



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월11일  
(11) 등록번호 10-2716960  
(24) 등록일자 2024년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)  
A61P 29/00 (2023.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 471/10 (2013.01)  
A61K 31/438 (2019.05)  
(21) 출원번호 10-2020-7015522  
(22) 출원일자(국제) 2018년11월01일  
심사청구일자 2021년10월29일  
(85) 번역문제출일자 2020년05월29일  
(65) 공개번호 10-2020-0083543  
(43) 공개일자 2020년07월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058611  
(87) 국제공개번호 WO 2019/089868  
국제공개일자 2019년05월09일  
(30) 우선권주장  
62/581,116 2017년11월03일 미국(US)

(73) 특허권자  
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니  
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드  
(72) 발명자  
주, 예형  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내  
듀나니, 수니타, 브이.  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내  
유잉, 윌리엄, 알.  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내  
(74) 대리인  
양영준, 이귀동

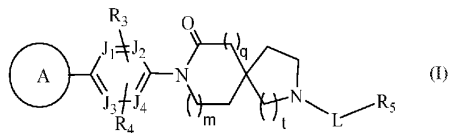
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 디아자스피로 ROCK 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:



여기서 모든 가변기는 본원에 정의된 바와 같다. 이들 화합물은 선택적 ROCK 억제제이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 이를 사용하여 심혈관, 평활근, 중양성, 신경병리학적, 자가면역, 섬유화 및/또는 염증성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61P 29/00* (2023.02)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61P 9/00* (2018.01)

*C07D 487/10* (2013.01)

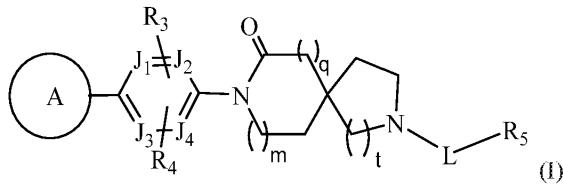
---

# 명세서

## 청구범위

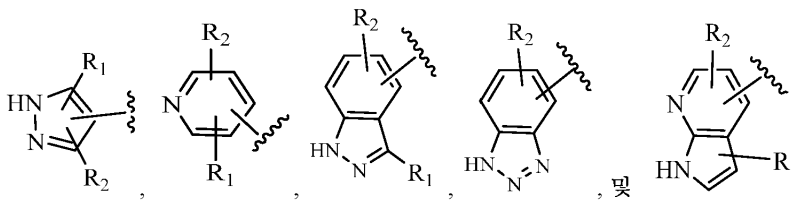
### 청구항 1

화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

고리 A는



로부터 선택되고;

$J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$ , 및  $J_4$ 는 독립적으로 N, CR<sub>3</sub>, 및 CR<sub>4</sub>로부터 선택되고; 단  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$ , 및  $J_4$  중 2개 이하가 N이고;

L은 -C(O)-, -C(O)NH-, 및 -S(O)<sub>p</sub>-로부터 선택되고;

R<sub>1</sub>은 각 경우에 H, F, Cl, Br, 및 NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>2</sub>는 각 경우에 H 및 -OH로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>3</sub>은 각 경우에 H 및 -OC<sub>1-3</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>4</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>5</sub>는 0-5개의 R<sub>6</sub>으로 치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 및 탄소 원자 및 N, NR<sub>6a</sub>, S, 및 O로부터 선택된 1-6개의 헤테로원자를 포함하고 0-6개의 R<sub>6</sub>으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R<sub>6</sub>은 각 경우에 F, Cl, Br, =O, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, 니트로, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-아릴, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의 R<sub>e</sub>로 치환되고;

R<sub>6a</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-아릴, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의 R<sub>e</sub>로 치환되고;

R<sub>7</sub>은 각 경우에 H, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>카르보시클릴 및 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독

립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_d$ 는 각 경우에 H 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $C(=O)NR_fR_f$ ,  $NR_fC(=O)R_d$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $NR_fC(=O)OR_d$ ,  $OC(=O)NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$  시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴 및 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $C_{1-5}$ 알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_f$  및  $R_f$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$m$ 은 0, 1 또는 2의 정수이고;

$p$ 는 0, 1 또는 2의 정수이고;

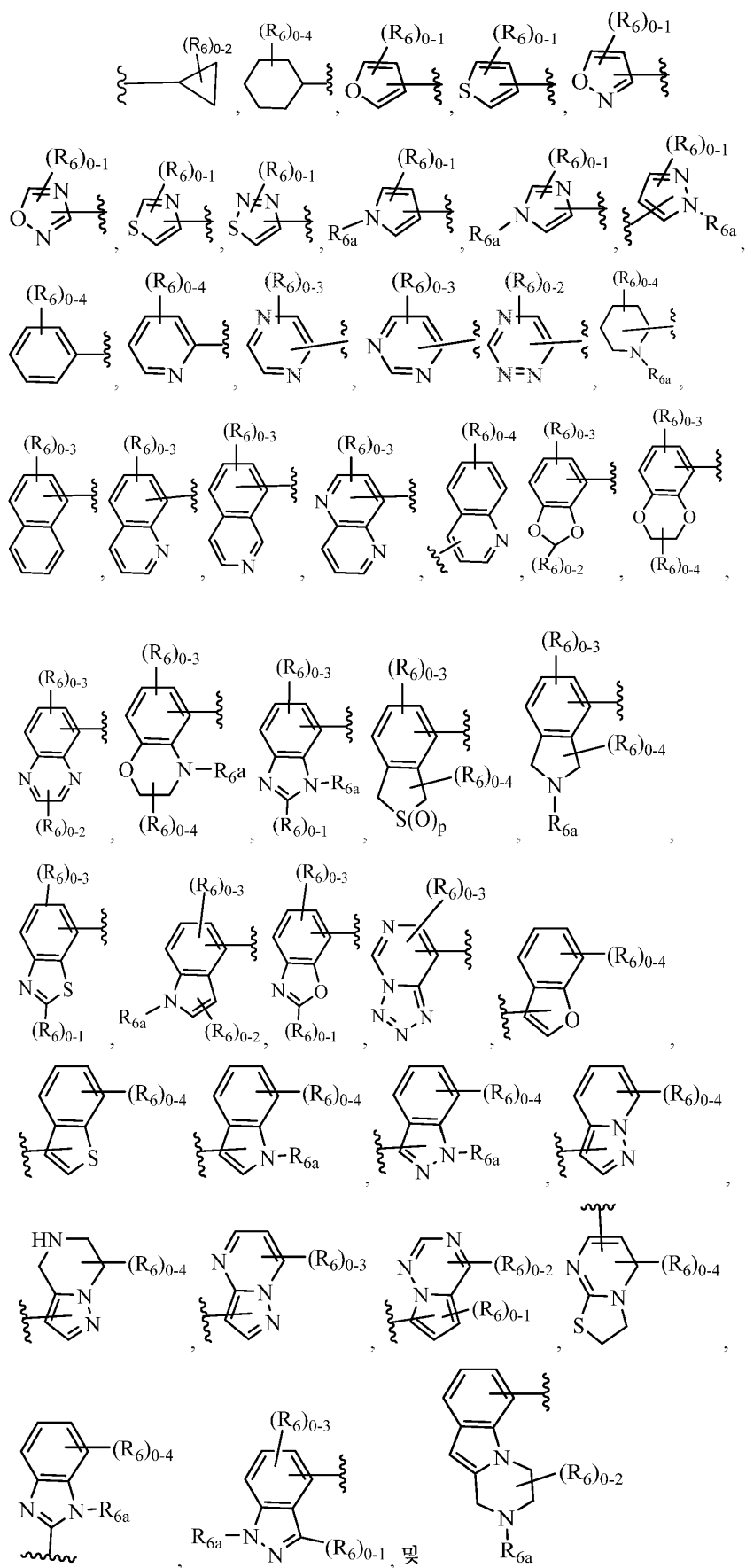
$q$ 는 0 또는 1의 정수이고;

$r$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

$t$ 는 0, 1 또는 2의 정수이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_5 \subseteq$ 

로부터 선택되고;

$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br, =O,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

$R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

$R_7$ 은 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_d$ 는 각 경우에 H 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $C(=O)NR_fR_f$ ,  $NR_fC(=O)R_d$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $NR_fC(=O)OR_d$ ,  $OC(=O)NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴 및 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

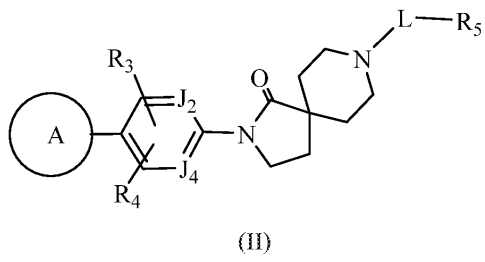
$R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$ 알킬 (F, Cl, Br, OH, 및  $OC_{1-4}$  알킬,  $-NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_f$  및  $R_f$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

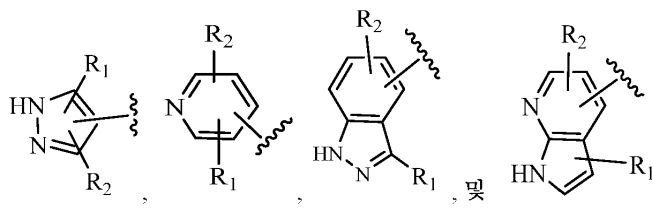
### 청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

고리 A는



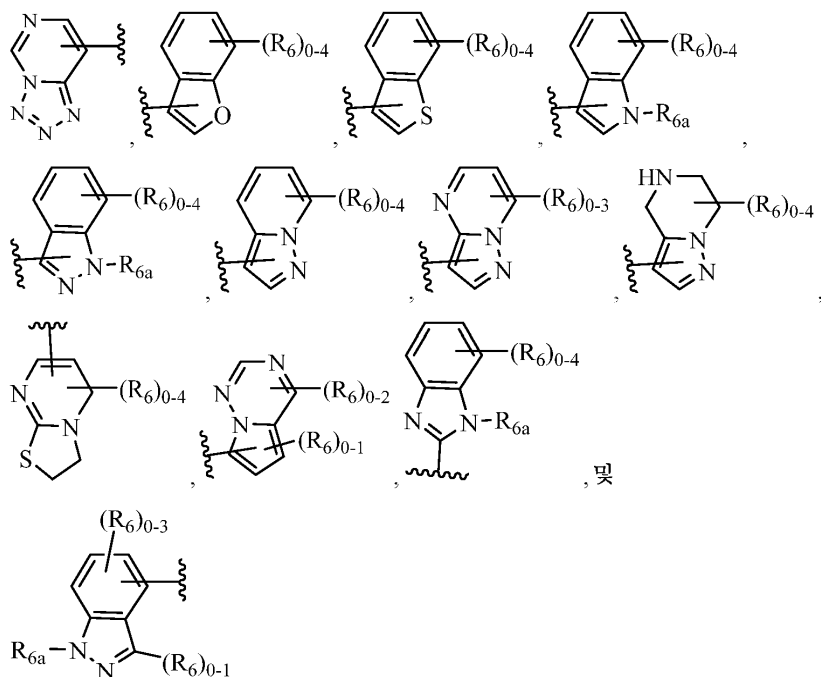
로부터 선택되고,

J<sub>2</sub> 및 J<sub>4</sub>는 N, CR<sub>3</sub>, 및 CR<sub>4</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

L은 -C(O)- 및 -S(O)<sub>p</sub>-로부터 선택되고;







로부터 선택되고;

$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

$R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_b$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

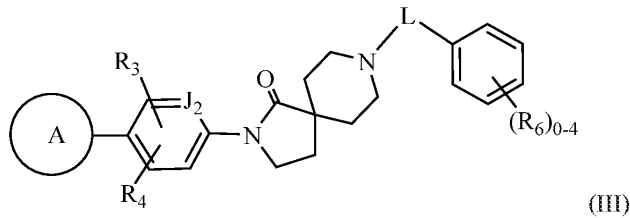
$R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH, 및  $OC_{1-4}$  알킬,  $-NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),

$-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

$R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (III)을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

L은  $-C(O)-$  및  $-S(O)_p-$ 로부터 선택되고;

$R_6$ 는 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_7R_7$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_6$ 로 치환되고;

$R_7$ 는 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

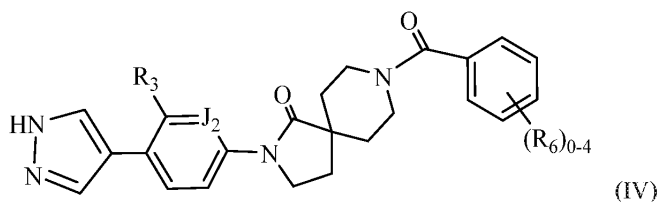
$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

$R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

# 청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

$J_2$ 는 N 및 CH로부터 선택되고;

$R_3$ 은  $-OC_{1-3}$  알킬이고;

$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_7R_7$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_6$ 로 치환되고;

$R_7$ 은 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $CO_2H$ ,  $OR_f$ ,  $NHS(O)_pC_{1-4}$ 알킬,  $NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

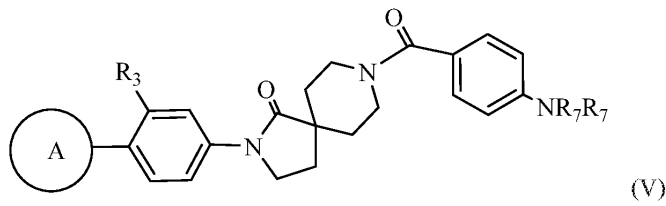
$R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN,  $=O$ ,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

$R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

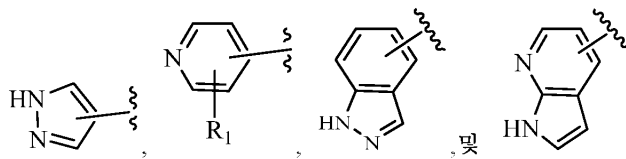
# 청구항 6

제4항에 있어서, 화학식 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



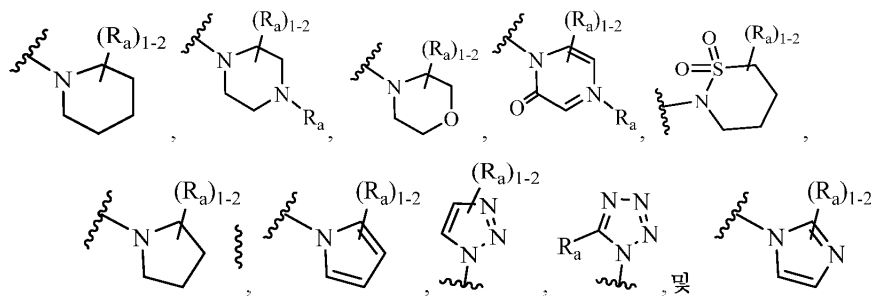
여기서

고리 A는



로부터 선택되고;

R<sub>7</sub>은 각 경우에 H, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sub>7</sub> 및 R<sub>7</sub>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R<sub>a</sub>는 각 경우에 H, C(=O)OR<sub>b</sub>, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>b</sub>는 각 경우에 H, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>카르보시클릴 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>e</sub>는 각 경우에 F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, 1-4개의 R<sub>f</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, CO<sub>2</sub>H, OR<sub>f</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>알킬, NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴로부터 독립적으로 선택되고;

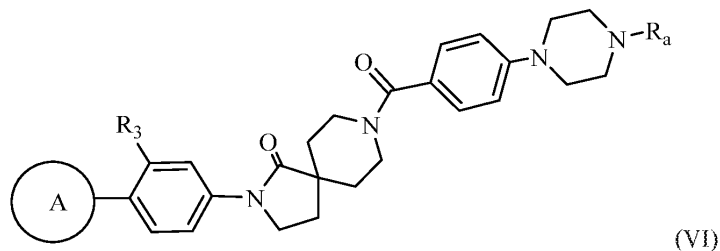
R<sub>f</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH, C<sub>1-5</sub> 알킬 (F, Cl, Br, OH, OC<sub>1-4</sub> 알킬, NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>로 임의로 치환됨), -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>g</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-5</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

r은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

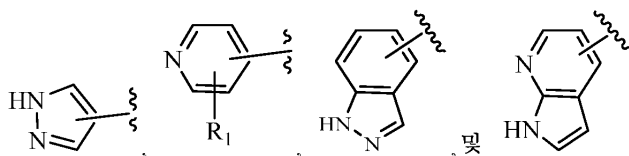
# 청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 (VI)을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

고리 A는



로부터 선택되고;

R<sub>a</sub>는 H, C(=O)OC<sub>1-4</sub>알킬, 0-5개의 R<sub>c</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 0-5개의 R<sub>c</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 0-5개의 R<sub>c</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴 및 0-5개의 R<sub>c</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 선택되고;

R<sub>e</sub>는 각 경우에 F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, C<sub>1-4</sub> 알킬, CO<sub>2</sub>H, OR<sub>f</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>알킬, NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-헤테로시클릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-아릴, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-헤테로시클릴, 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-아릴로부터 독립적으로 선택되고;

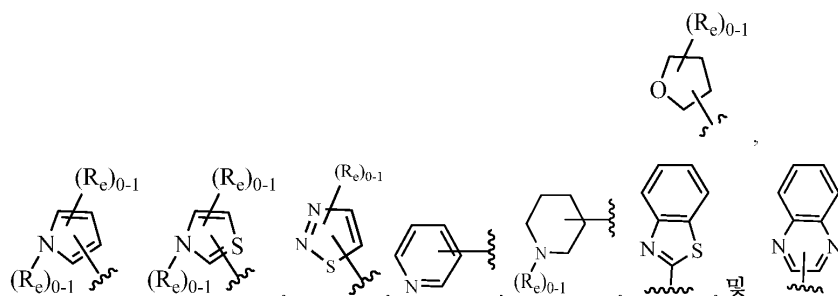
R<sub>f</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH, C<sub>1-5</sub> 알킬 (F, Cl, Br, OH, OC<sub>1-4</sub> 알킬, NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>로 임의로 치환됨), 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>g</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-5</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된다.

