HCl溶解在2.5ml THF中。向包含磺酰氯试剂的各小瓶中加入0.5ml 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl溶液, 然后加入DIEA (0.028ml, 0.150mmol)。将反应混合物小瓶放入Bohdan Miniblock XT中, 并以400rpm搅拌过夜。

[1076] 完成后, 将反应混合物通过制备LC/MS使用以下条件进行纯化: 柱: XBridge C18, 19x 100mm, 5 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 梯度: 20分钟内10-50%B, 然后在100%B保持2分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并, 并通过离心蒸发干燥。**对于每个反应改变的梯度取决于化合物的极性。

[1077] 根据以下方法指认化合物纯度。

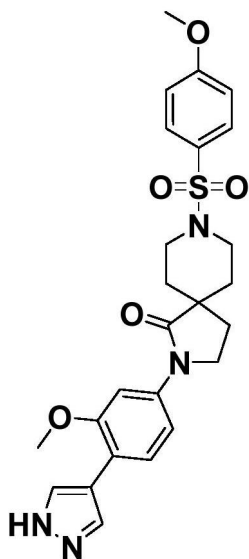
[1078] 方法1: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1079] 方法2: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1080] 实施例206: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯磺酰基)-

2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

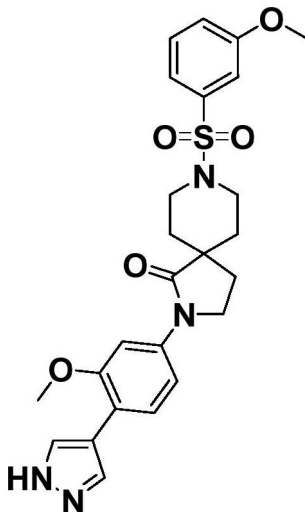
[1081]



[1082] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.86 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 6H), 3.76 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 1.88 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 497.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.55 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=497\text{nM}$ 。

[1083] 实施例207: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(3-甲氧基苯磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1084]

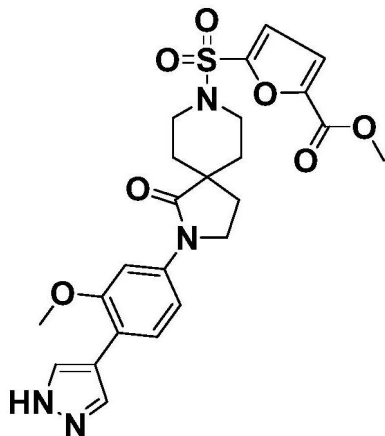


[1085] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.68 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 6H), 3.76 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.54 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 1.89 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 497.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.64 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=266\text{nM}$ 。

[1086] 实施例208: 制备5-({2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂

螺[4.5]癸烷-8-基}磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯

[1087]



[1088] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 6H), 3.80 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.65 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 2.97 (br t, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 2.00 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 515.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.5 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2072\text{nM}$ 。

[1089] 制备实施例209-218

[1090] 以下化合物以平行方式使用以下过程制备: 将试剂称重放进短粗管中。制备用于试剂添加的原料溶液: 将360mg 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl溶解在12ml DCM中。向包含磺酰氯试剂或异脒试剂的各小瓶中加入0.5ml 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮2HCl溶液, 然后加入DIEA (0.033ml, 0.188mmol)。将反应混合物小瓶放入Bohdan Miniblock XT中, 并以400rpm搅拌过夜。

[1091] 完成后, 将反应混合物通过制备LC/MS使用以下条件进行纯化: 柱: XBridge C18, 19x 100mm, 5 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 梯度: 20分钟内10-50%B, 然后在100%B保持2分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并, 并通过离心蒸发干燥。**对于每个反应改变的梯度取决于化合物的极性。

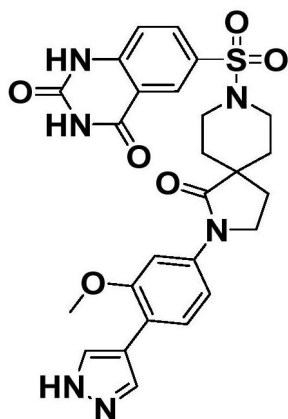
[1092] 根据以下方法指认化合物纯度。

[1093] 方法1: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1094] 方法2: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1095] 实施例209: 制备6-({2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮

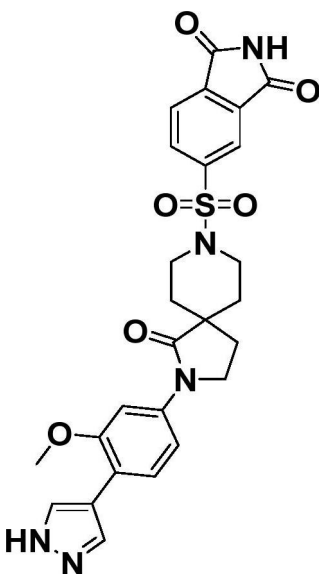
[1096]



[1097] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.92 (m, 3H), 7.57 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.50 (br d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 2.60 (br t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 1.89 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 551.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.15 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=410\text{nM}$ 。

[1098] 实施例210: 制备5-({2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}磺酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

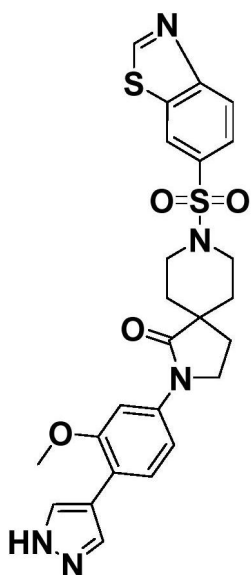
[1099]



[1100] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 7.78 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.10 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.79 (m, 3H), 3.76 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.64 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 536.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.37 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2305\text{nM}$ 。

[1101] 实施例211: 制备8-(1,3-苯并噁唑-6-磺酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

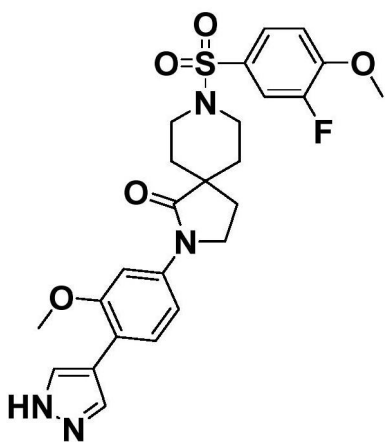
[1102]



[1103] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.90 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.66 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.87 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.63 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 524 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=46\text{nM}$ 。

[1104] 实施例212: 制备8-(3-氟-4-甲氧基苯磺酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

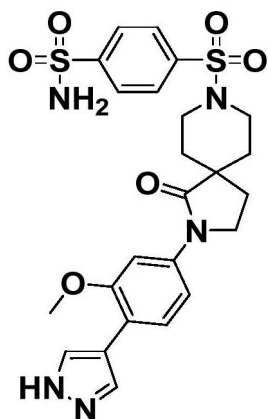
[1105]



[1106] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (br s, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (br t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.51 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.89 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.78 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.62 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 515 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.58 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=285\text{nM}$ 。

[1107] 实施例213: 制备4-({2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}磺酰基)苯-1-磺酰胺

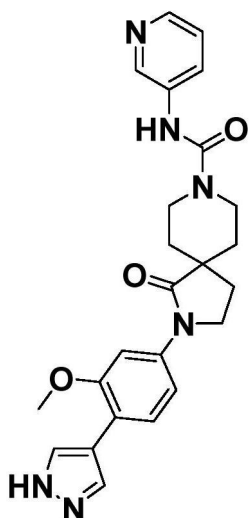
[1108]



[1109] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 7.98 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 2.69 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.90 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.79 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 1.64 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 546.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.34 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=456\text{nM}$ 。

[1110] 实施例214: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-N-(吡啶-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

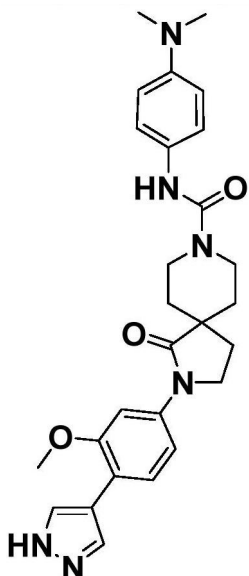
[1111]



[1112] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.14 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.09-7.90 (m, 2H), 7.87 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.28 (br dd, $J=8.2$, 4.6Hz, 1H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.05 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.08 (br t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.14 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 447 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.86 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1483\text{nM}$ 。

[1113] 实施例215: 制备N-[4-(二甲基氨基)苯基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

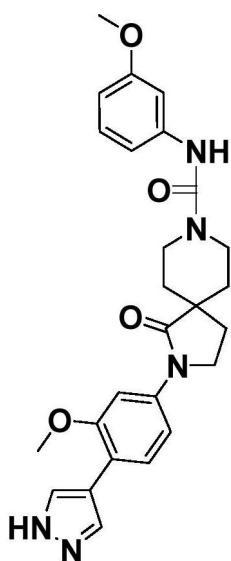
[1114]



[1115] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.23 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.02 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.00 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.13 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.53 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 489.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.29 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=791\text{nM}$ 。

[1116] 实施例216: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-(3-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

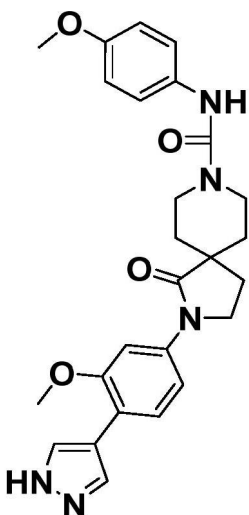
[1117]



[1118] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.21-7.03 (m, 4H), 6.51 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 3H), 3.88-3.83 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.14 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.72 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 1.56 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 476.1 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.33 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2252\text{nM}$ 。

[1119] 实施例217: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-N-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

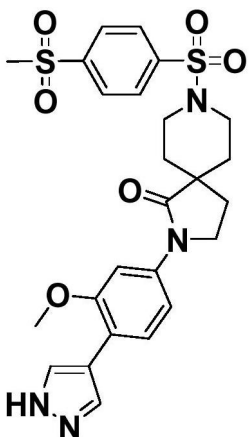
[1120]



[1121] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.35 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.82 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.04 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 3.94-3.81 (m, 5H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.03 (br t, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.13 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.72 (br t, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 1.54 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 476.11, 476.11 (M+H); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2460\text{nM}$.

[1122] 实施例218:制备8-(4-甲烷磺酰基苯磺酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1123]



[1124] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.05 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.58 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 2.71 (br t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.92 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.79 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 1.63 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 545 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.42 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=843\text{nM}$.

[1125] 制备实施例219-246

[1126] 以下化合物以平行方式使用以下过程制备:将试剂称重放进短粗管中。制备用于试剂添加的原料溶液:将510mg 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl溶解在14.50ml DCE中。向包含醛/酮试剂(0.072mmol)的各短粗管中加入0.25ml 2-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(哌嗪-1-基)苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮HCl溶液和原甲酸三甲酯(0.020ml,

0.180mmol), 然后加入乙酸(1.039ul, 0.018mmol)。将反应混合物小瓶放入Bohdan Miniblock XT中, 并在Innova平台振动器上在室温以400rpm搅拌1h。然后向各小瓶中加入MP-氰基硼氢化物(30.1mg, 0.072mmol), 继续搅拌过夜。

[1127] 完成后, 将反应混合物通过制备LC/MS使用以下条件进行纯化: 柱: XBridge C18, 19x 100mm, 5 μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 梯度: 20分钟内10-50%B, 然后在100%B保持2分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并, 并通过离心蒸发干燥。**对于每个反应改变的梯度取决于化合物的极性。