## 청구항 8

제7항에 있어서,

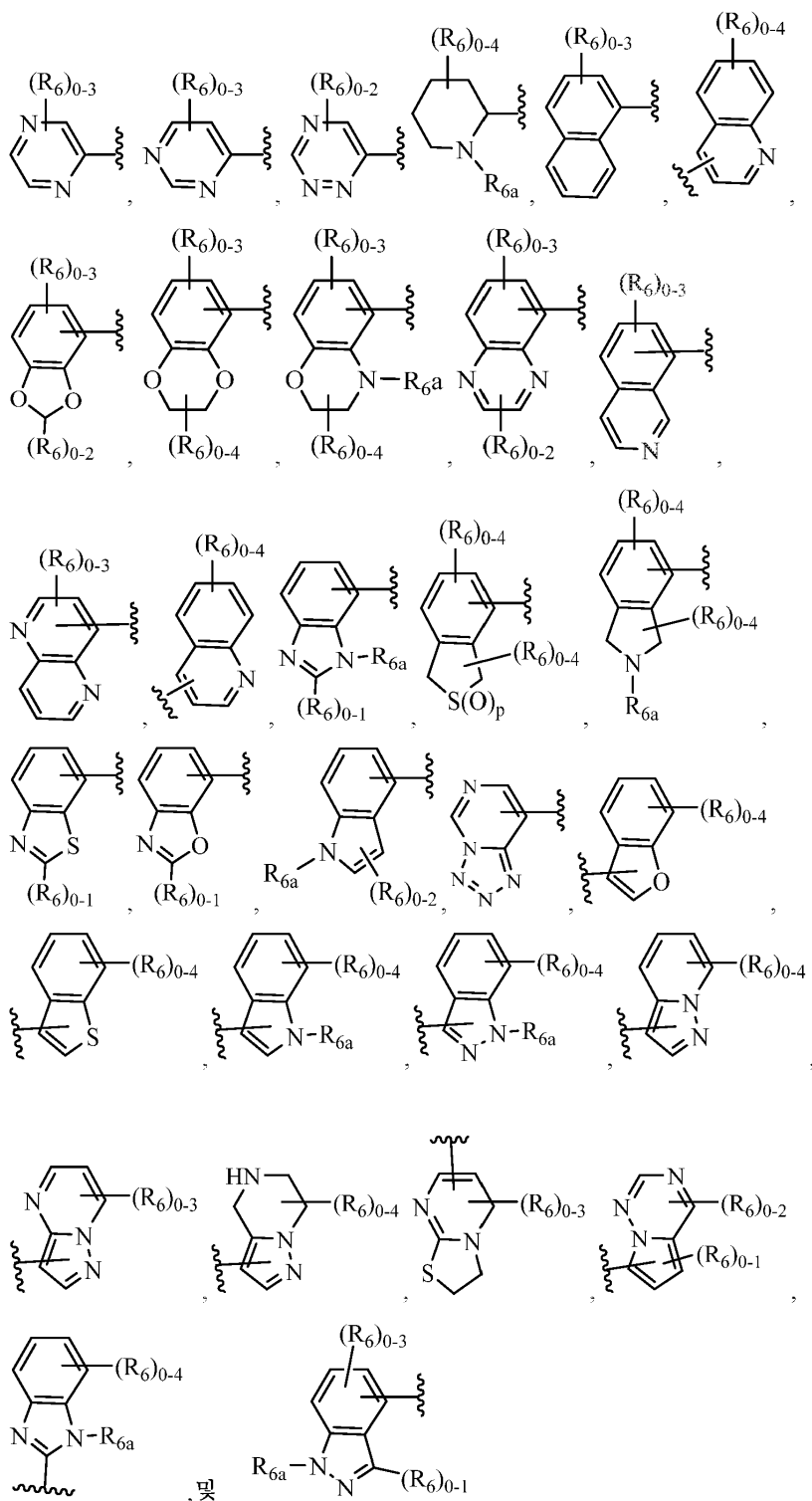
R<sub>a</sub>는 H, C(=O)OC<sub>1-4</sub>알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-페닐, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은



로부터 선택되고;

R<sub>e</sub>는 각 경우에 F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, 1-4개의 R<sub>f</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, OR<sub>f</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>알킬, NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴로부터 독립적으로 선택되고;





로부터 선택되고;

$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_c$ 로 치환되고;

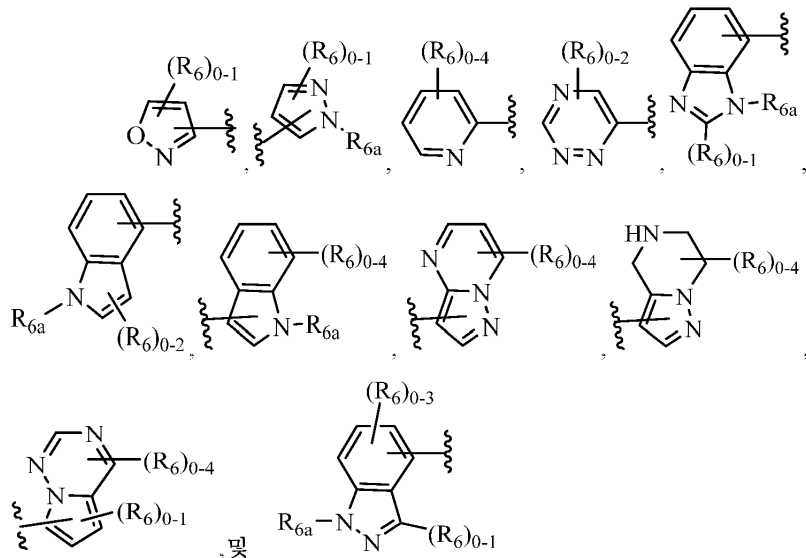
$R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,

$-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환된다.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

$R_5$ 는



로부터 선택되고;

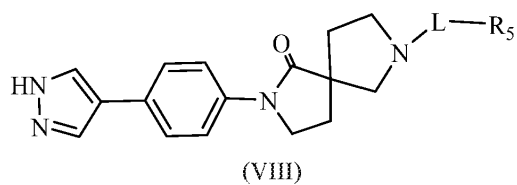
$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br, =O,  $C_{1-4}$ 알킬,  $OR_b$ ,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

$R_{6a}$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 것인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 11

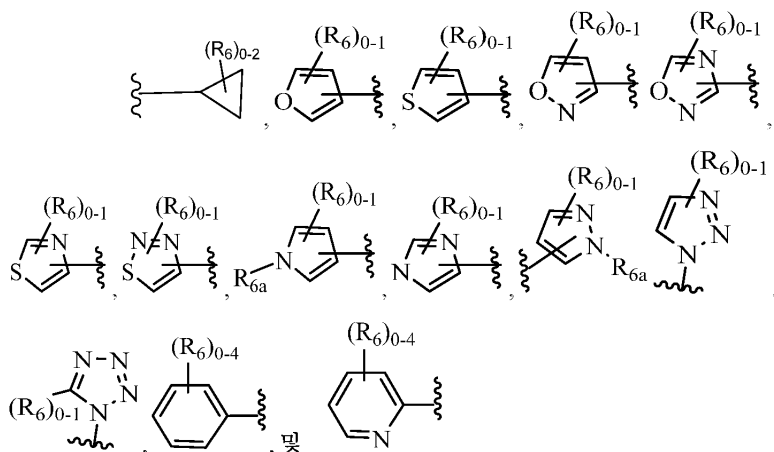
제2항에 있어서, 화학식 (VIII)을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염:



여기서

L은  $-C(O)-$  및  $-S(O)_p-$ 로부터 선택되고;



$R_5 \cong$ 

로부터 선택되고;

R<sub>6</sub>은 각 경우에 F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, 니트로, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>6a</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>9</sub>는 각 경우에 H 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>b</sub>는 각 경우에 H 및 0-5개의 R<sub>c</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>c</sub>는 각 경우에 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알케닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>e</sub>는 각 경우에 F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, 1-5개의 R<sub>f</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헥테로시클릴, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>1</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH, C<sub>1-5</sub> 알킬 (F, Cl, Br, OH, 및 OC<sub>1-4</sub> 알킬, NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>로 임의로 치환됨), C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>6</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-5</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

## 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 협심증, 아테롬성동맥경화증, 졸중, 뇌혈관 질환, 심부전, 관상 동맥 질환, 심근경색, 말초 혈관 질환, 협착, 혈관연축, 고혈압 및 폐고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 제약 조성물.

## 청구항 13

삭제

## 청구항 14

삭제

## 청구항 15

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 3일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/581,116에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 그 전문은 본원에 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 Rho 키나제의 억제제인 신규 디아자스피로 화합물 및 그의 유사체, 이들을 함유하는 조성물 및 예를 들어, 이상 Rho 키나제 활성화와 연관된 장애의 치료 또는 예방을 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] Rho-키나제 (ROCK)는 세린-트레오닌 단백질 키나제 패밀리의 구성원이다. ROCK는 2종의 이소형, ROCK1 및 ROCK2로 존재한다 (Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15:1885-1893 (1996)). ROCK는 다중 세포 신호전달 경로에서 주요 역할을 하는 소형 GTP-결합 단백질 (G 단백질)인 RhoA의 이펙터 분자로서 확인된 바 있다. ROCK 및 RhoA는 조직에 걸쳐 편재적으로 발현된다. RhoA/ROCK 신호전달 경로는 수많은 세포 기능, 예컨대 액틴(ACTIN)의 조직화, 세포 부착, 세포 이동, 및 세포질분열에 관여한다 (Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003)). 이는 또한 평활근 수축을 조절하는데 직접적으로 관여한다 (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997)). 그의 수용체가 활성화되면, RhoA가 활성화되고, 차례로 이는 ROCK를 활성화시킨다. 활성화된 ROCK는 미오신 경쇄 포스파타제의 미오신-결합 서브유닛을 인산화하고, 이는 포스파타제의 활성을 억제하고, 수축으로 이어진다. 혈관계에서 평활근의 수축은 혈압을 증가시키고, 이는 고혈압으로 이어진다.

[0006] Rho A/ROCK 신호전달 경로가 여러 혈관활성 인자, 예를 들어 안지오텐신 II (Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35:313-318 (2000)), 유로텐신 II (Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), 엔도텔린-1 (Tangkijvanich, P. et al., Hepatology, 33:74-80 (2001)), 세로토닌 (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), 노르에피네프린 (Martinez, M.C. et al., Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) 및 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) (Kishi, H. et al., J. Biochem., 128:719-722 (2000))에 의해 개시되는 신호 전달에서 중요한 역할을 한다는 상당한 증거가 문헌에 존재한다. 많은 이들 인자는 심혈관 질환의 발병기전과 관련된다.

[0007] 일부는 공지된 ROCK 억제제 파수딜 (Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) 또는 Y-27632 (Uehata, M. et al., Nature, 389:990-994 (1997))를 사용한 문헌에서의 추가의 연구는, ROCK와 심혈관 질환 사이의 연관성을 추가로 예시한다. 예를 들어, ROCK 발현 및 활성화는 자발성 고혈압 래트에서 상승되는 것으로 제시된 바 있고, 이는 이들 동물에서 고혈압의 발생과의 연관성을 시사한다 (Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). ROCK 억제제 Y-27632 (Uehata, M. et al., Nature, ibid.)는 자발성 고혈압 래트, 신성 고혈압 래트 및 데옥시코르티손 아세테이트 염 고혈압 래트 모델을 비롯한 고혈압의 3가지 래트 모델에서 혈압을 유의하게 감소시키는 반면에 대조군 래트에서는 혈압에 대해 단지 약한 영향만을 갖는다는 것을 제시하였다. 이는 ROCK와 고혈압 사이의 연관성을 강화한다.

[0008] 다른 연구는 ROCK와 아테롬성동맥경화증 사이의 연관성을 시사한다. 예를 들어, ROCK의 우성 음성 형태의 유전자 전달은 돼지 대퇴 동맥에서의 풍선 손상 후 신생내막 형성을 저해하였다 (Eto, Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)). 유사한 모델에서, ROCK 억제제 Y-27632는 또한 래트에서의 신생내막 형성을 억제하였다 (Sawada, N. et al., Circulation, 101:2030-2033 (2000)). IL-1 베타-유도된 관상동맥 협착의 돼지 모델에서, ROCK 억제제 파수딜을 사용한 장기간 처리는 관상동맥 협착을 점차적으로 감소시킬 뿐만 아니라, 관상동맥 협착성 재형성의 퇴행을 촉진시킨다는 것을 제시하였다 (Shimokawa, H. et al., Cardiovascular Res., 51:169-177 (2001)).

- [0009] 추가의 조사는 ROCK 억제제가 다른 심혈관 질환을 치료하는데 유용할 것임을 시사한다. 예를 들어, 래트 졸중 모델에서, 파수달은 경색 크기 및 신경계 결핍 둘 다를 감소시킨다는 것을 제시하였다 (Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)). ROCK 억제제 Y-27632는 달(Dahl) 염-감수성 래트에서의 울혈성 심부전 모델에서 심실 비대, 섬유증 및 기능을 개선시킨다는 것을 제시하였다 (Kobayashi, N. et al., Cardiovascular Res., 55:757-767 (2002)).
- [0010] 다른 동물 또는 임상 연구는 관상동맥 혈관연축 (Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)), 뇌 혈관연축 (Sato, M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000)), 허혈/재관류 손상 (Yada, T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), 폐고혈압 (Fukumoto, Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005)), 협심증 (Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), 신질환 (Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) 및 발기 기능장애 (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., Endocrine, 23:167-176 (2004))를 비롯한 추가의 질환에서 ROCK를 관련시킨 바 있다.
- [0011] 또 다른 연구에서, RhoA/ROCK 신호전달 경로의 억제는 단백질의 생산적 이동을 방해하는 다중 경쟁 라멜리포름이 형성되게 하는 것으로 입증된 바 있다 (Worthylake, R.A. et al., J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). 또한 Rho 키나제의 소분자 억제제는 시험관내에서 MCP-1 매개 화학주성을 억제할 수 있는 것으로 보고된 바 있다 (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). RhoA/ROCK 신호전달 경로에 대한 면역 세포 이동의 의존성으로 인해 Rho 키나제의 억제는 또한 류마티스 관절염, 건선 및 염증성 장 질환과 같은 질환에 대해 이익을 제공할 것임이 예상될 것이다.
- [0012] 상기 연구는 ROCK와 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 졸중, 심부전, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압 및 협심증을 비롯한 심혈관 질환, 뿐만 아니라 신질환 및 발기 기능장애 사이의 연관성에 대한 증거를 제공한다. 평활근에 대한 ROCK의 입증된 효과를 고려하면, ROCK 억제제는 또한 천식 및 녹내장을 비롯하여 평활근 과다-반응성을 수반하는 다른 질환에 유용할 수 있다 (Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005)). 추가로, Rho-키나제는 기도 염증 및 과민성 (Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol Ther., 18:67-74 (2005)), 암 (Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), 섬유화 질환 (Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), 뿐만 아니라 신경계 장애, 예컨대 척수 손상, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 졸중 및 신경병증성 통증 (Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006))을 비롯한 다양한 다른 질환의 치료를 위한 약물 표적으로서 제시된 바 있다.
- [0013] 심혈관 질환을 치료하기 위한 새로운 약물에 대한 미충족 의료 필요가 남아있다. 미국 심장 협회로부터의 심장 질환 및 졸중 통계의 2012년 업데이트 (Circulation, 125:e2-e220 (2012))에서는, 심혈관 질환은 미국에서의 모든 사망의 32.8%를 차지하고, 관상동맥 심장 질환은 미국에서 전체적으로 6명 사망 중 ~1명을 차지하는 것으로 보고되었다. 이들 숫자에 기여하여, 성인 미국 인구 중 ~33.5%가 고혈압인 것이 확인되고, 2010년에는 ~6백 6십만명의 미국 성인이 심부전을 앓고 있을 것이라고 추정되었다. 따라서, 이노제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 차단제 및 칼슘 채널 차단제를 비롯하여 심혈관 질환 (CVD)을 치료할 수 있는 의약의 수에도 불구하고, CVD는 여전히 많은 환자에 대해 불량하게 제어되거나 또는 현재 의약에 저항성이 있다.
- [0014] 조사 중인 ROCK 억제제의 많은 보고가 존재한다 (예를 들어 US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, 및 문헌 [Hu, E. et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 9:715-736 (2005)] 참조). 또한, 보고는 WO2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO2015/002915, WO2015/002926, WO2016/010950, WO2016/028971, WO2016/112236, WO2016/144936, 및 WO2017/123860을 포함하고, 그 모두는 본 출원인에게 양도된 것이다. 그러나, 현 시점에는 파수달이 유일한 시판 ROCK 억제제이다. i.v. 제제가 일본에서 뇌 혈관연축의 치료를 위해 승인받았다. 따라서, 심혈관 질환, 암, 신경계 질환, 신질환, 섬유화 질환, 기관지 천식, 발기 기능장애, 및 녹내장의 치료를 위한, ROCK 억제제를 비롯한 새로운 치료제에 대한 필요가 남아있다.

### 발명의 내용

- [0015] 본 발명은 Rho 키나제의 선택적 억제제로서 유용한, 디아자스피로 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 비롯한 그의 유사체를 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질

체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0018] 본 발명의 화합물은 이상 ROCK 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0019] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0020] 본 발명의 화합물은 이상 ROCK 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 심혈관 또는 관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 치료될 수 있는 이러한 질환의 예는, 예를 들어 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 졸중, 심부전, 신부전, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 관상동맥 혈관연축, 뇌 혈관연축, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압, 협심증, 발기 기능장애 및 신질환을 포함한다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 천식, 발기 기능장애 및 녹내장을 비롯하여 평활근 과다 반응성을 수반하는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 섬유화 질환, 종양, 척수 손상, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 졸중, 신경병증성 통증, 류마티스 관절염, 건선 및 염증성 장 질환을 비롯한 Rho 키나제에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0024] 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 언급된 화합물을 제조하는 방법 및 이들 방법에 사용되는 중간체에 관한 것이다.

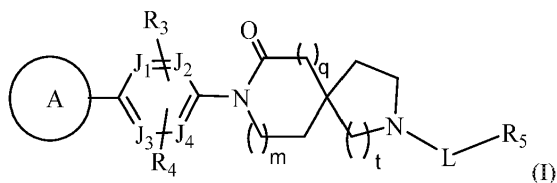
[0025] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

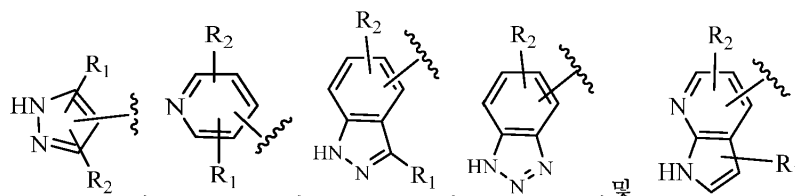
[0027] I. 본 발명의 화합물

[0028] 한 측면에서, 본 발명은, 특히, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0029] 여기서

[0031] 고리 A는



[0032]로부터 선택되고;

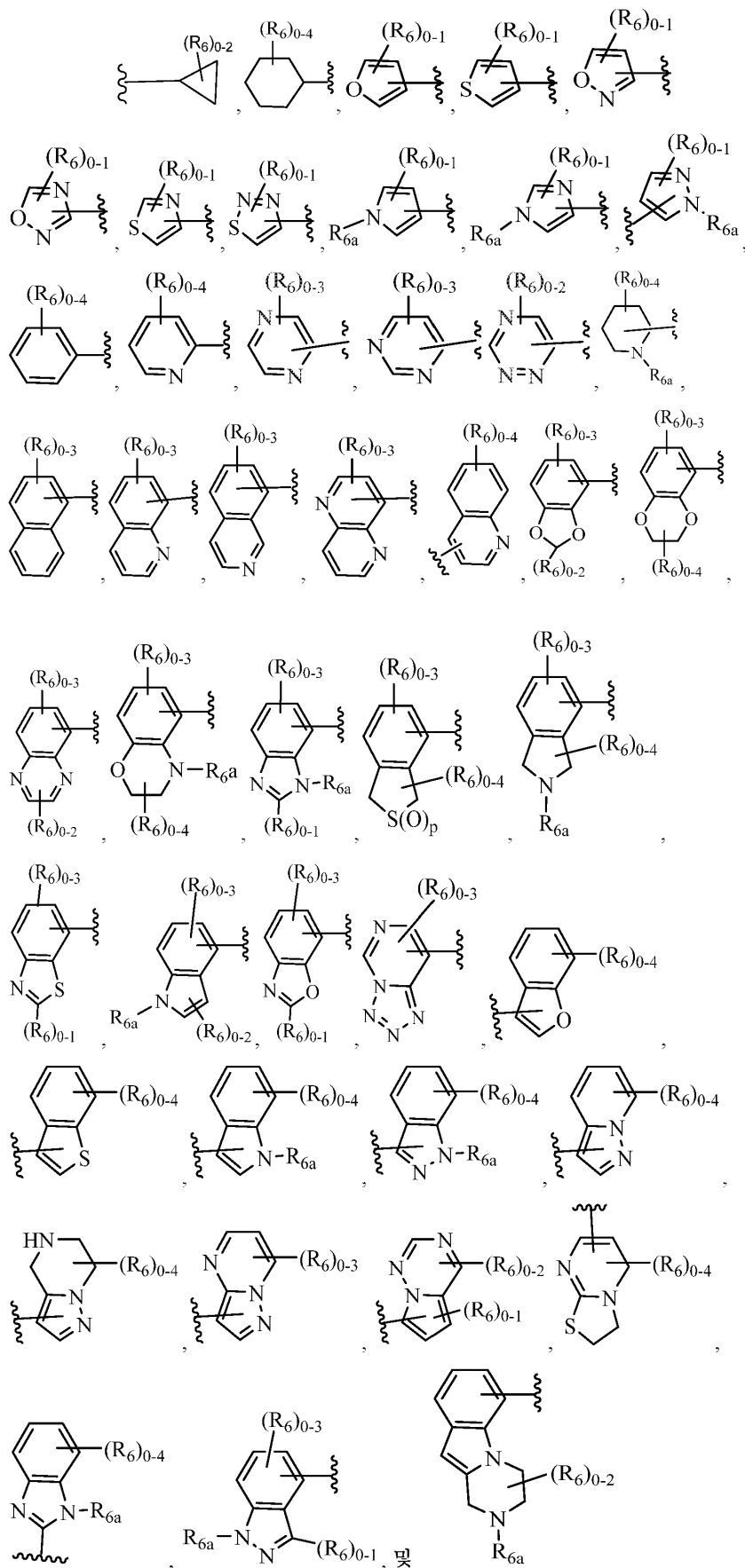
[0033] J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, 및 J<sub>4</sub>는 N, CR<sub>3</sub>, 및 CR<sub>4</sub>로부터 독립적으로 선택되고; 단 J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, 및 J<sub>4</sub> 중 2개 이하가 N이고;

[0034] L은 -C(O)-, -C(O)NH-, 및 -S(O)<sub>p</sub>-로부터 선택되고;

- [0036] R<sub>1</sub>은 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -OC<sub>1-4</sub> 알킬, 및 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0037] R<sub>2</sub>는 각 경우에 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴, 및 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0038] R<sub>3</sub>은 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴, 및 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0039] R<sub>4</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN, 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 OC<sub>1-4</sub> 알킬, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, 및 0-3개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0040] R<sub>5</sub>는 0-5개의 R<sub>6</sub>으로 치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 및 탄소 원자 및 N, NR<sub>6a</sub>, S, 및 O로부터 선택된 1-6개의 헤테로원자를 포함하고 0-6개의 R<sub>6</sub>으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0041] R<sub>6</sub>은 각 경우에 F, Cl, Br, =O, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, 니트로, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-아릴, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의 R<sub>e</sub>로 치환되고;
- [0042] R<sub>6a</sub>는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-아릴, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의 R<sub>e</sub>로 치환되고;
- [0043] R<sub>7</sub>은 각 경우에 H, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>카르보시클릴 및 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sub>7</sub> 및 R<sub>7</sub>은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의 R<sub>a</sub>로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0044] R<sub>a</sub>는 각 경우에 H, C(=O)OR<sub>b</sub>, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>카르보시클릴 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sub>a</sub> 및 R<sub>a</sub>는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0045] R<sub>b</sub>는 각 경우에 H, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>카르보시클릴 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0046] R<sub>c</sub>는 각 경우에 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알케닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0047] R<sub>d</sub>는 각 경우에 H 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0048]  $R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $C(=O)NR_fR_f$ ,  $NR_fC(=O)R_d$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $NR_fC(=O)OR_d$ ,  $OC(=O)NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$  시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴 및 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0049]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $C_{1-5}$ 알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_f$  및  $R_f$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0050]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0051]  $m$ 은 0, 1 또는 2의 정수이고;
- [0052]  $p$ 는 0, 1 또는 2의 정수이고;
- [0053]  $q$ 는 0 또는 1의 정수이고;
- [0054]  $r$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;
- [0055]  $t$ 는 0, 1 또는 2의 정수이다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0057]  $R_1$ 은 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$ , 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $-OC_{1-4}$  알킬, 및 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0058]  $R_2$ 는 각 경우에 H,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ , 및  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0059]  $R_3$ 은 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ , 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  카르보시클릴, 및 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0060]  $R_4$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN, 및 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

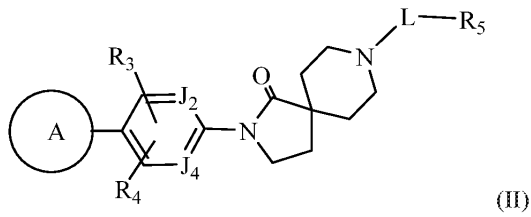
[0061] R<sub>5</sub>는





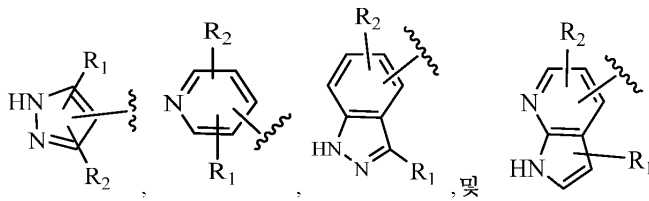
- [0065]  $R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br, =O,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;
- [0066]  $R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;
- [0067]  $R_7$ 은 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0068]  $R_a$ 는 각 경우에 H,  $R_c(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0069]  $R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0070]  $R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0071]  $R_d$ 는 각 경우에 H 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0072]  $R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $C(=O)NR_fR_f$ ,  $NR_fC(=O)R_d$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $NR_fC(=O)OR_d$ ,  $OC(=O)NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -아릴, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴 및 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $-O(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0073]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$ 알킬 (F, Cl, Br, OH, 및  $OC_{1-4}$  알킬,  $-NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_f$  및  $R_f$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께,  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0074]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0075] 다른 가변기는 화학식 (I)에 정의된 바와 같은 것인
- [0076] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.
- [0077] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:





여기서

고리 A는



로부터 선택되고,

$J_2$  및  $J_4$ 는 독립적으로 N,  $CR_3$ , 및  $CR_4$ 로부터 선택되고;

L은  $-C(O)-$  및  $-S(O)_p-$ 로부터 선택되고;

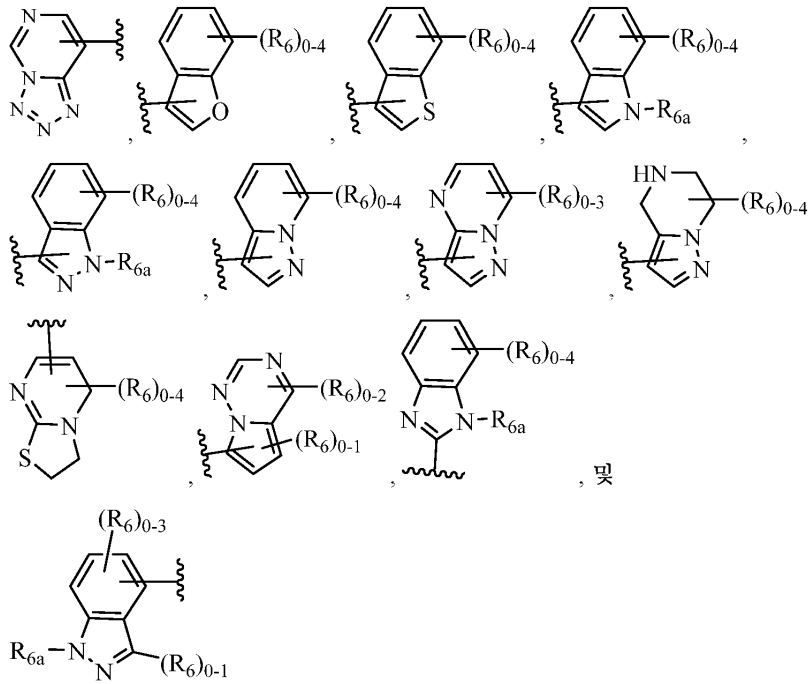
$R_1$ 은 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , 및 0-4개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R_2$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$ , 및 0-4개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R_3$ 은 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_iOR_b$ , 및  $-C_{3-6}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R_4$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN, 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $OC_{1-4}$  알킬, 및 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;





[0091]

[0092]

[0093]

로부터 선택되고;

$R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

[0094]

$R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CHR_d)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CHR_d)_r$ -아릴, 및  $-(CHR_d)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

[0095]

$R_7$ 은 각 경우에 H, 0-5개의  $R_d$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_d$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_d$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_d$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_d$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_d$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0096]

$R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_a$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0097]

$R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0098]

$R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0099]

$R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $CO_2H$ ,

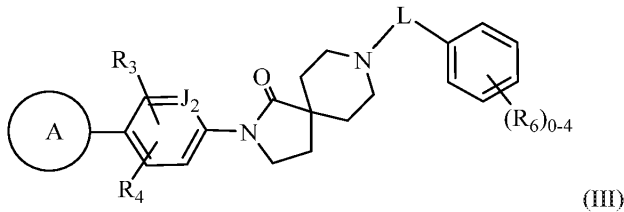
$-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0100]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH, 및  $OC_{1-4}$  알킬,  $-NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0101]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0102] 다른 가변기는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

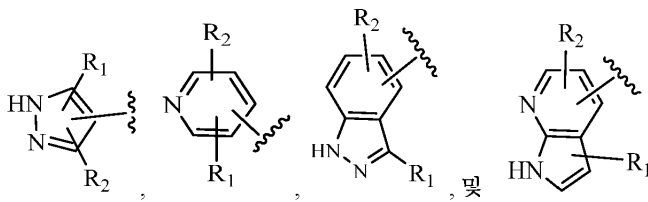
[0103] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0104]

[0105] 여기서

[0106] 고리 A는



[0107]

[0108]로부터 선택되고;

[0109]  $J_2$ 는 N,  $CR_3$ , 및  $CR_4$ 로부터 선택되고;

[0110] L은  $-C(O)-$  및  $-S(O)_p-$ 로부터 선택되고;

[0111]  $R_1$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , 및 0-4개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0112]  $R_2$ 는 각 경우에 H 및 0-4개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0113]  $R_3$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ , 및  $-C_{3-6}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0114]  $R_4$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, OH, CN, 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $OC_{1-4}$  알킬, 및 0-3개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0115]  $R_6$ 는 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_7R_7$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

[0116]  $R_7$ 는 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

테로시클릭 고리를 형성하고;

[0117]  $R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_a$  및  $R_b$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0118]  $R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0119]  $R_c$ 는 각 경우에 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

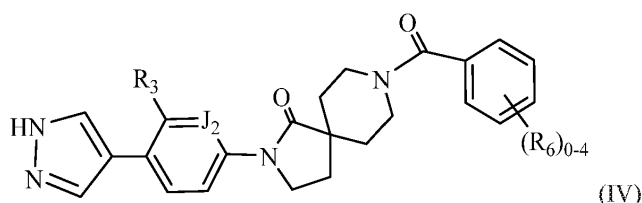
[0120]  $R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $NR_fS(O)_pR_d$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0121]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0122]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] 다른 가변기는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0124] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0125]

[0126] 여기서

[0127]  $J_2$ 는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0128]  $R_3$ 는 H, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $-OC_{1-3}$  알킬, 및  $-C_{3-6}$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0129]  $R_6$ 는 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_7R_7$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_e$ 로 치환되고;

[0130]  $R_7$ 는 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0131]  $R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

$R_a$  및  $R_b$ 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0132]  $R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