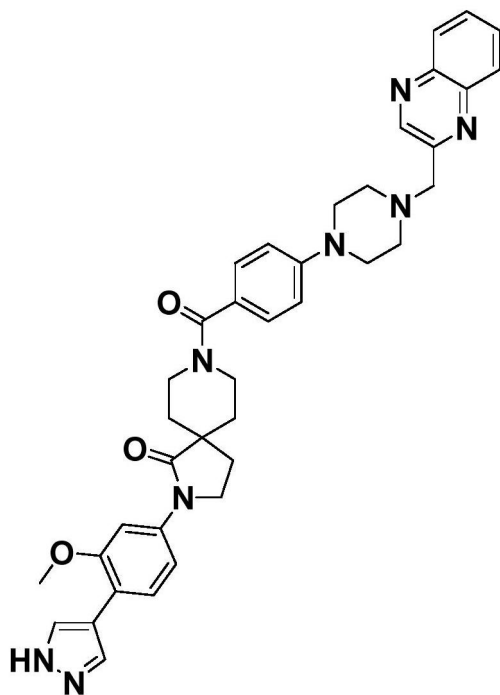
[1128] 根据以下方法指认化合物纯度。

[1129] 方法1: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 包含10mM乙酸铵的水; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1130] 方法2: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含有0.1%三氟乙酸的水; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 梯度: 3分钟内0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[1131] 实施例219: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(喹喔啉-2-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

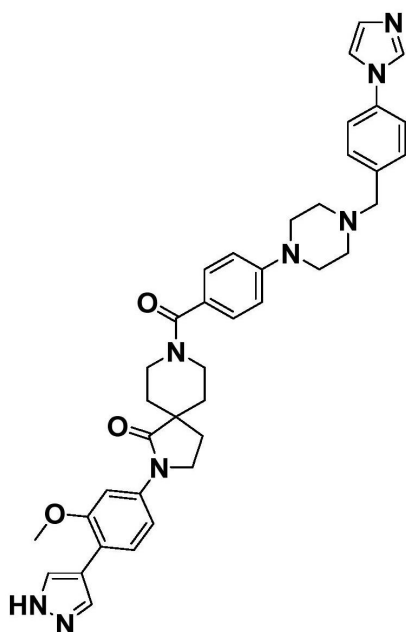
[1132]



[1133] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41-8.26 (m, 1H), 8.23-8.11 (m, 2H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.13 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.85 (s, 5H), 3.74 (br s, 6H), 3.33 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H); MS ESI m/z 657.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.62 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1.9\text{nM}$ 。

[1134] 实施例220: 制备8-[4-(4-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

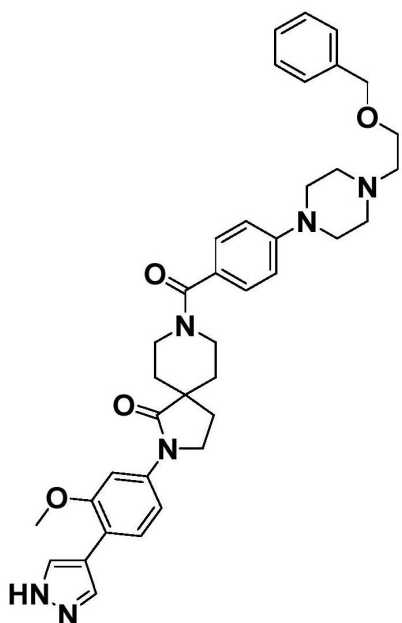
[1135]



[1136] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (br s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.91 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.76 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.35 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.47 (br s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.51 (br s, 6H), 2.15 (br s, 2H), 1.71 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 1.58 (br s, 2H); MS ESI m/z 671.5 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.93 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.3\text{nM}$ 。

[1137] 实施例221: 制备8-(4-{4-[2-(苄氧基)乙基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1138]

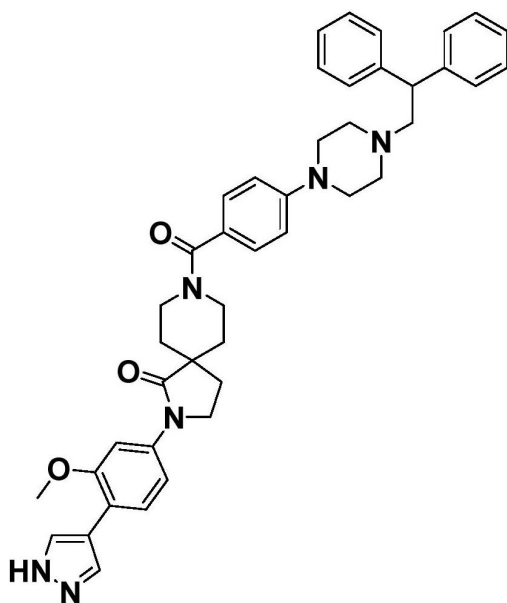


[1139] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 8H), 7.15 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (br d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.57 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.78 (br s, 2H), 3.60 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.46 (m, 8H), 3.39 (br s, 1H), 3.33 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.70 (br d, $J=9.2\text{Hz}$,

2H), 1.58 (br s, 2H); MS ESI m/z 649.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.68 (方法2); ROCK2 IC_{50} = 0.4nM。

[1140] 实施例222: 制备8- {4- [4- (2,2-二苯基乙基) 哌嗪-1-基] 苯甲酰基} -2- [3-甲氧基-4- (1H-吡唑-4-基) 苯基] -2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

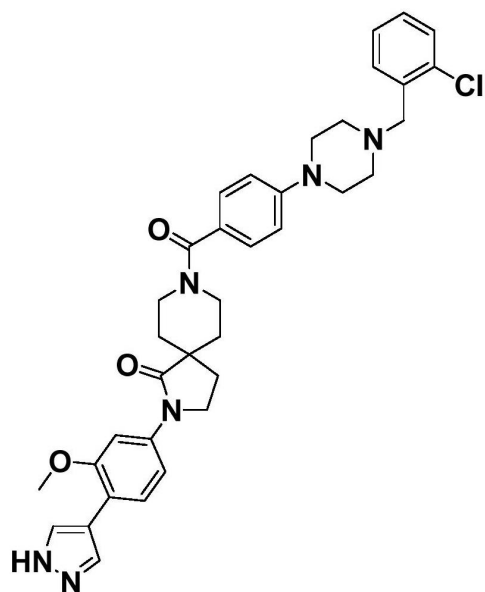
[1141]



[1142] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 15H), 7.21-7.09 (m, 4H), 6.92 (br d, J = 8.5Hz, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.48 (br s, 10H), 3.25 (s, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.11 (br d, J = 4.6Hz, 4H), 3.00 (br d, J = 7.6Hz, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.56 (br d, J = 12.5Hz, 2H); MS ESI m/z 695.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.51 (方法1); ROCK2 IC_{50} = 9.3nM。