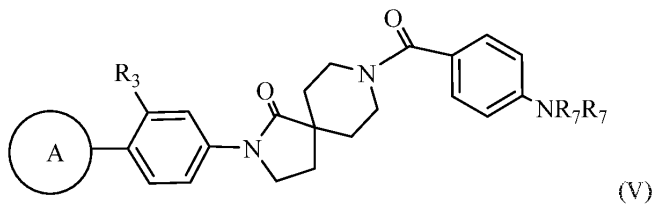
[0133]  $R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O, 1-5개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $CO_2H$ ,  $OR_f$ ,  $NHS(O)_pC_{1-4}$ 알킬,  $NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0134]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, =O,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0135]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0136]  $r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

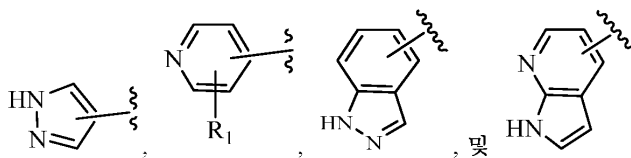
[0137] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0138]

[0139] 여기서

[0140] 고리 A는



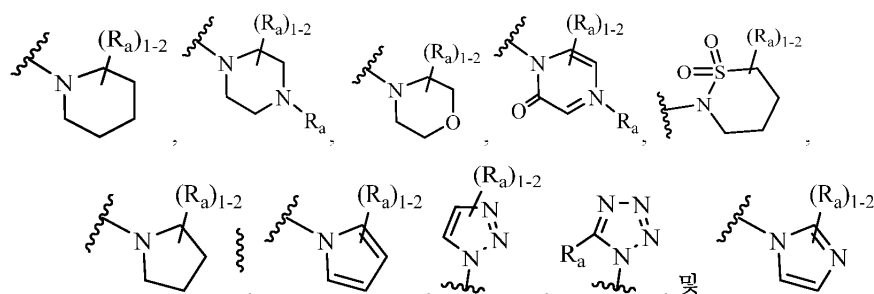
[0141]

[0142]로부터 선택되고;

[0143]  $R_1$ 은 H, F, Cl, Br,  $NR_aR_a$ , 및  $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0144]  $R_3$ 은  $-OC_{1-3}$  알킬이고;

[0145]  $R_7$ 은 각 경우에 H, 1-5개의  $R_a$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R_7$  및  $R_7$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



[0146]

[0147]로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0148]  $R_a$ 는 각 경우에 H,  $C(=O)OR_b$ , 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개

의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0149]  $R_b$ 는 각 경우에 H, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$ 카르보시클릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

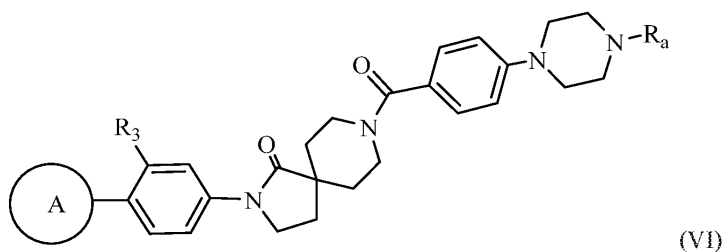
[0150]  $R_c$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O, 1-4개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $CO_2H$ ,  $OR_f$ ,  $NHS(O)_pC_{1-4}$ 알킬,  $NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴,  $-O(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0151]  $R_f$ 는 각 경우에 H, H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨),  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬, 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0152]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0153]  $r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

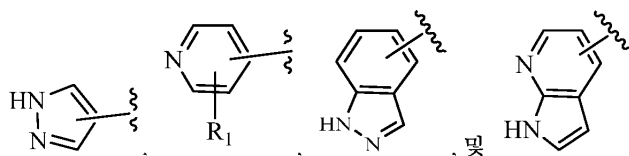
[0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0155]

[0156] 여기서

[0157] 고리 A는



[0158]

[0159]로부터 선택되고;

[0160]  $R_1$ 은 H, F, Cl, Br,  $NR_aR_a$ , 및  $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0161]  $R_3$ 은  $-OC_{1-4}$  알킬이고;

[0162]  $R_a$ 는 H,  $C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -아릴 및 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0163]  $R_c$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $C_{1-4}$  알킬,  $CO_2H$ ,  $OR_f$ ,  $NHS(O)_pC_{1-4}$ 알킬,  $NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴,  $-O(CH_2)_r$ - $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

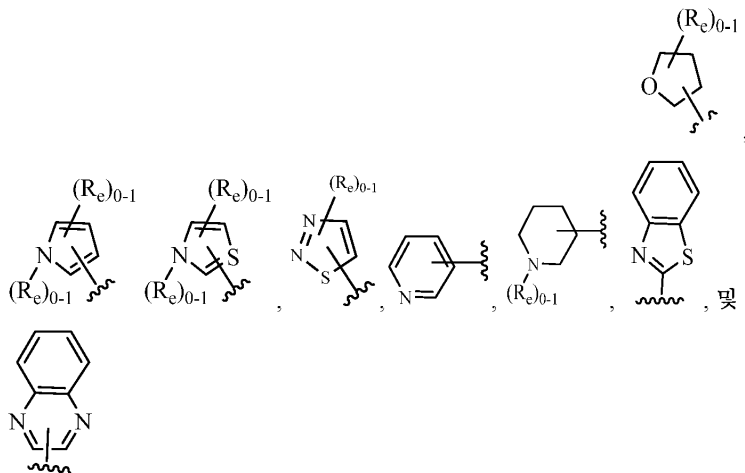
[0164]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH,  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬,  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨), 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0165]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-5}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0166]  $r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

[0167] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0168]  $R_a$ 는 H,  $C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬, 0-5개의  $R_e$ 로 치환된  $-(CH_2)_r$ -페닐, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은



[0169]

[0170]로부터 선택되고;

[0171]  $R_e$ 는 각 경우에 F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ , 1-4개의  $R_f$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $OR_f$   $NHS(O)_pC_{1-4}$ 알킬,  $NR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴,  $-O(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O(CH_2)_r$ -헤테로시클릴, 및  $-O(CH_2)_r$ -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

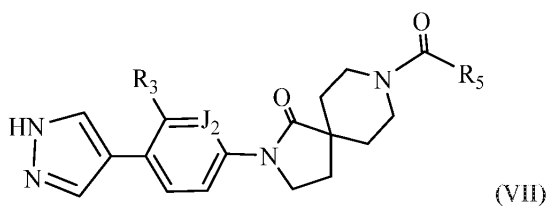
[0172]  $R_f$ 는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH, 및  $C_{1-5}$  알킬 (F, Cl, Br, OH,  $OC_{1-4}$  알킬, 및  $NR_gR_g$ 로 임의로 치환됨), 및  $-(CH_2)_r$ -페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0173]  $R_g$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0174]  $r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수인

[0175] 화학식 (VI)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0176] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0177]

[0178] 여기서





[0182]로부터 선택되고;

[0183]  $R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알키닐, 니트로,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_c$ 로 치환되고;

[0184]  $R_{6a}$ 는 각 경우에 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 시클로알킬,  $-(CH_2)_r$ -헤테로시클릴,  $-(CH_2)_r$ -아릴, 및  $-(CH_2)_r$ -헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_c$ 로 치환되고;

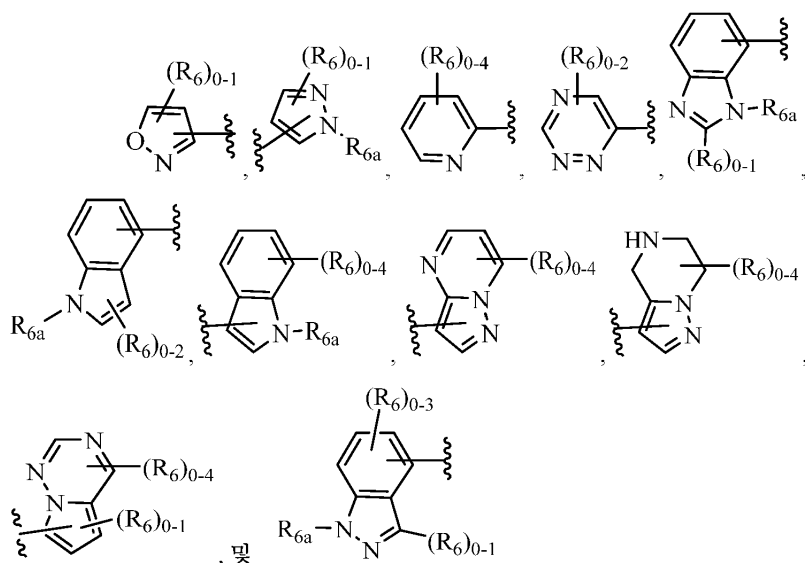
[0185]  $p$ 는 0, 1 또는 2의 정수이고;

[0186]  $r$ 은 0, 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0187] 다른 가변기는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0188] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다, 여기서

[0189]  $R_5$ 는



[0190]로부터 선택되고;

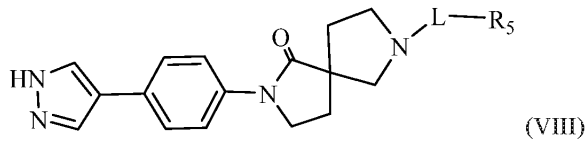
[0191]로부터 선택되고;

[0192]  $R_6$ 은 각 경우에 F, Cl, Br,  $=O$ ,  $C_{1-4}$ 알킬,  $OR_b$ ,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 0-4개의  $R_c$ 로 치환되고;

[0193]  $R_{6a}$ 는 각 경우에 H 및  $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0194] 다른 가변기는 화학식 (VII)에 정의된 바와 같다.

[0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



[0196]

[0197]

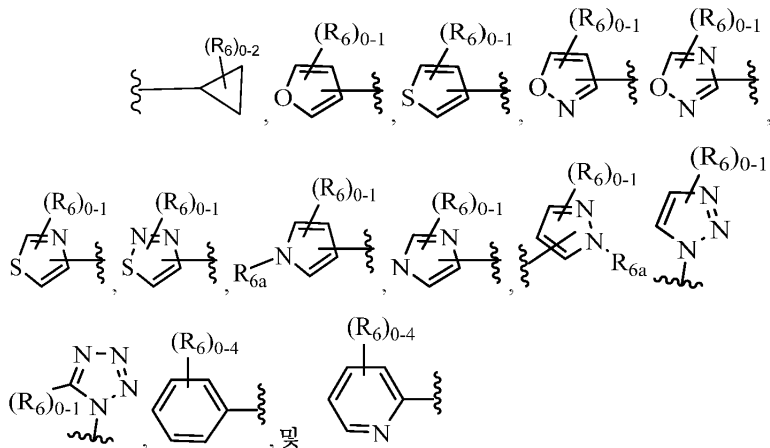
[0198]

[0199]

여기서

L은 -C(O)- 및 -S(O)<sub>p</sub>-로부터 선택되고;

R<sub>5</sub>는



[0200]

[0201]

로부터 선택되고;

[0202]

R<sub>6</sub>은 각 경우에 F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-4</sub>알케닐, C<sub>2-4</sub>알키닐, 니트로, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, 및 -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

[0203]

R<sub>6a</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0204]

R<sub>a</sub>는 각 경우에 H 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0205]

R<sub>b</sub>는 각 경우에 H 및 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0206]

R<sub>c</sub>는 각 경우에 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알케닐, 0-5개의 R<sub>e</sub>로 치환된 C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0207]

R<sub>e</sub>는 각 경우에 F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, 1-5개의 R<sub>f</sub>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-헤테로시클릴, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0208]

R<sub>f</sub>는 각 경우에 H, F, Cl, Br, CN, OH, C<sub>1-5</sub> 알킬 (F, Cl, Br, OH, 및 OC<sub>1-4</sub> 알킬, NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>로 임의로 치환됨), C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0209]

R<sub>g</sub>는 각 경우에 H 및 C<sub>1-5</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0210]

p는 0, 1 또는 2의 정수이고;

[0211]

r은 0, 1, 2 또는 3의 정수이다.

[0212]

본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않는 한 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 본 발명은 또한 본원에서 논의된 발명의 대안적 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가 실시양태를 기재할 수 있음을 이해한다. 또한, 한 실시양태의 임의의 구성요소 (개별 다양한 정의 포함)는 추가 실시양태를 기재하기 위한 임의의 실시양태로부터의 임의의 모

든 다른 구성요소와 조합되는 것으로 의도된다.

- [0213] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 출원에서 예시된 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0214] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC<sub>50</sub> 값  $\leq 10 \mu\text{M}$ 을 갖는다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC<sub>50</sub> 값  $\leq 1 \mu\text{M}$ 을 갖는다.
- [0216] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC<sub>50</sub> 값  $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 을 갖는다.
- [0217] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC<sub>50</sub> 값  $\leq 0.05 \mu\text{M}$ 을 갖는다.
- [0218] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ROCK IC<sub>50</sub> 값  $\leq 0.01 \mu\text{M}$ 을 갖는다.
- [0219] II. 본 발명의 다른 실시양태
- [0220] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0221] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0223] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0224] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0225] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0226] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이상 ROCK 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 이상 ROCK 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.
- [0227] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는, 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 일으키는 것을 포함한다.
- [0228] 본원에 사용된 "예방 (prophylaxis)" 또는 "방지 (prevention)"는 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상 질환-상태의 예방적 치료를 포괄한다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 예방적 요법을 위한 환자가 선택된다. "예방" 요법은 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉘어질 수 있다. 1차 예방은 임상 질환 상태를 아직 보인 바 없는 환자에서의 치료로서 정의되고, 반면에 2차 예방은 동일 또는 유사한 임상 질환 상태의 제2 발생을 예방하는 것으로서 정의된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0229] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적 실시양태임이 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0230] III. 화학
- [0231] 본 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많

은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 매우 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0232] 용어 "입체이성질체"는 공간 내 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는, 서로의 거울상이고 중첩가능하지 않은 분자 종의 한 쌍을 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2종의 거울상이성질체 종으로 구성된 조성물을 지칭하며, 여기서 조성물은 광학 활성이 없다.

[0233] 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들)의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기재어 "R" 및 "S"는 코어 분자에 대한 원자 배위(들)를 나타내기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌 (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))에 정의된 바와 같이 사용되도록 의도된다.

[0234] 용어 "키랄"은 분자가 그의 거울상과 중첩될 수 없게 하는 분자의 구조적 특성을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자, 또는 키랄 분자들의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬" 또는 "C<sub>1-10</sub> 알킬" (또는 알킬렌)은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, 및 C<sub>10</sub> 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 추가로, 예를 들어 "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "C<sub>0</sub> 알킬" 또는 "C<sub>0</sub> 알킬렌"이 사용되는 경우, 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

[0236] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇠를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알케닐" 또는 "C<sub>2-6</sub> 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0237] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇠를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알키닐" 또는 "C<sub>2-6</sub> 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함하도록 의도된다.

[0238] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로

폭시 (예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), 및 t-부폭시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0239] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로젠으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된 "플루오로알킬"을 또한 포함한다.

[0240] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 할로알콕시" 또는 "C<sub>1-6</sub> 할로알콕시"는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 할로알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[0241] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C<sub>3</sub> 내지 C<sub>7</sub> 시클로알킬" 또는 "C<sub>3-7</sub> 시클로알킬"은 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, 및 C<sub>7</sub> 시클로알킬 기를 포함하도록 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.

[0242] 본원에 사용된 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리스클릭 탄화수소 고리를 의미하도록 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트라린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하도록 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리스클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하도록 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[0244] "아릴" 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 지칭하며, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 및 페난트라닐을 포함한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. "C<sub>6</sub> 또는 C<sub>10</sub> 아릴" 또는 "C<sub>6-10</sub> 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", "C<sub>6</sub> 또는 C<sub>10</sub> 아릴" 또는 "C<sub>6-10</sub> 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나 또는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>,



$S(=O)CH_3$ ,  $S(=O)_2CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CO_2H$ , 및  $CO_2CH_3$ 으로 치환될 수 있다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH,  $OCH_3$ , Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)H$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $C(=O)CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $S(=O)CH_3$ ,  $S(=O)_2CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CO_2H$ , 및  $CO_2CH_3$ 으로 임의로 치환될 수 있다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 기"는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 상기 정의된 헤테로시클릭 고리 중 임의의 것은 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N  $\rightarrow$  O 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4 급화될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하도록 의도된다.

[0247] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 포함된다.

[0248] 5- 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 및 피라졸로피리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0249] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는, 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또

한 포함된다.

- [0250] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하도록 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는, 각각 제2 고리에 융합된 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이며, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에, 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.
- [0251] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다.
- [0252] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0253] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원 예컨대 황, 산소, 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N $\rightarrow$ O 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0254] 가교된 고리는 헤테로사이클의 정의에 또한 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N, 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0255] 용어 "반대이온"은 음으로 하전된 중 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트, 및 술페이트를 나타내는데 사용된다.
- [0256] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용되는 경우에, 이것은 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나타낸다.
- [0257] 본원에 지칭된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 것을 의미하며, 단 정상 원자가 유지되고, 치환이 안정한 화합물을 생성한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급된 경우에, 카르보닐 기 또는 이중 결합이 고리의 일부 (즉, 내부)인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.
- [0258] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N $\rightarrow$ O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.
- [0259] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와는 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-3개의 R 기로 치환되는 것으로 제시되는 경우에 상기 기는 3개 이하의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로



부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0260] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결시키는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합시키는 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만, 허용가능하다.

[0261] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0262] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술팜닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술포산, 메탄술포산, 에탄 디술포산, 옥살산 및 이세티온산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0263] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 2종의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0264] 추가로, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해 하기를 참조한다:

[0265] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0266] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

[0267] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0268] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 및

[0269] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

[0270] 카르복시기를 함유하는 화합물은 신체 내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물을 그 자체로 생성시킴으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되며, 이는 가수분해가 다수의 경우에서 원칙적으로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 발생하는 이들 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C<sub>1-6</sub> 알카노일옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

- [0271] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA 및 Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)]에 기재되어 있다.
- [0272] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 중수소는 그의 핵 내에 1개의 양성자 및 1개의 중성자를 가지며, 통상의 수소의 질량의 2배를 갖는다. 중수소는 기호 예컨대 "<sup>2</sup>H" 또는 "D"에 의해 나타낼 수 있다. 그 자체로 또는 화합물 또는 기를 수식하여 사용된 본원의 용어 "중수소화"는, 탄소(들)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자(들)의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다. 탄소의 동위원소는 <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 포함한다.
- [0273] 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 그렇지 않으면 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.
- [0274] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물이 N-할로, S(O)<sub>2</sub>H, 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- [0275] 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 단리될 수 있을 것이다. 용매화물에서 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-순차적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0276] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 분위기, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "sat" 또는 "saturated"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광 분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "<sup>1</sup>H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Me                              | 메틸   |
| Et                              | 에틸   |
| Pr                              | 프로필  |
| <i>i</i> -Pr                    | 이소프로필                                      |
| Bu                              | 부틸   |
| <i>i</i> -Bu                    | 이소부틸                                       |
| <i>t</i> -Bu                    | <i>tert</i> -부틸                            |
| Ph                              | 페닐   |
| Bn                              | 벤질   |
| Boc                             | <i>tert</i> -부틸옥시카르보닐                      |
| AcOH 또는 HOAc                    | 아세트산                                       |
| BOP 시약                          | 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄<br>헥사플루오로포스페이트 |
| CBz                             | 카르보벤질옥시                                    |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 디클로로메탄                                     |
| CH <sub>3</sub> CN 또는 ACN       | 아세토니트릴                                     |
| CDCl <sub>3</sub>               | 듀테로-클로로포름                                  |
| CHCl <sub>3</sub>               | 클로로포름                                      |
| DCM                             | 디클로로메탄                                     |

[0277]

|                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| DEA                            | 디에틸아민         |
| DIC 또는 DIPCDI                  | 디이소프로필카르보디이미드 |
| DIEA, DIPEA 또는<br>휘니그 염기       | 디이소프로필에틸아민    |
| DMAP                           | 4-디메틸아미노피리딘   |
| DME                            | 1,2-디메톡시에탄    |
| DMF                            | 디메틸 포름아미드     |
| DMSO                           | 디메틸 술폰시드      |
| cDNA                           | 상보적 DNA       |
| EDTA                           | 에틸렌디아민테트라아세트산 |
| Et <sub>3</sub> N 또는 TEA       | 트리에틸아민        |
| EtOAc                          | 에틸 아세테이트      |
| Et <sub>2</sub> O              | 디에틸 에테르       |
| EtOH                           | 에탄올           |
| HCl                            | 염산            |
| Hex                            | 헥산            |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 탄산칼륨          |
| KOAc                           | 아세트산칼륨        |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | 인산칼륨          |
| LAH                            | 수소화알루미늄리튬     |
| LG                             | 이탈기           |
| MeOH                           | 메탄올           |
| MgSO <sub>4</sub>              | 황산마그네슘        |
| MsOH 또는 MSA                    | 메틸술폰산         |
| NaOAc                          | 아세트산나트륨       |
| NaCl                           | 염화나트륨         |
| NaH                            | 수소화나트륨        |
| NaHCO <sub>3</sub>             | 중탄산나트륨        |

[0278]

|                                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 탄산나트륨                   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 황산나트륨                   |
| NH <sub>4</sub> Cl              | 염화암모늄                   |
| OTf                             | 트리플레이트 또는 트리플루오로메탄술포네이트 |
| Pd/C                            | 탄소 상 팔라듐                |
| PG                              | 보호기                     |
| i-PrOH 또는 IPA                   | 이소프로판올                  |
| rt                              | 실온                      |
| RT 또는 t <sub>R</sub>            | 체류 시간                   |
| SiO <sub>2</sub>                | 실리카 산화물                 |
| TEA                             | 트리에틸아민                  |
| TFA                             | 트리플루오로아세트산              |
| THF                             | 테트라히드로푸란                |
| T3P®                            | 프로판 포스폰산 무수물            |

[0279]

[0280]

#### IV. 생물학

[0281]

#### 시험관내 검정

[0282]

ROCK 억제제로서 본 발명의 화합물의 유효성은 20 mM HEPES, pH 7.5, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.015% Brij-35, 4 mM DTT, 5 μM ATP 및 1.5 μM 펩티드 기질 (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (서열식별번호: 1)을 함유하는 30 μL 검정에서 결정할 수 있다. 화합물을 DMSO에 용해시켜 DMSO의 최종 농도가 < 2%되도록 하고, 반응을 Rho 키나제 변이체로 개시하였다. 인큐베이션 후에, EDTA의 첨가에 의해 반응을 종료시키고, 인산화 및 비-인산화된 펩티드를 랩칩 (LABCHIP)® 3000 판독기 (캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences))를 사용하여 분리하였다. 대조군은 화합물을 함유하지 않는 검정으로 이루어졌고, 배경은 효소 및 기질은 함유하지만 키나제 활성을 억제하기 위해 반응의 시작시부터 EDTA를 갖는 검정으로 이루어졌다. 화합물을 용량-반응 포맷으로 시험하였고, 키나제 활성의 억제를 화합물의 각각의 농도에서 계산하였다. 억제 데이터를 곡선-피팅 프로그램을 사용하여 피팅시켜 IC<sub>50</sub>; 즉, 키나제 활성의 50%를 억제하는데 필요한 화합물의 농도를 결정하였다.

[0283]

#### V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[0284]

본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 모든 사용되는 투여 형태는 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0285]

용어 "제약 조성물"은 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼폭제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이는 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 속성; 작용제-함유 조성물이 투여될 환자; 조성물의 의도되는 투여 경로; 및 표적화된 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에도 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

- [0286] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태, 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 장애를 방지하거나, 그에 대항하거나 또는 그의 진행을 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.
- [0287] 일반적 지침에 따라, 제시된 효능을 위해 사용되는 경우의 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 1일에 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 mg/kg/일의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 투여량은 일정 속도 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0288] 본 발명의 화합물은 또한 비경구 투여에 의해 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내로 또는 피하로) 투여될 수 있다. 정맥내 또는 동맥내 투여되는 경우에 용량은 연속적으로 또는 간헐적으로 주어질 수 있다. 게다가, 제제는 활성 제약 성분의 점차적인 방출을 보장하는 근육내 및 피하 전달용으로 개발될 수 있다.
- [0289] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우에, 투여량 투여는, 물론, 투여요법 전반에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.
- [0290] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제, 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.
- [0291] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성, 제약상 허용되는, 불활성 담체 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 비-독성, 제약상 허용되는 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.
- [0292] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0293] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.
- [0294] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0295] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제품으로서 제조하여, 기간에 걸쳐 의학의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.



- [0296] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 수용을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0297] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여를 위한 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충제 물질을 함유한다. 단독의 또는 조합된 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산은 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구용 용액은 보존제, 예컨대 염화벤즈알코늄, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- [0298] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.
- [0299] 본 발명의 화합물은 또한 ROCK의 억제제를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준물 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 ROCK를 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조 화합물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.
- [0300] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치된 제약 조성물 (여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및, (c) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애의 치료에 사용될 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 언급한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 언급한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기의 내부에 위치되고, 성분 (c)는 제2 용기의 내부 또는 외부에 위치된다. 제1 및 제2 용기 내에 위치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.
- [0301] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크립 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0302] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.
- [0303] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인받았음의 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.
- [0304] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다. 하기 실시예는 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화

되었다.

[0305] VI. 반응식을 포함한 일반적 합성

[0306] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 방법에 의해 합성될 수 있다 (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식이 하기 기재된다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 다양한 단계는 대안적 순서로 수행될 수 있다.

[0307] 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물의 예가 이후 기재된 중간체 및 실시예 섹션에 주어지고 있다. 호모키랄 예의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리예 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 변환의 부분입체선택성을 제어하는 기능을 하는 키랄 보조 관능기의 라세미 중간체 내로의 혼입을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이는 키랄 보조기의 절단 시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공한다.

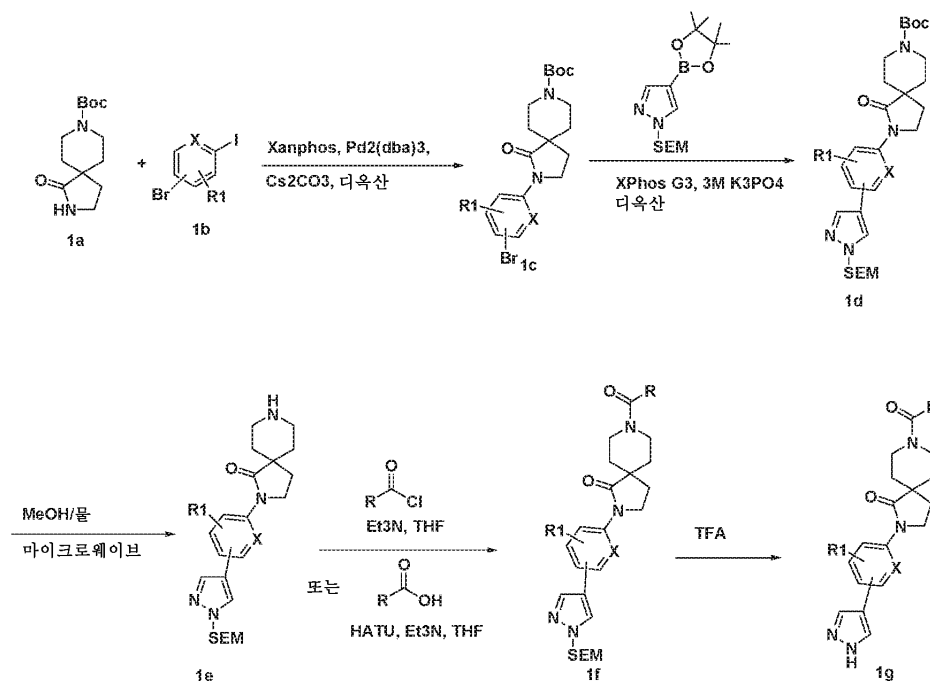
[0308] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 많은 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 그의 변경예 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다.

[0309] 또한, 이러한 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에 대한 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 그리니 (Greene) 등이다 (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).

[0310] 본 발명의 대표적인 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 화합물 1g는 반응식 1에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. tert-부틸 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 1a로부터 출발하여, Xanphos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 1b와 커플링하여 1c를 수득한다. XPhos 제3 세대 촉매를 사용하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸과의 스즈키 커플링하여 1d를 수득한다. 이어서, 보호용 Boc 기는 선택적으로 제거한 다음, 아세틸 클로라이드 또는 카르복실산과 커플링하여 1f를 수득한다. 이어서, 보호용 SEM 기는 제거하여 1g를 수득한다.



[0311] 반응식 1

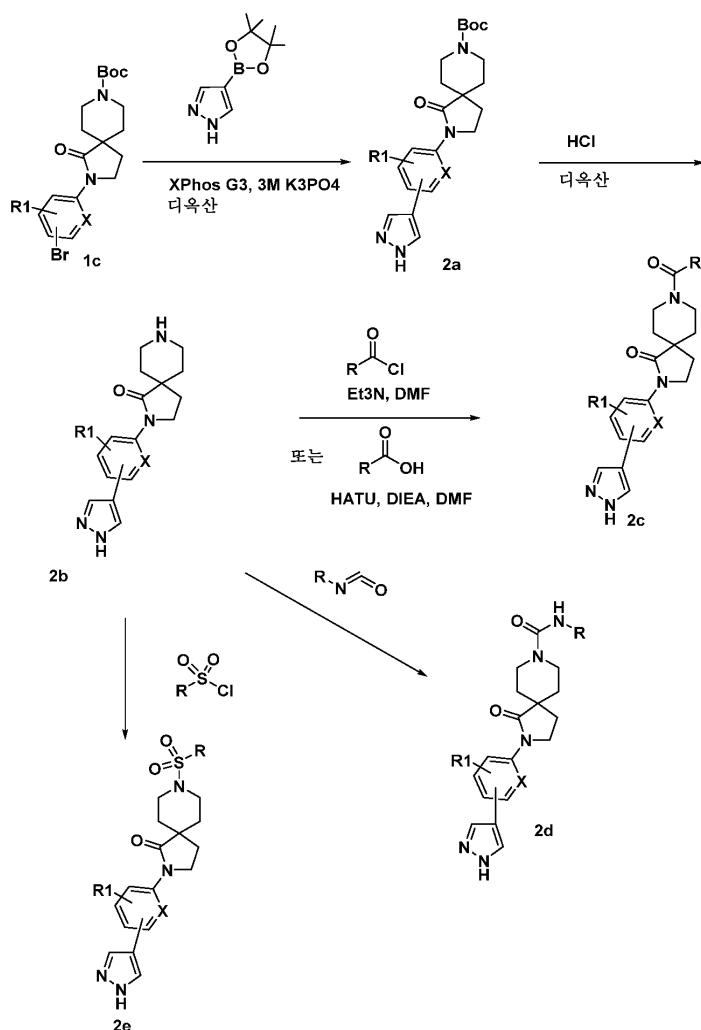


[0312]

[0313]

본 발명의 대표적인 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 화합물 2c, 2d 및 2e는 또한 반응식 2에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있고, 스즈키 커플링 커플링 반응은 먼저 수행하였다. 반응식 1에 나타낸 1c로부터 출발하여, XPhos 제3 세대 촉매를 사용하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과의 스즈키 커플링은 2a를 수득하고, 그 후 보호용 Boc 기는 제거하여 2b를 수득한다. 이어서, 2b는 아세틸 클로라이드 또는 카르복실산과 커플링하여 아마이드 2c를 수득하거나, 또는 이소시아나이드와 반응하여 우레아 2d를 수득하거나, 또는 술폰닐 클로라이드와 커플링하여 술폰아מיד 2e를 수득한다.

[0314] 반응식 2

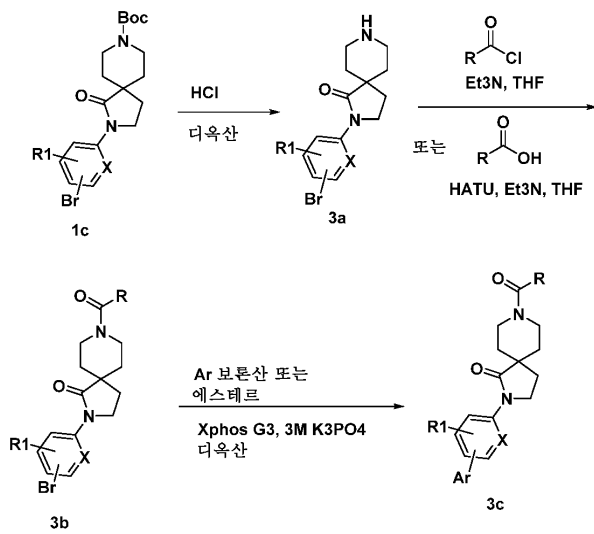


[0315]

[0316]

본 발명의 대표적인 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 화합물 3c는 또한 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있고, 현지 아릴 기의 스즈키 커플링은 합성의 최종 단계에서 수행하였다. 1c의 Boc 기를 탈보호하여 3a를 수득하고, 이는 아세틸 클로라이드 또는 카르복실산과 커플링하여 3b를 수득할 수 있다. 3b와 아릴 보론산 또는 보론산 에스테르를 스즈키 커플링하여 3c를 수득한다.