[1143] 实施例223: 制备8- (4- {4- [(2-氯苯基) 甲基] 哌嗪-1-基} 苯甲酰基) -2- [3-甲氧基-4- (1H-吡唑-4-基) 苯基] -2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1144]

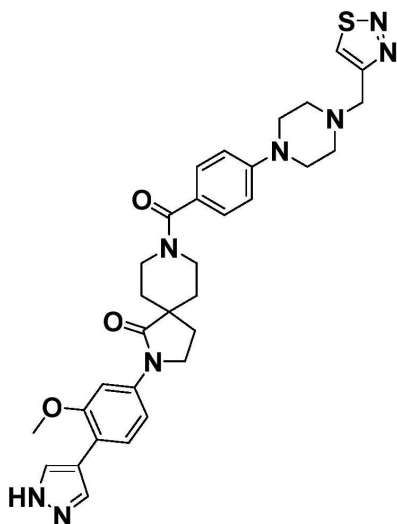


[1145] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.08-7.88 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.53 (br d, J = 7.4Hz, 1H), 7.44 (br d, J = 7.7Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.14 (br d, J = 8.5Hz, 1H), 6.96

(br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.80 (m, 5H), 3.69-3.63 (m, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.14 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.58 (br s, 2H); MS ESI m/z 639.1 ($M+H$); 分析HPLC保留时间: 1.28 (方法1); ROCK2 $IC_{50}=1.1\text{nM}$ 。

[1146] 实施例224: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(1,2,3-噻二唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1147]

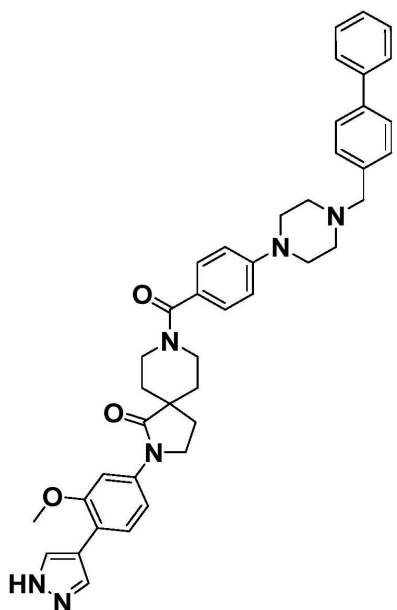


[1148] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.02 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.30 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.57 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.24 (br s, 5H), 2.61 (br s, 4H), 2.15 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.72 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 1.57 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 612.9 ($M+H$);

[1149] 分析HPLC保留时间: 1.37 (方法2); ROCK2 $IC_{50}=1.5\text{nM}$ 。

[1150] 实施例225: 制备8-{4-[4-({[1,1'-联苯]-4-yl}甲基)哌嗪-1-基}苯甲酰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1151]

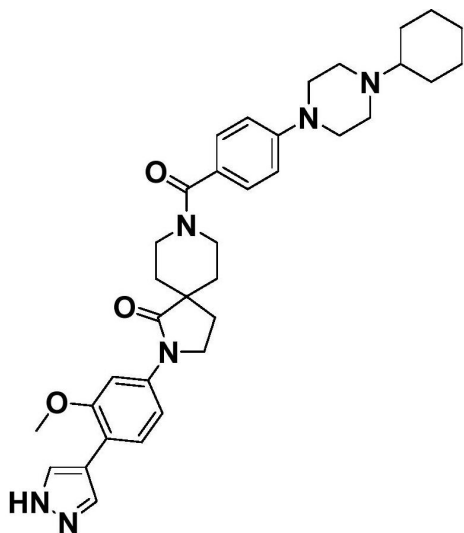


[1152] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (br s, 2H), 7.80 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.72 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.57 (m, 4H), 7.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.34 (br d, J

=8.3Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.63-3.42 (m, 6H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.70 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H); MS ESI m/z 681.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.52 (方法1); ROCK2 IC₅₀=4.5nM。

[1153] 实施例226: 制备8-[4-(4-环己基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

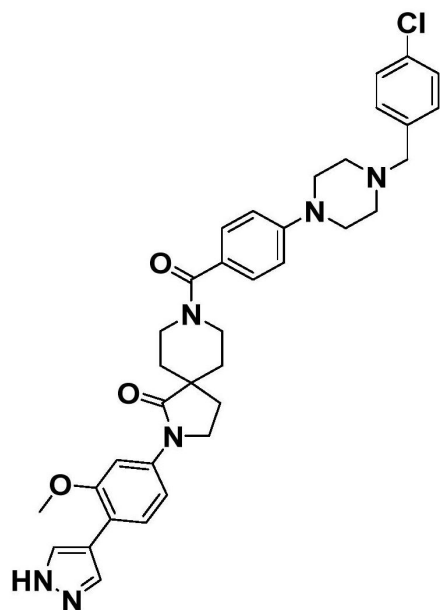
[1154]



[1155] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.01 (br s, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.34 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.14 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (br d, J=8.5Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.69-3.60 (m, 13H), 2.14 (br s, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.83 (br d, J=12.5Hz, 2H), 1.70 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.60 (br s, 3H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.27 (br d, J=12.8Hz, 2H), 1.18-1.08 (m, 1H); MS ESI m/z 597.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.17 (方法1); ROCK2 IC₅₀=0.7nM。

[1156] 实施例227: 制备8-(4-{4-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1157]

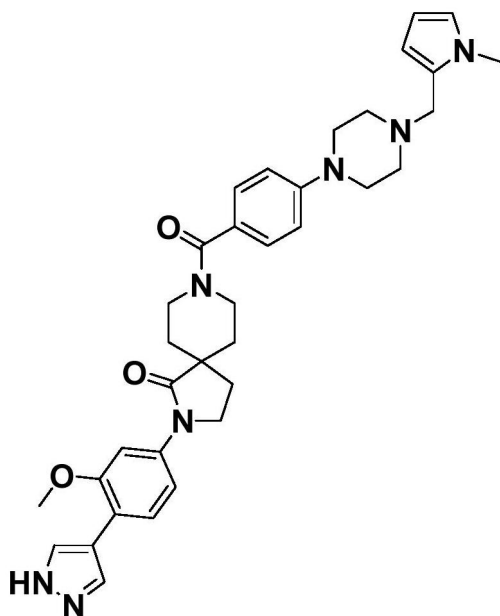


[1158] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.01 (br s, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H),