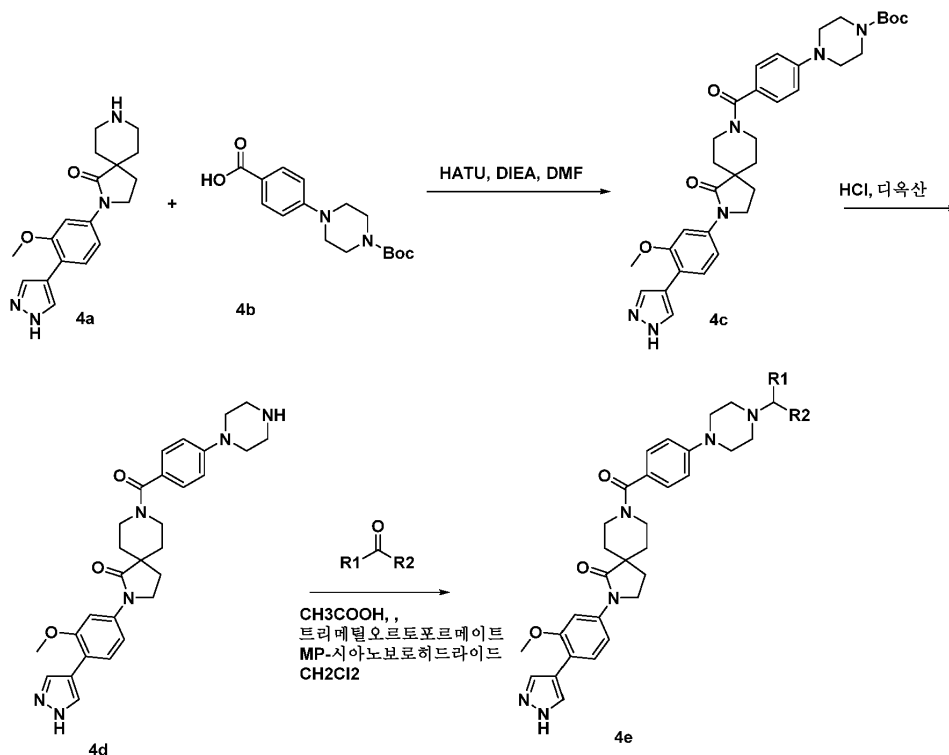
[0317] 반응식 3



[0318]

[0319] 본 발명의 대표적인 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 화합물 4e는 반응식 4에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다. 4a와 4b를 커플링한 다음, Boc 기를 탈보호하여 4d를 수득한다. 이어서, 4e는 알데히드 및 케톤에 의해 4d를 환원성-아미노화를 통해 합성할 수 있다.

[0320] 반응식 4

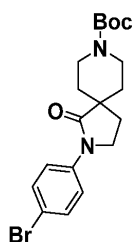


[0321]

[0322] 정제 방법 A:

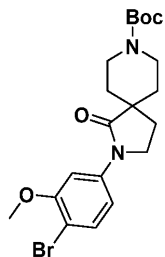
[0323] 조 물질을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켰다.

- [0324] 정제 방법 B:
- [0325] 조 물질을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-100% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켰다.
- [0326] 정제 방법 C:
- [0327] 조 물질을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 0-20% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 분리를 통해 건조시켰다.
- [0328] 분석 체류 시간 방법 1: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0329] 분석 체류 시간 방법 2: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0330] 중간체 1: tert-부틸 2-(4-브로모페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



- [0331]
- [0332] 밀봉가능한 반응 튜브에 1-브로모-4-아이오도벤젠 (1112 mg, 3.93 mmol), tert-부틸 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (500 mg, 1.966 mmol), 탄산세슘 (1281 mg, 3.93 mmol) 및 디옥산 (3932  $\mu$ l)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하였다. 이어서, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (171 mg, 0.295 mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (90 mg, 0.098 mmol)을 첨가하고, 질소 기체를 반응을 통해 1분 동안 버블링하였다. 반응물을 밀봉하고, 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(4-브로모페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (740 mg, 1.663 mmol, 85% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.
- [0333] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.80 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.98 (br. s., 2H), 2.09 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.62 (td, J=12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).
- [0334] <sup>13</sup>C NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177.4, 154.4, 139.4, 131.9, 121.8, 116.3, 79.2, 44.9, 44.7, 32.1, 28.6, 28.0
- [0335] MS (ESI) m/z: 411.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0336] 중간체 2: tert-부틸 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



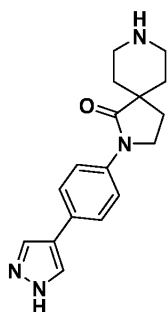
[0337]

[0338] 밀봉가능한 반응 튜브에 1-브로모-4-아이오도-2-메톡시벤젠 (2461 mg, 7.86 mmol), tert-부틸 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1000 mg, 3.93 mmol), 탄산세슘 (2562 mg, 7.86 mmol) 및 디옥산 (7864  $\mu$ l)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하였다. 이어서, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (341 mg, 0.590 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (180 mg, 0.197 mmol)을 첨가하고, 질소를 반응을 통해 1분 동안 버블링하였다. 반응물을 밀봉하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 30ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.6 g, 3.64 mmol, 93% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0339]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=8.8$ , 2.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 7H), 3.10 - 2.84 (m, 2H), 2.10 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.62 (dd,  $J=12.0$ , 4.0 Hz, 2H), 1.51 (d,  $J=13.5$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

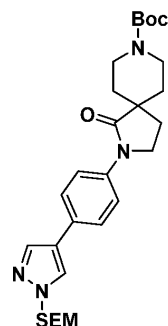
[0340] MS (ESI)  $m/z$ : 439.0, 441.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0341] 중간체 3: 2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, TFA의 제조



[0342]

[0343] 3A. tert-부틸 1-옥소-2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



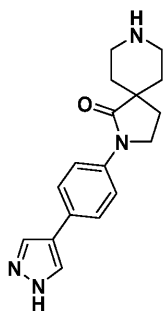
[0344]

[0345] 마이크로웨이브 바이알에 중간체 1 (1000 mg, 2.443 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (951 mg, 2.93 mmol), 3M 인산삼칼륨 (2.443 mL, 7.33 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-

1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (103 mg, 0.122 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (30 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (15 ml) 및 염수 (15 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 1-옥소-2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (760 mg, 1.443 mmol, 59.1% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0346] MS (ESI) m/z: 527.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[0347] 3B. 2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, TFA의 제조



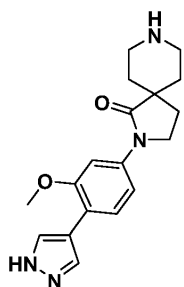
[0348]

[0349] 둥근 바닥 플라스크에 중간체 3A (20 mg, 0.038 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, TFA (10 mg, 0.024 mmol, 62.9% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0350] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.99 (br. s., 2H), 7.64 (s, 4H), 3.94 (q, J=6.2 Hz, 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);

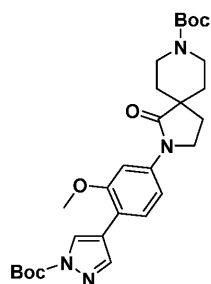
[0351] MS (ESI) m/z: 297.1 (M+H)<sup>+</sup>. ROCK2 IC<sub>50</sub>=1010nM

[0352] 중간체 4: 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl의 제조



[0353]

[0354] 4A. tert-부틸 2-(4-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-4-일)-3-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



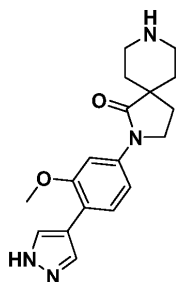
[0355]

[0356] 둥근 병 플라스크에 중간체 2 (1.8 g, 4.10 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (1.808 g, 6.15 mmol), 3M 인산 삼칼륨 (4.10 mL, 12.29 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (0.226 g, 0.287 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징한 다음, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(4-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-4-일)-3-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.98 g, 3.76 mmol, 92% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0357] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 3.10 - 2.88 (m, 2H), 2.11 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.51 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H);

[0358] MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0359] 4B. 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl의 제조

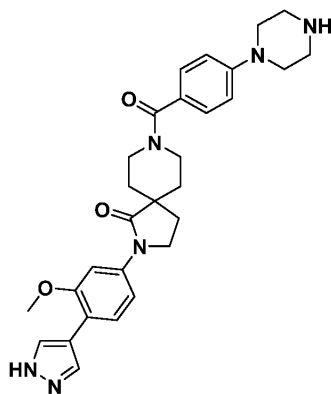


[0360]

[0361] 둥근 바닥 플라스크에 중간체 4A (1.98 g, 3.76 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 디옥산 중 4N HCl (2.285 mL, 75 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl (1.5 g, 3.76 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

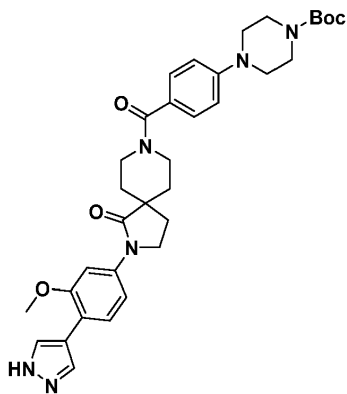
[0362] MS (ESI) m/z: 327.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0363] 중간체 5: 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl의 제조



[0364]

[0365] 5A. tert-부틸 4-(4-(2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.



[0366]

[0367]

1-드램 바이알에 4-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)벤조산 (345 mg, 1.127 mmol), THF (5 mL), HATU (514 mg, 1.352 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.785 mL, 5.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 중간체 4 (450 mg, 1.127 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 계속하였다. 반응물을 EtOAc (20 ml)와 물 (15 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (15 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배에 이어서 0-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-(4-(2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.813 mmol, 72.2% 수율)를 담베이지색 고체로서 수득하였다.

[0368]

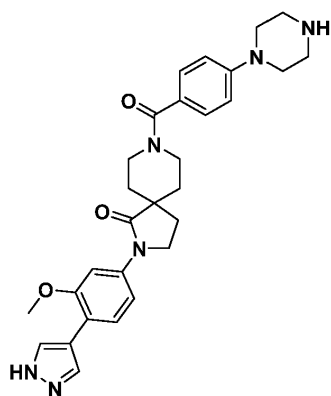
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 5H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.22 - 3.19 (m, 4H), 2.15 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H);

[0369]

MS (ESI) m/z: 615.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0370]

5B. 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl의 제조



[0371]

[0372]

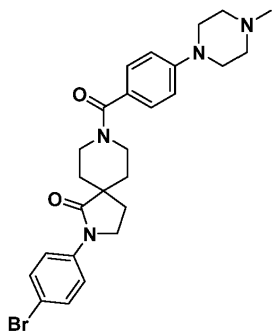
둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 중간체 5A (380 mg, 0.618 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 4N HCl (0.019 mL, 0.618 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl (350 mg, 0.596 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0373]

MS (ESI) m/z: 515.0 (M+H)<sup>+</sup>.

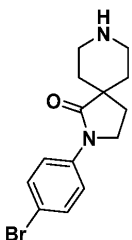


[0374] 중간체 6: 2-(4-브로모페닐)-8-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조.



[0375]

[0376] 6A. 2-(4-브로모페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl의 제조.

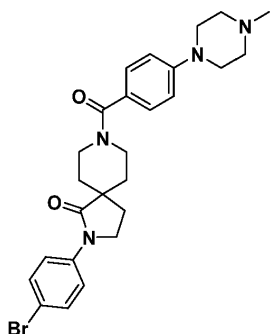


[0377]

[0378] 둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 중간체 1 (630 mg, 1.539 mmol), 디옥산 (5 ml) 및 4N HCl (7696  $\mu$ l, 30.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(4-브로모페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl (530 mg, 1.533 mmol, 100% 수율)을 담색 고체로서 수득하였다.

[0379] MS (ESI) m/z: 308.8, 310.8 (M+H)<sup>+</sup>.

[0380] 6B. 2-(4-브로모페닐)-8-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조.



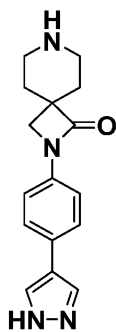
[0381]

[0382] 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (147 mg, 0.665 mmol), THF (10 mL), HATU (304 mg, 0.798 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.464 mL, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 6A (230 mg, 0.665 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 이스코 시스템 (0-15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 구배)을 사용하여 정제하여 2-(4-브로모페닐)-8-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (305 mg, 0.596 mmol, 90% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0383] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.17 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (t, J=6.9 Hz, 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=6.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (d, J=12.7 Hz, 2H);

[0384] MS (ESI) m/z: 511.0, 513.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0385] 중간체 7: 2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온, 2 HCl의 제조

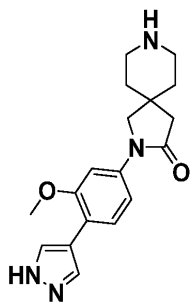


[0386]

[0387] 2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온, 2 HCl (20 mg, 0.056)을 tert-부틸 1-옥소-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (150mg, 0.624 mmol)를 사용하여 중간체 3에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다;

[0388] MS (ESI) m/z: 283.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0389] 중간체 8: 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온, 2 HCl의 제조

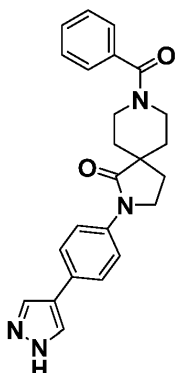


[0390]

[0391] 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온, 2 HCl (70 mg, 0.167 mmol)을 tert-부틸 3-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (150mg, 0.59 mmol)를 사용하여 중간체 4에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

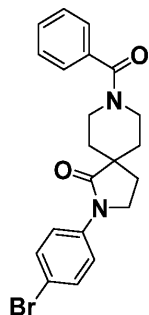
[0392] MS (ESI) m/z: 327.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0393] 실시예 1: 8-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0394]

[0395] 1A: 8-벤조일-2-(4-브로모페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



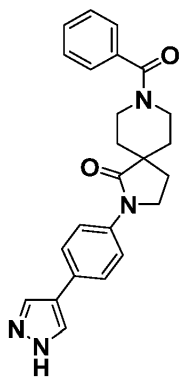
[0396]

[0397] 둥근 바닥 플라스크에 중간체 3 (38 mg, 0.110 mmol), THF (2 mL), 휘니그 염기 (0.115 mL, 0.660 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (23.18 mg, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (30 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 8-벤조일-2-(4-브로모페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (45 mg, 0.109 mmol, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0398] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 - 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);

[0399] MS (ESI) m/z: 412.9, 414.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0400] 1B: 8-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0401]

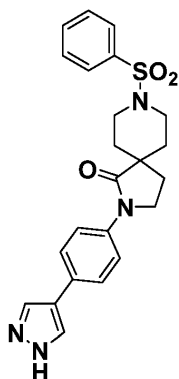
[0402] 마이크로웨이브 바이알에 1A (45 mg, 0.109 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (42.3 mg, 0.218 mmol), 인산삼칼륨 (0.145 mL, 0.436 mmol), 디옥산 (2 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (9.22 mg, 10.89 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120℃에서 35분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)와 물 (5 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (6.6 mg, 0.016mmol, 14.8% 수율)을 수득하였다.

[0403] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (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);

[0404] MS (ESI) m/z: 400.8 (M+H)<sup>+</sup>;

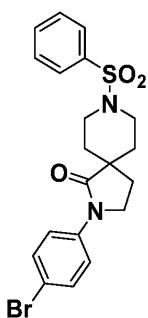
[0405] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.3(방법 1); ROCK 2 IC<sub>50</sub>=326nM.

[0406] 실시예 2: 8-(벤젠술포닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0407]

[0408] 2A: 2-(4-브로모페닐)-8-(페닐술포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

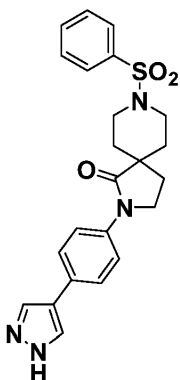


[0409]

[0410] 둥근 바닥 플라스크에 중간체 3 (38 mg, 0.110 mmol), THF (2 mL), 휘니그 염기 (0.115 mL, 0.660 mmol) 및 벤젠술포닐 클로라이드 (29.1 mg, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (30 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 2-(4-브로모페닐)-8-(페닐술포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (38 mg, 0.085 mmol, 77% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0411] MS (ESI) m/z: 448.9, 450.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0412] 2B: 8-(벤젠술포닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0413]

[0414] 마이크로웨이브 바이알에 2A (37 mg, 0.082 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (32.0 mg, 0.165 mmol), 3M 인산삼칼륨 (0.110 mL, 0.329 mmol), 디옥산 (2 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (6.97 mg, 8.23 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120°C에서 35분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)와 물 (5 mL) 사이에 분배하였다.

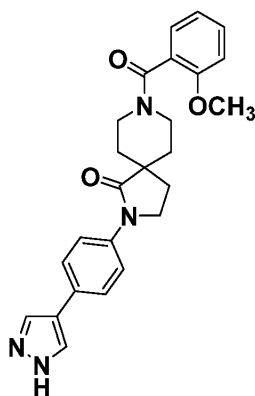
유기 층을 분리하고, 염수 (5 ml)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-(벤젠술포닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (6.8 mg, 0.015 mmol, 18.8% 수율)을 수득하였다.

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.51 (br d,  $J=12.1$  Hz, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.86 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H);

[0416] MS (ESI)  $m/z$ : 437.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

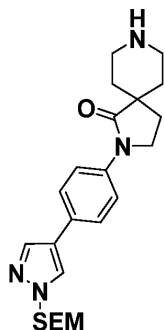
[0417] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.51 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =330nM.

[0418] 실시예 3: 8-(2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조.



[0419]

[0420] 3A: 2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

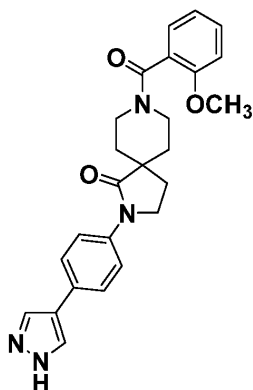


[0421]

[0422] 마이크로웨이브 바이알에 중간체 3A (595 mg, 1.130 mmol), MeOH (8 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (45 mL)를 첨가하였다. 반응물을 150°C에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (3x 20 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc를  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (295 mg, 0.691 mmol, 61.2% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0423] (ESI)  $m/z$ : 427.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0424] 3B: 8-(2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조.



[0425]

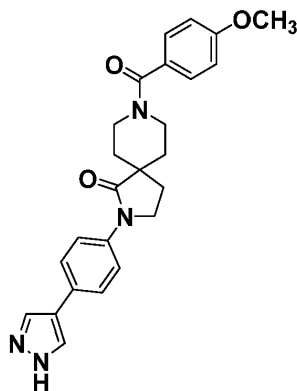
[0426] 둥근 바닥 플라스크에 3A (25 mg, 0.059 mmol), THF (1 mL), 2-메톡시벤조일 클로라이드 (11.00 mg, 0.064 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.012 mL, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가한 다음, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-(2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (11.6 mg, 0.026 mmol, 45.1% 수율)을 수득하였다.

[0427] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=8.8 Hz, 1H), 3.21 - 2.99 (m, 2H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.39 (m, 4H);

[0428] MS (ESI) m/z: 431.3 (M+H)<sup>+</sup>;

[0429] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.43 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=160nM

[0430] 실시예 4: 8-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0431]

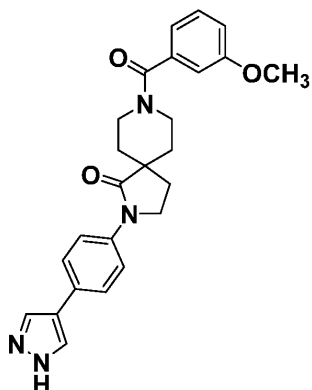
[0432] 8-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (12.2 mg, 0.027mmol, 46.9% 수율)을 4-메톡시벤조일 클로라이드 (11.00 mg, 0.064 mmol)를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0433] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 - 7.82 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 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);

[0434] MS (ESI) m/z: 431.3 (M+H)<sup>+</sup>;

[0435] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.32 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=21nM.

[0436] 실시예 5: 8-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0437]

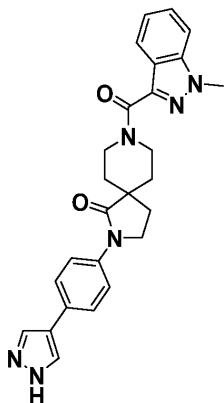
[0438] 8-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (9.6 mg, 0.021mmol, 36.5% 수율)을 3-메톡시벤조일 클로라이드 (11.00 mg, 0.064 mmol)를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0439]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 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);

[0440] MS (ESI) m/z: 431.3 (M+H) $^+$ ;

[0441] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.49 (방법 1); ROCK2 IC $_{50}$ =85nM.

[0442] 실시예 6: 8-(1-메틸-1H-인다졸-3-카르보닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0443]

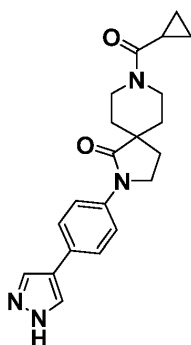
[0444] 둥근 바닥 플라스크에 3A (25 mg, 0.059 mmol), THF (1 mL), 1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실산 (10.32 mg, 0.059 mmol), HATU (26.7 mg, 0.070 mmol) 및 Et $_3$ N (0.012 mL, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (20 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO $_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물에 CH $_2$ Cl $_2$  (0.5 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-(1-메틸-1H-인다졸-3-카르보닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (10.2 mg, 0.022 mmol, 37.5% 수율)을 수득하였다.

[0445]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (br. s., 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.74 - 7.57 (m, 5H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.4 Hz, 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=5.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 1H);

[0446] MS (ESI) m/z: 455.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0447] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.34 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=143nM.

[0448] 실시예 7: 8-시클로프로판카르보닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0449]

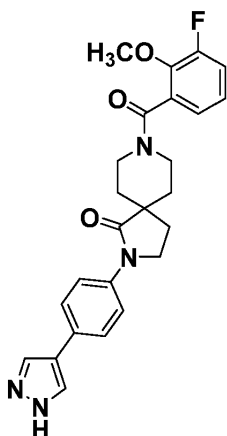
[0450] 8-시클로프로판카르보닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (9.9 mg, 0.027 mmol, 45.4% 수율)을 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (6.13 mg, 0.059 mmol)를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0451] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.72 - 7.54 (m, 4H), 4.21 (br. s., 2H), 3.84 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.33 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.14 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.00 (t, J=6.1 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.63 - 1.44 (m, 3H), 0.72 (br. s., 4H);

[0452] MS (ESI) m/z: 365.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[0453] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.11 방법 1; ROCK2 IC<sub>50</sub>=875nM.

[0454] 실시예 8: 8-(3-플루오로-2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0455]

[0456] 8-(3-플루오로-2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (7.6 mg, 0.017 mmol, 47.2% 수율)을 3-플루오로-2-메톡시벤조산 (5.98 mg, 0.035 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

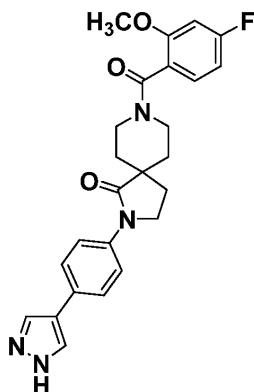
[0457] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.76 - 7.54 (m, 4H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.12 - 6.96 (m, 1H), 4.37 (br. s., 1H), 3.99 - 3.71 (m, 5H), 3.42 (s, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 3H), 1.48 (d, J=12.5 Hz, 1H);

[0458] MS (ESI) m/z: 449.3 (M+H)<sup>+</sup>;

[0459] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.48 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=112nM.



[0460] 실시예 9: 8-(4-플루오로-2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0461]

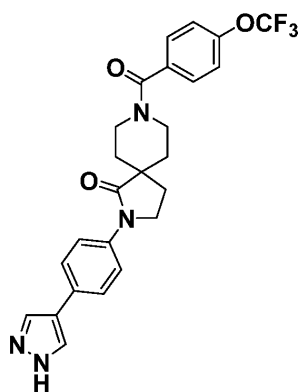
[0462] 8-(4-플루오로-2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (7.6 mg, 0.017 mmol, 28.3% 수율)을 4-플루오로-2-메톡시벤조산 (9.97 mg, 0.059 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0463]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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=11.0 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 4.33 (d, J=13.7 Hz, 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=12.8 Hz, 1H);

[0464] MS (ESI) m/z: 449.1 (M+H) $^+$ ;

[0465] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.47 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=241nM.

[0466] 실시예 10: 2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(트리플루오로메톡시)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0467]

[0468] 2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(트리플루오로메톡시)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (14.5 mg, 0.030 mmol, 36.1% 수율)을 4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (16.9 mg, 0.082 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

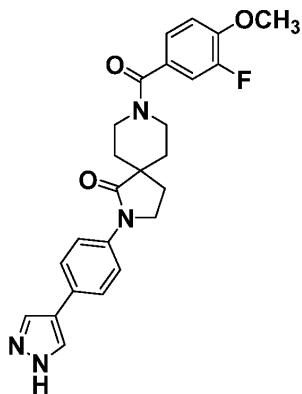
[0469]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.16 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 3.30 - 3.07 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 3H), 1.53 (br. s., 1H);

[0470] MS (ESI) m/z: 485.2 (M+H) $^+$ ;

[0471] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.74 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=95nM.

[0472] 실시예 11: 8-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

조



[0473]

[0474]

8-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (15.8 mg, 0.035 mmol, 58.9% 수율)을 3-플루오로-4-메톡시벤조산 (9.97 mg, 0.059 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0475]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.28 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 2H), 4.23 (q, J=5.2 Hz, 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);

[0476]

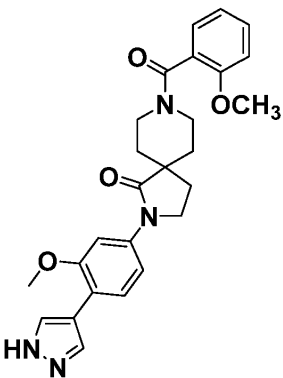
MS (ESI) m/z: 449.2 (M+H) $^+$ ;

[0477]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.53 (방법 1); ROCK2 EC<sub>50</sub>=16nM.

[0478]

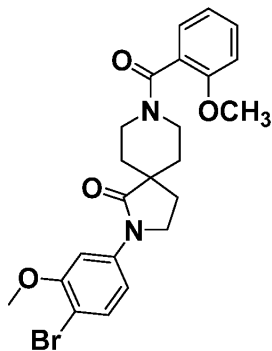
실시예 12: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0479]

[0480]

12A: 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0481]

[0482]

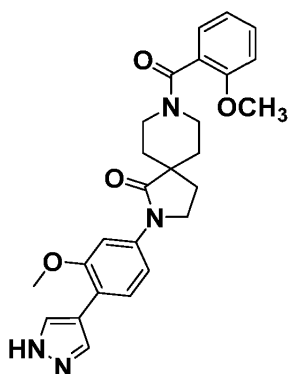
둥근 바닥 플라스크에 디옥산 (0.5 mL) 중 중간체 2 (50 mg, 0.114 mmol), 및 4N HCl (1.423 mL, 5.69 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 이어서, 반응물을 THF (1.5

mL) 및 Et<sub>3</sub>N (0.095 mL, 0.683 mmol) 중에 용해시키고, 2-메톡시벤조일 클로라이드 (23.30 mg, 0.137 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc (20 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (50 mg, 0.106 mmol, 93% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0483] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=17.6, 13.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J=5.0 Hz, 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=12.9 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H);

[0484] MS (ESI) m/z: 473.0, 475.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0485] 12B: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0486]

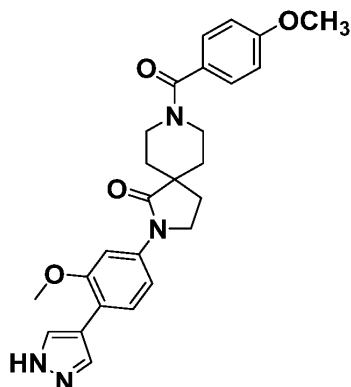
[0487] 마이크로웨이브 바이알에 2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (60 mg, 0.127 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (73.8 mg, 0.380 mmol), 인산삼칼륨 (0.169 mL, 0.507 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (10.73 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (21.6 mg, 0.046 mmol, 36.3% 수율)을 수득하였다.

[0488] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (d, J=9.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 3H), 7.01 (q, J=7.6 Hz, 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=12.5 Hz, 1H);

[0489] MS (ESI) m/z: 461.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0490] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.5 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=54nM.

[0491] 실시예 13: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0492]

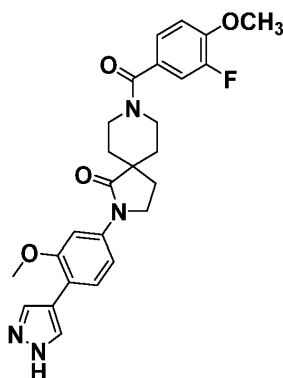
[0493] 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (19.6 mg, 0.042 mmol, 43.9% 수율)을 4-메톡시벤조일 클로라이드 (23.3mg, 0.137 mmol)를 사용하여 실시예 10에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0494]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br. s., 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (br. s., 1H), 3.17 (s, 2H), 2.53 (d, J=19.2 Hz, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.72 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 2H);

[0495] MS (ESI) m/z: 461.0 (M+H) $^+$ .

[0496] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.52 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=8nM.

[0497] 실시예 14: 8-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0498]

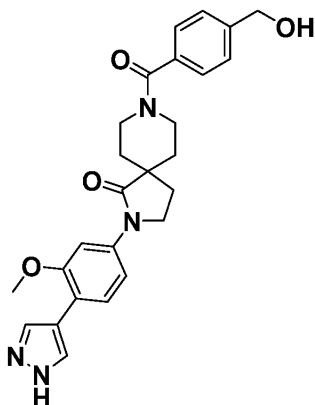
[0499] 둥근 바닥 플라스크에 3-플루오로-4-메톡시벤조산 (8.52 mg, 0.050 mmol), THF (1 mL), HATU (22.85 mg, 0.060 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.035 mL, 0.250 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 중간체 4 (20 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 반응. 반응을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 EtOAc (20 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (4.1 mg, 0.0081 mmol, 16.1% 수율)을 수득하였다.

[0500]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 2H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 8H), 3.42 (br. s., 2H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.75 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.59 (br. s., 2H);

[0501] MS (ESI) m/z: 479.1 (M+H) $^+$ ;

[0502] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.53 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=8nM.

[0503] 실시예 15: 8-[4-(히드록시메틸)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0504]

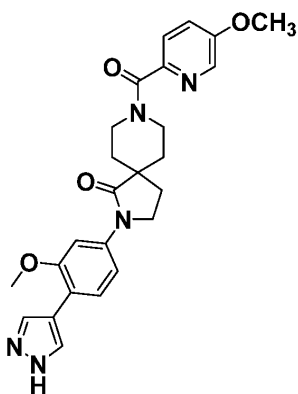
[0505] 8-[4-(히드록시메틸)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (12.4 mg, 0.026 mmol, 52.7% 수율)을 4-(히드록시메틸)벤조산 (7.62 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0506] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (br. s., 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 5H), 3.60 (br. s., 2H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 4H);

[0507] MS (ESI) m/z: 461.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[0508] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.22 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=53nM.

[0509] 실시예 16: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메톡시피리딘-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0510]

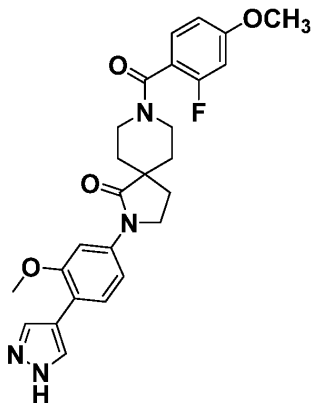
[0511] 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메톡시피리딘-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (15.8 mg, 0.034 mmol, 67% 수율)을 5-메톡시피롤리딘산 (7.67 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0512] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.51 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J=6.1 Hz, 9H), 3.36 - 3.22 (m, 1H), 3.13 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=17.7, 6.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J=11.6 Hz, 1H);

[0513] MS (ESI) m/z: 461.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0514] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.41 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=13nM.

[0515] 실시예 17: 8-(2-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0516]

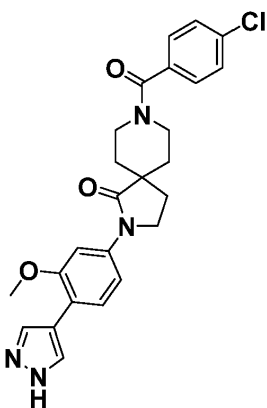
[0517] 8-(2-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (9.1 mg, 0.019 mmol, 37.2% 수율)을 2-플루오로-4-메톡시벤조산 (8.52 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0518] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 - 7.77 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 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, 7.2 Hz, 3H), 1.83 - 1.59 (m, 3H), 1.51 (d, J=11.9 Hz, 1H);

[0519] MS (ESI) m/z: 478.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0520] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.47 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=8nM.

[0521] 실시예 18: 8-(4-클로로벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0522]

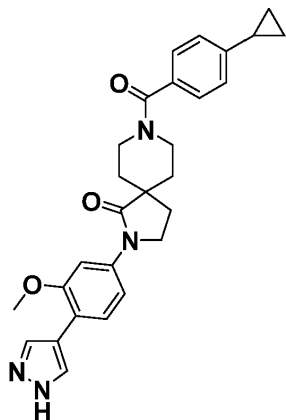
[0523] 8-(4-클로로벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (21.1 mg, 0.044 mmol, 88% 수율)을 4-클로로벤조산 (7.84 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0524] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 - 7.92 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 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);

[0525] MS (ESI) m/z: 464.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0526] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.7 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=62nM.