7.28 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 5H), 3.67-3.63 (m, 8H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.29-3.11 (m, 7H), 2.14 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.56 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 639.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.96 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.2\text{nM}$ 。

[1159] 实施例228: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

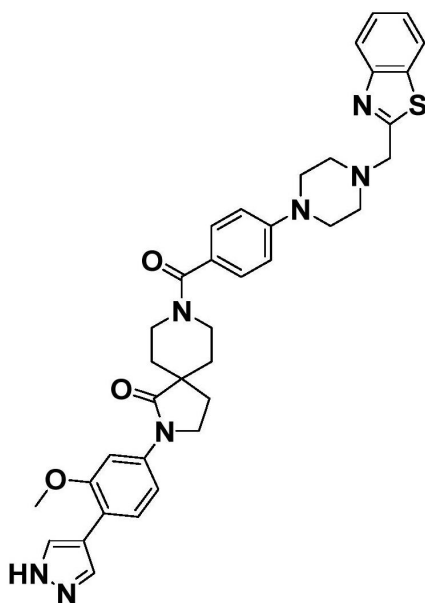
[1160]



[1161] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.90 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (br s, 6H), 3.24-3.18 (m, 6H), 2.15 (br s, 2H), 1.72 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 1.57 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 608.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.66 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.9\text{nM}$ 。

[1162] 实施例229: 制备8-(4-{4-[(1,3-苯并噻唑-2-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

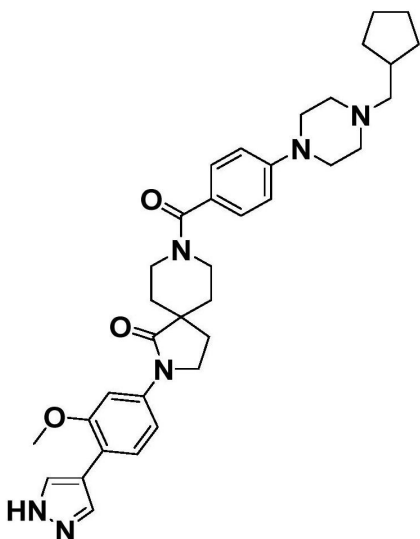
[1163]



[1164] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.94 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.30 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.98 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.28 (br s, 4H), 3.17 (br s, 2H), 2.72 (br s, 4H), 2.14 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 662.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.36 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1.9\text{nM}$ 。

[1165] 实施例230: 制备8- {4- [4- (环戊基甲基) 哌嗪-1-基] 苯甲酰基} -2- [3-甲氧基-4- (1H-吡唑-4-基) 苯基] -2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

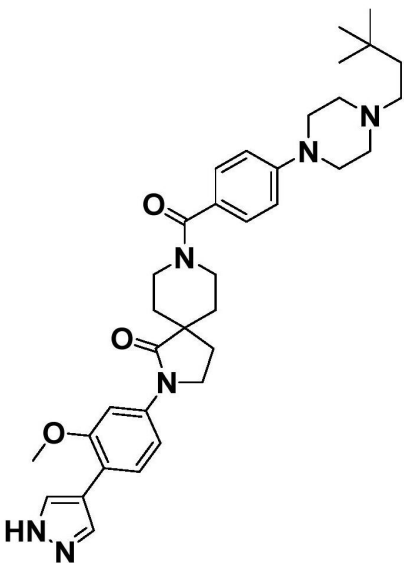
[1166]



[1167] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.34 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.89-3.84 (m, 5H), 3.21-3.09 (m, 6H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.83 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.70 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.44 (m, 12H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 1H); MS ESI m/z 597.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 2.56 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.2\text{nM}$ 。

[1168] 实施例231: 制备8- {4- [4- (3,3-二甲基丁基) 哌嗪-1-基] 苯甲酰基} -2- [3-甲氧基-4- (1H-吡唑-4-基) 苯基] -2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

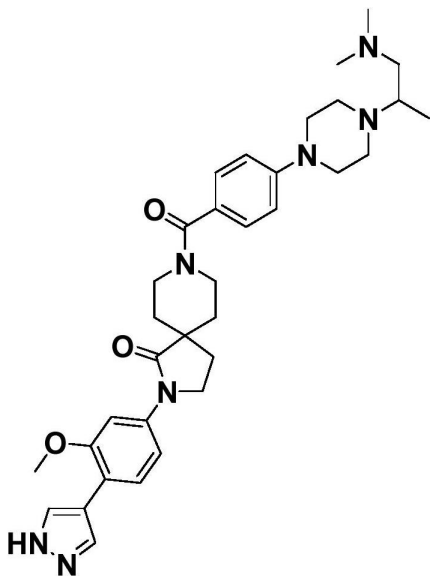
[1169]



[1170] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.30 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.16 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.35 (br s, 1H), 3.19 (br d, $J=15.3\text{Hz}$, 5H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.58 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 9H); MS ESI m/z 599.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.27 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=2.2\text{nM}$ 。

[1171] 实施例232: 制备8-(4-{4-[1-(二甲基氨基)丙烷-2-基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

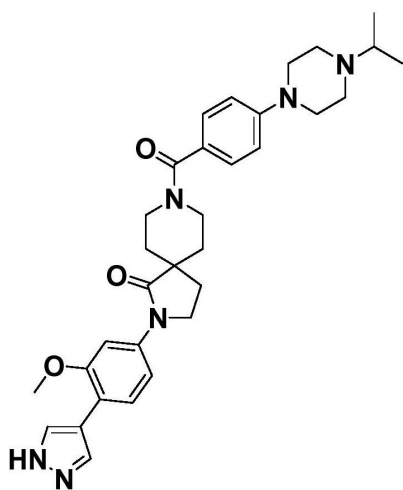
[1172]



[1173] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.33-3.11 (m, 4H), 2.93 (br s, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.15 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.71 (br d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 1.57 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 0.93 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 3H); 分析HPLC保留时间: 1.18 (方法2); MS ESI m/z 600.4 (M+H); ROCK2 $\text{IC}_{50}=3.1\text{nM}$ 。

[1174] 实施例233: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

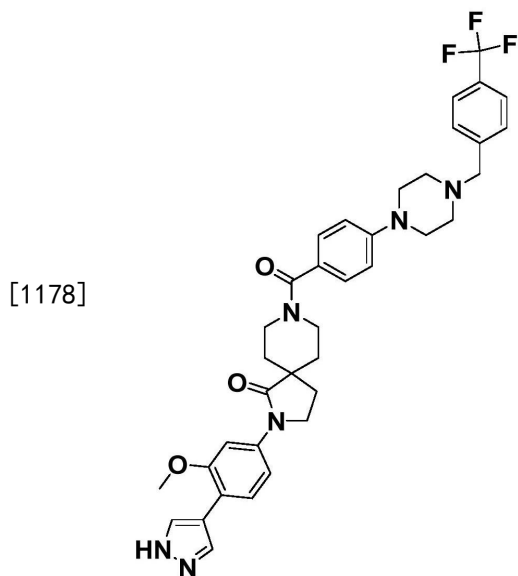
[1175]



[1176] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.79 (m, 5H), 3.26-

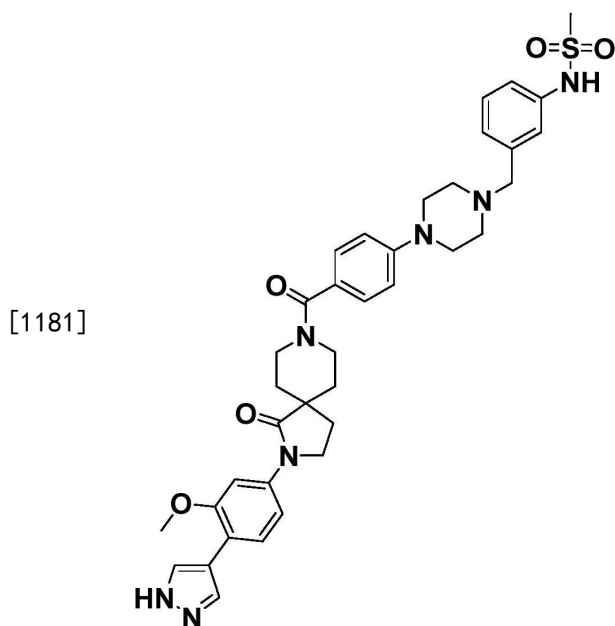
3.12(m,5H), 2.65(br d, J=5.9Hz, 1H), 2.55(s, 5H), 2.19-2.10(m, 2H), 1.81-1.65(m, 4H), 1.56(br d, J=11.4Hz, 2H), 1.00(d, J=6.4Hz, 6H); MS ESI m/z 557.4(M+H); 分析HPLC保留时间: 1.05(方法1); ROCK2 IC₅₀=0.2nM。

[1177] 实施例234: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-[4-(4-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[1179] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.03(br s, 2H), 7.88(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.77(br d, J=7.6Hz, 2H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.34(br d, J=8.2Hz, 2H), 7.19-7.13(m, 2H), 7.03(br d, J=8.5Hz, 1H), 4.49-3.24(m, 19H), 2.15(br s, 2H), 1.72(br s, 2H), 1.63-1.49(m, 2H); MS ESI m/z 673.2(M+H); 分析HPLC保留时间: 1.39(方法1); ROCK2 IC₅₀=4.1nM。

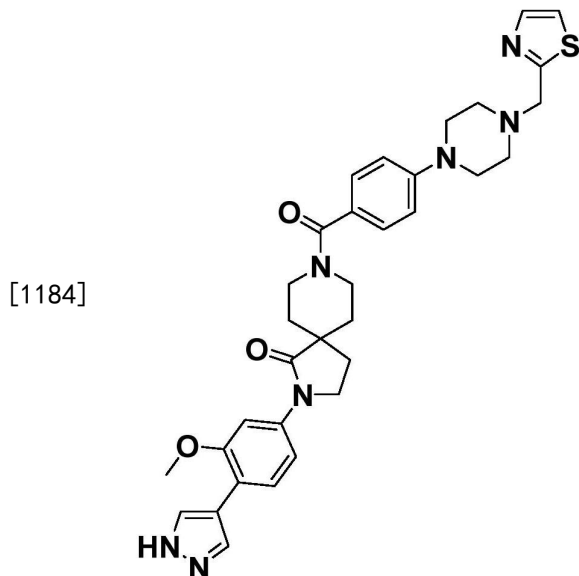
[1180] 实施例235: 制备N-(3-{[4-(4-{2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基]苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)甲磺酰胺



[1182] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.98(br s, 1H), 8.09-7.88(m, 2H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.38(br s, 1H), 7.34(br d, J=8.2Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 7.20-

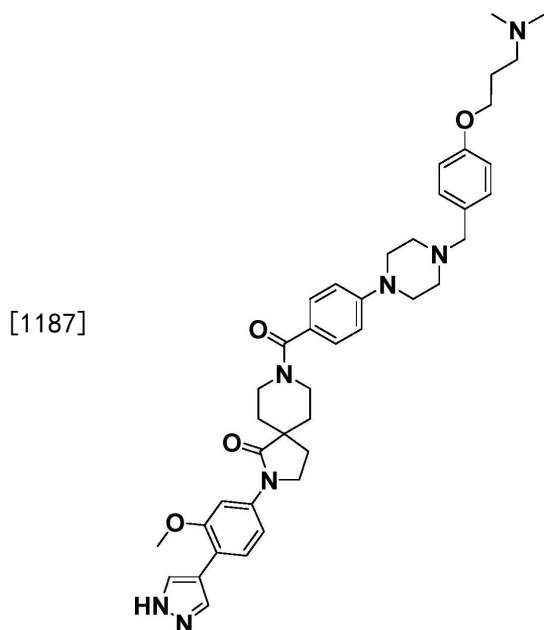
7.11 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.60 (br s, 12H), 3.04 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.57 (br d, J=6.9Hz, 2H); MS ESI m/z 698.2 (M+H); 分析HPLC保留时间:1.13(方法1); ROCK2 IC₅₀=0.2nM。

[1183] 实施例236:制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[1185] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.02 (br s, 2H), 7.74 (br d, J=3.0Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.29 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.14 (br d, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (br d, J=8.4Hz, 2H), 3.95-3.79 (m, 7H), 3.52 (br s, 2H), 3.36-3.11 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.70 (br d, J=10.3Hz, 2H), 1.57 (br d, J=8.5Hz, 2H); MS ESI m/z 612.2 (M+H); 分析HPLC保留时间:1.16(方法1); ROCK2 IC₅₀=2.7nM。

[1186] 实施例237:制备8-{4-[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

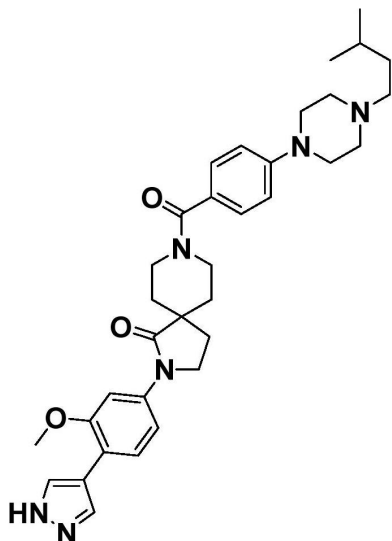


[1188] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.01 (br s, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.28 (br d, J=

8.2Hz, 2H), 7.22 (br d, J=8.2Hz, 2H), 7.14 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.94 (br d, J=8.5Hz, 2H), 6.87 (br d, J=8.2Hz, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 5H), 3.58-3.33 (m, 6H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (br t, J=6.4Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.70 (br d, J=10.7Hz, 2H), 1.56 (br d, J=11.3Hz, 2H); MS ESI m/z 706.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 0.92 (方法1); ROCK2 IC₅₀=0.1nM。

[1189] 实施例238: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[4-(3-甲基丁基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

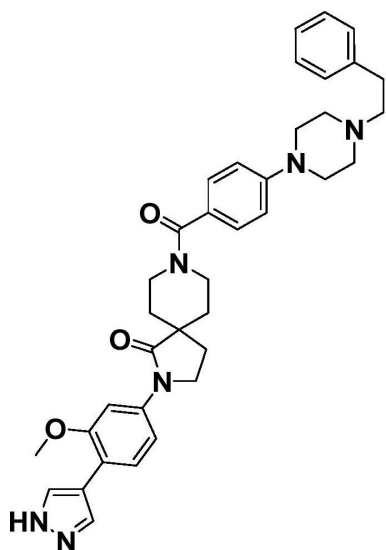
[1190]



[1191] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.29 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.15 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.5Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 5H), 3.60 (br s, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.29-3.09 (m, 5H), 2.32 (br t, J=7.5Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.05 (br d, J=4.3Hz, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.35 (br d, J=7.6Hz, 2H), 1.00 (d, J=6.1Hz, 2H), 0.89 (br d, J=6.7Hz, 8H); MS ESI m/z 585.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.53 (方法2); ROCK2 IC₅₀=1.6nM。

[1192] 实施例239: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

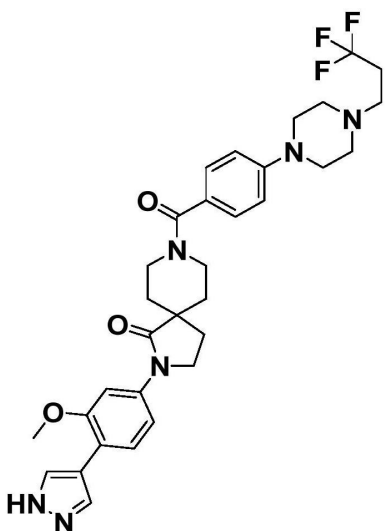
[1193]



[1194] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.35 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 4H), 7.29 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.14 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.06 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.46 (br s, 5H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.23 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.50 (br s, 6H), 2.14 (br s, 2H), 1.71 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 1.57 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 619.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.79 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.6\text{nM}$ 。

[1195] 实施例240: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

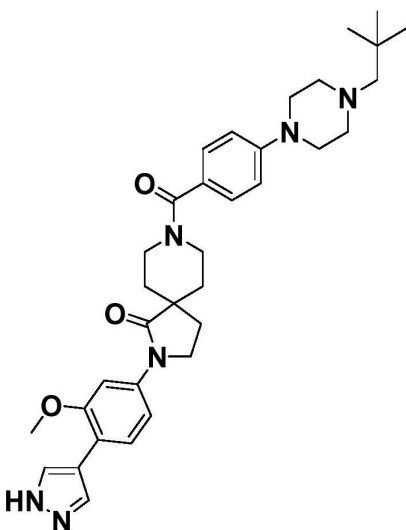
[1196]



[1197] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.30 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.80 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 6H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.14 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.57 (br d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 611.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.12 (方法1); ROCK2 $\text{IC}_{50}=1.0\text{nM}$ 。

[1198] 实施例241: 制备8-{4-[4-(2,2-二甲基丙基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1199]

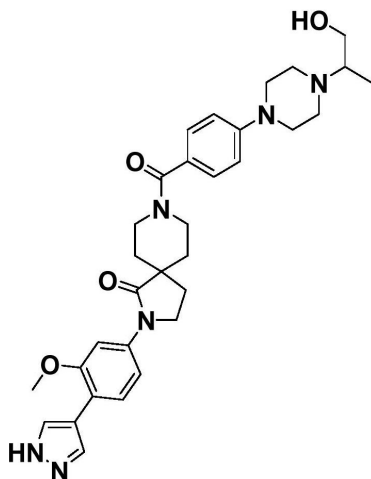


[1200] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (br s, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.28 (br d, $J=$

8.4Hz, 2H), 7.14 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.55 (br s, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 6H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.57 (br s, 2H), 0.87 (s, 9H); MS ESI m/z 293.2 (M+H); 分析HPLC保留时间: 2.18 (方法2); ROCK2 $IC_{50}=0.4\text{nM}$ 。

[1201] 实施例242: 制备8-{4-[4-(1-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

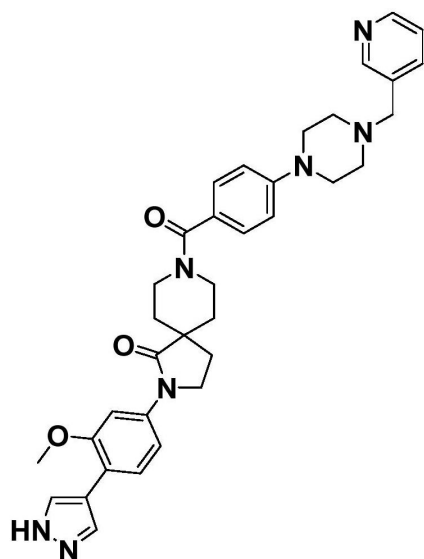
[1202]



[1203] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.15 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.49 (br s, 1H), 3.43 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.32 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.20 (br s, 5H), 3.00 (s, 1H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.45 (br s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.15 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.57 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 0.96 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); MS ESI m/z 573.3 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.09 (方法2); ROCK2 $IC_{50}=0.7\text{nM}$ 。

[1204] 实施例243: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1205]

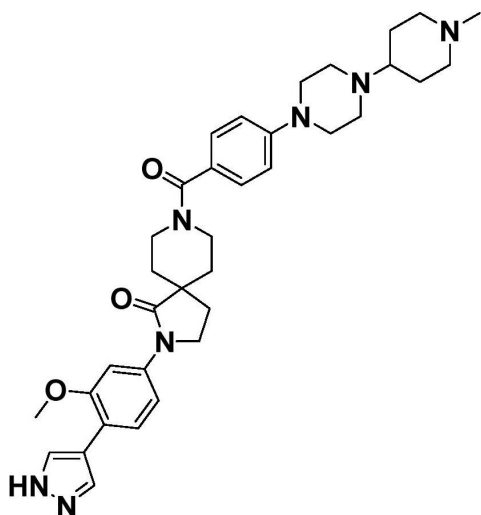


[1206] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (br d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.02 (br dd, $J=11.0$,

4.0Hz, 1H), 3.91-3.78(m, 5H), 3.57(br d, J=10.4Hz, 4H), 3.34(br s, 1H), 3.29-3.11(m, 6H), 2.27(br t, J=7.5Hz, 1H), 2.13(br t, J=6.4Hz, 2H), 1.69(br d, J=9.5Hz, 2H), 1.56(br d, J=10.4Hz, 2H); MS ESI m/z 606 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.44(方法2); ROCK2 IC₅₀=1.0nM。

[1207] 实施例244: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-{4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

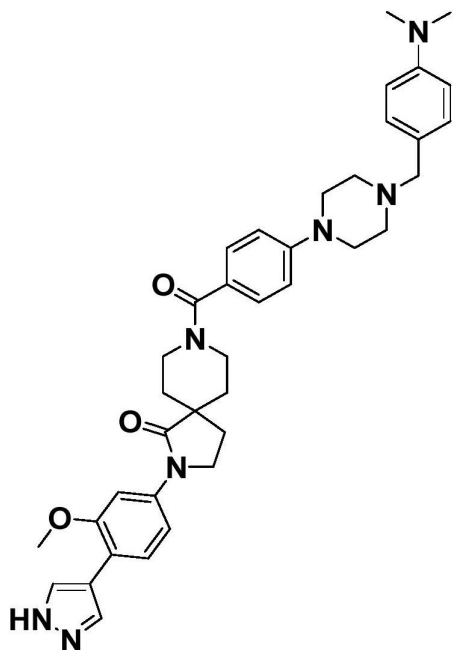
[1208]



[1209] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02(s, 2H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.35(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(br d, J=8.5Hz, 1H), 7.06(br d, J=8.4Hz, 2H), 3.86(s, 5H), 3.62(br s, 6H), 3.46-3.40(m, 1H), 3.34(br d, J=6.3Hz, 1H), 3.25-3.09(m, 2H), 3.06-2.93(m, 2H), 2.78(br s, 3H), 2.51-2.47(m, 5H), 2.35(br d, J=12.2Hz, 2H), 2.14(br s, 2H), 1.96-1.82(m, 2H), 1.71(br t, J=9.5Hz, 2H), 1.58(br s, 2H); MS ESI m/z 612.1 (M+H); 分析HPLC保留时间: 1.06方法1; ROCK2 IC₅₀=0.9nM。

[1210] 实施例245: 制备8-[4-(4-{[4-(二甲基氨基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲酰基]-2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

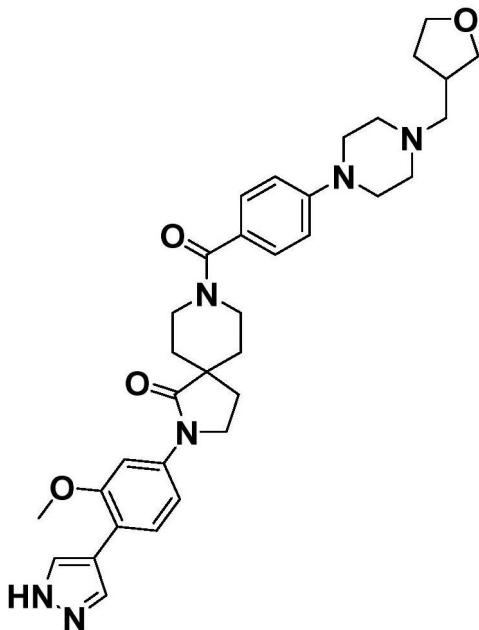
[1211]



[1212] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.28 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.12 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 3H), 6.94 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.69 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.59-3.54 (m, 5H), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.87 (s, 6H), 2.46 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.70 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 1.56 (br d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H); MS ESI m/z 648.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.75 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.1\text{nM}$ 。

[1213] 实施例246: 制备2-[3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-8-(4-{4-[(氧杂环戊(oxolan)-3-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[1214]



[1215] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.03 (br dd, $J=11.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.79 (m, 5H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 5H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 3H), 2.30 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.14 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.95 (br dd, $J=12.3, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.65 (m, 3H), 1.62-1.47 (m, 3H); MS ESI m/z 599.2 (M+H); 分析 HPLC 保留时间: 1.38 (方法2); ROCK2 $\text{IC}_{50}=0.7\text{nM}$ 。