[0527] 실시예 19: 8-(4-시클로프로필벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0528]

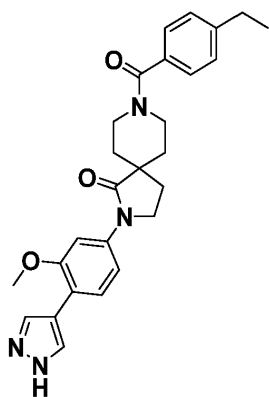
[0529] 8-(4-시클로프로필벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (11.2 mg, 0.023 mmol, 46.6% 수율)을 4-시클로프로필벤조산 (8.12 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0530] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (br. s., 2H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 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=6.6 Hz, 2H), 0.71 (d, J=5.1 Hz, 2H);

[0531] MS (ESI) m/z: 471.3 (M+H)<sup>+</sup>;

[0532] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.58 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=10nM

[0533] 실시예 20: 8-(4-에틸벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0534]

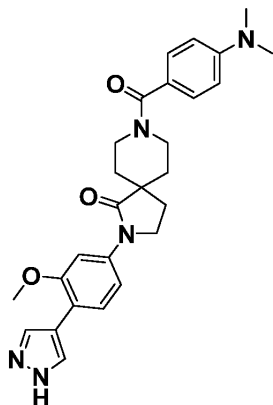
[0535] 8-(4-에틸벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (21.3 mg, 0.046 mmol, 91% 수율)을 4-에틸벤조산 (7.52 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0536] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (br. s., 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (q, J=7.9 Hz, 4H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.35 - 3.02 (m, 1H), 2.64 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.83 - 1.45 (m, 4H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H);

[0537] MS (ESI) m/z: 458.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0538] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.79 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=50nM

[0539] 실시예 21: 8-[4-(디메틸아미노)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0540]

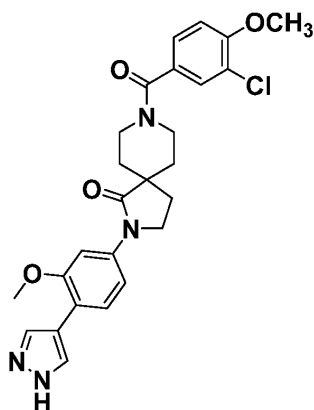
[0541] 8-[4-(디메틸아미노)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (18.4 mg, 0.038 mmol, 76% 수율)을 4-(디메틸아미노)벤조산 (8.27 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0542] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 - 7.79 (m, 2H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 4H), 3.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.17 (d, J=5.0 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 Hz, 2H);

[0543] MS (ESI) m/z: 474.4 (M+H)<sup>+</sup>;

[0544] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.43 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=16nM.

[0545] 실시예 22: 8-(3-클로로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0546]

[0547] 8-(3-클로로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (21.2 mg, 0.042 mmol, 84% 수율)을 3-클로로-4-메톡시벤조산 (9.35 mg, 0.050 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

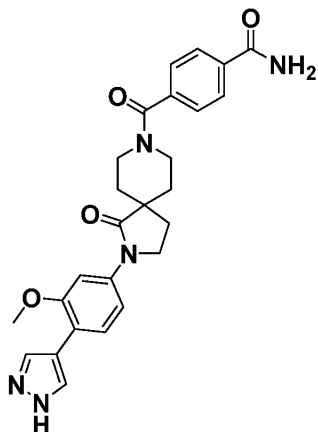
[0548] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 5H), 3.44 - 3.15 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.73 (br. s., 2H), 1.59 (br. s., 2H);



[0549] MS (ESI) m/z: 495.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[0550] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.45 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=6nM.

[0551] 실시예 23: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤즈아미드의 제조



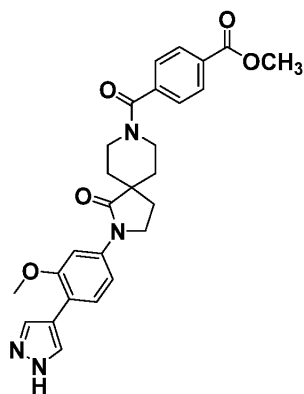
[0552]

[0553] 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤즈아미드 (10.5 mg, 0.022 mmol, 57.8% 수율)을 4-카르바모일벤조산 (6.20 mg, 0.038 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0554] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 - 7.87 (m, 5H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 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);

[0555] MS (ESI) m/z: 474.3 (M+H)<sup>+</sup>; ROCK2 IC<sub>50</sub>=36nM.

[0556] 실시예 24: 메틸 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤조에이트의 제조



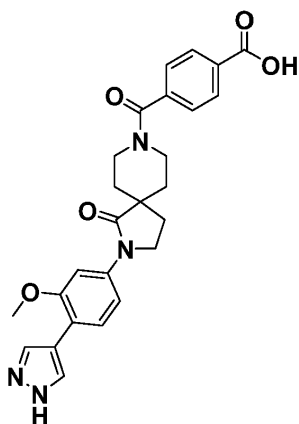
[0557]

[0558] 메틸 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤조에이트 (40 mg, 0.078 mmol)를 4-(메톡시카르보닐)벤조산 (22.56 mg, 0.125 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0559] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 2H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 8H), 3.42 (br. s., 2H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.75 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.59 (br. s., 2H);

[0560] MS (ESI) m/z: 479.1 (M+H)<sup>+</sup>; ROCK2 IC<sub>50</sub>=23nM.

[0561] 실시예 25: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤조산의 제조

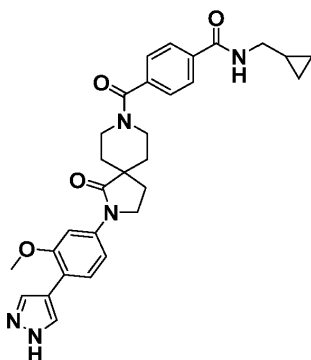


[0562]

[0563] 둥근 바닥 플라스크에 실시예 24 (55 mg, 0.113 mmol), THF (1 mL), 물 (0.1 mL) 및 LiOH (2.70 mg, 0.113 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 4-(2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐)벤조산, 리튬 염 (48 mg, 0.090 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0564] MS (ESI) m/z: 475.1 (M+H)<sup>+</sup>; ROCK2 IC<sub>50</sub>=1430nM

[0565] 실시예 26: N-(시클로프로필메틸)-4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤즈아미드의 제조



[0566]

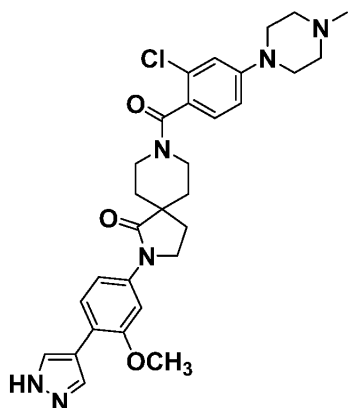
[0567] 둥근 바닥 플라스크에 시클로프로필메탄아미드 (2.70 mg, 0.038 mmol), HATU (21.64 mg, 0.057 mmol), DMF (0.5 mL), Et<sub>3</sub>N (0.016 mL, 0.114 mmol)에 이어서 실시예 25 (18 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 정제 방법 A를 사용하여 여과하여 N-(시클로프로필메틸)-4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤즈아미드 (4.4 mg, 0.0077 mmol, 20.2% 수율)를 수득하였다.

[0568] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.69 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.92 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 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=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, J=4.6 Hz, 2H);

[0569] MS (ESI) m/z: 528.3 (M+H)<sup>+</sup>;

[0570] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.28 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=119nM

- [0571] 실시예 27: 8-[2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0572]

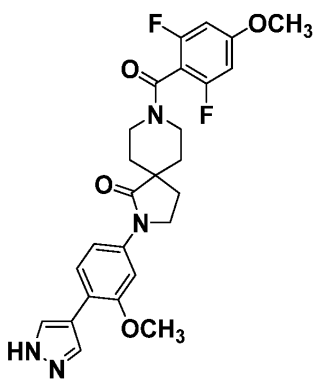
- [0573] 8-[2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온을 2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (9.57 mg, 0.038 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0574]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 - 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,  $J=14.4$  Hz, 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,  $J=12.9$  Hz, 2H), 1.64 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 1.49 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 1.67 - 1.43 (m, 2H);

- [0575] MS (ESI)  $m/z$ : 563.2 ( $M+H$ ) $^+$ ;

- [0576] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.03 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}=0.8\text{nM}$ .

- [0577] 실시예 28: 8-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



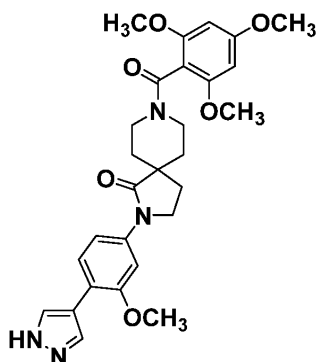
[0578]

- [0579] 8-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (17.6 mg, 0.035 mmol, 92% 수율)을 2,6-디플루오로-4-메톡시벤조산 (7.07 mg, 0.038 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0580]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (br. s., 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.13 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.84 (t,  $J=12.2$  Hz, 2H), 4.37 (d,  $J=13.4$  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);

- [0581] MS (ESI)  $m/z$ : 497.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; ROCK2  $IC_{50}=5\text{nM}$ ,

[0582] 실시예 29: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2,4,6-트리메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



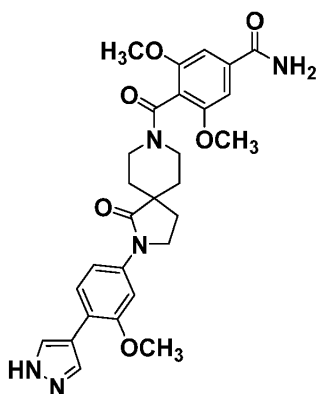
[0583]

[0584] 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2,4,6-트리메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (13.9 mg, 0.026 mmol, 69.7% 수율)을 2,4,6-트리메톡시벤조산 (7.97 mg, 0.038 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0585]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.01 (br. s., 2H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 4.37 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 11H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.67 (d,  $J=11.8$  Hz, 2H), 1.57 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H);

[0586] MS (ESI)  $m/z$ : 521.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; ROCK2  $\text{IC}_{50}=336\text{nM}$ .

[0587] 실시예 30: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}-3,5-디메틸벤즈아미드의 제조



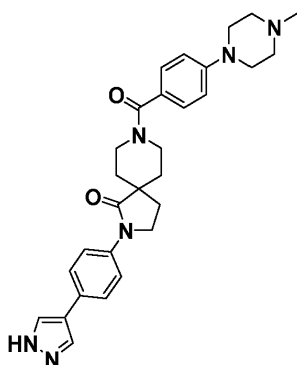
[0588]

[0589] 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}-3,5-디메틸벤즈아미드 (10.2 mg, 0.020 mmol, 52.5% 수율)을 4-카르바모일-2,6-디메틸벤조산 (7.26 mg, 0.038 mmol)을 사용하여 실시예 14에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0590]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.11 - 7.91 (m, 3H), 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.32 (br. s., 1H), 7.11 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J=13.1$  Hz, 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,  $J=13.4$  Hz, 1H);

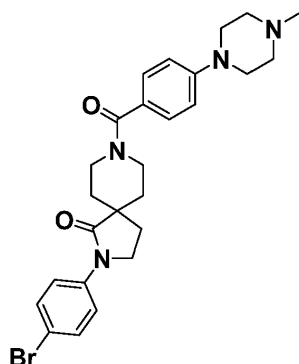
[0591] MS (ESI)  $m/z$ : 502.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; ROCK2  $\text{IC}_{50}=130\text{nM}$ .

[0592] 실시예 31: 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0593]

[0594] 31A. 2-(4-브로모페닐)-8-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



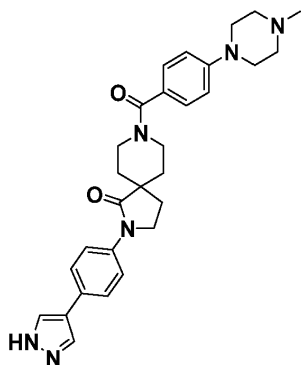
[0595]

[0596] 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (147 mg, 0.665 mmol), THF (10 mL), HATU (304 mg, 0.798 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.464 mL, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 중간체 3 (230 mg, 0.665 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 이스코 시스템 (0-15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 구배)을 사용하여 정제하여 2-(4-브로모페닐)-8-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (305 mg, 0.596 mmol, 90% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0597] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.17 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (t, J=6.9 Hz, 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=6.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (d, J=12.7 Hz, 2H);

[0598] MS (ESI) m/z: 511.0, 513.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0599] 31B. 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0600]

[0601] 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온을 31A (20

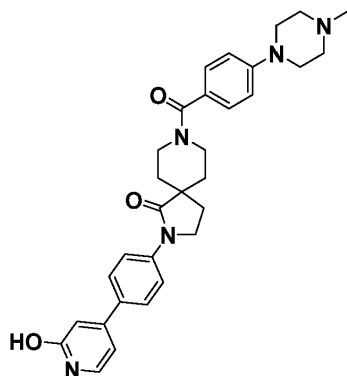
mg, 0.039 mmol)를 사용하여 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0602]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (br. s., 2H), 7.71 - 7.56 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.19 (d, J=19.4 Hz, 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);

[0603] MS (ESI) m/z: 499.4 (M+H) $^+$ ;

[0604] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.22 방법 1; ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.7nM.

[0605] 실시예 32: 2-[4-(2-히드록시피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0606]

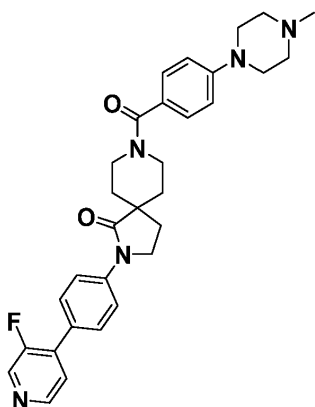
[0607] 마이크로웨이브 바이알에 중간체 6 (20 mg, 0.039 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-올 (17.29 mg, 0.078 mmol), 인산삼칼륨 (0.052 mL, 0.156 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스포피노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (3.31 mg, 3.91  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[4-(2-히드록시피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (1.6 mg, 0.0027 mmol, 6.7% 수율)을 수득하였다.

[0608]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.44 (d, J=6.1 Hz, 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);

[0609] MS (ESI) m/z: 526.4 (M+H) $^+$ ;

[0610] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.88 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=54nM.

[0611] 실시예 33: 2-[4-(3-플루오로피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0612]

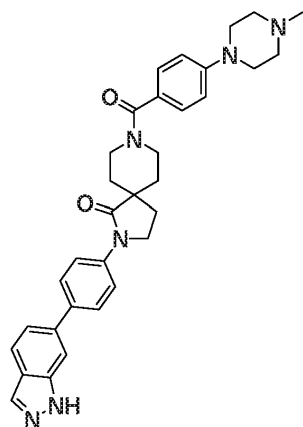
[0613] 2-[4-(3-플루오로피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (2.3 mg, 4.3 mmol, 10.9% 수율)을 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (17.44 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0614]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 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=6.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (br. s., 2H);

[0615] MS (ESI) m/z: 528.4 (M+H) $^+$ ;

[0616] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.01 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1.3nM.

[0617] 실시예 34: 2-[4-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0618]

[0619] 2-[4-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (9.1 mg, 0.016 mmol, 41.6% 수율)을 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (19.09 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

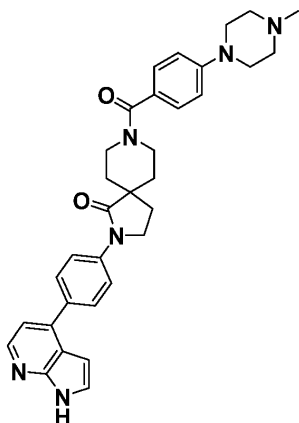
[0620]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.58 - 2.48 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J=11.6 Hz, 2H);

[0621] MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H) $^+$ ;

[0622] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.45 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=106nM.

[0623] 실시예 35: 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-(4-{1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}페닐)-2,8-디아자스피로

[4.5] 데칸-1-온의 제조



[0624]

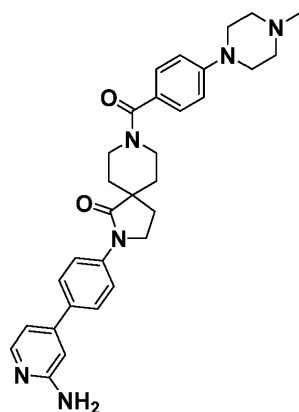
[0625] 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-(4-{1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (8.9 mg, 0.016 mmol, 40.7% 수율)을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (19.09 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0626]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.77 (br. s., 1H), 8.28 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.31 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.63 (br. s., 1H), 4.31 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.51 - 2.44 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (d,  $J=11.3$  Hz, 2H);

[0627] MS (ESI)  $m/z$ : 549.1 ( $M+H$ ) $^+$ ;

[0628] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $IC_{50}=0.3\text{nM}$ .

[0629] 실시예 36: 2-[4-(2-아미노피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0630]

[0631] 2-[4-(2-아미노피리딘-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (1.4 mg, 0.0026 mmol, 6.6% 수율)을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (17.21 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

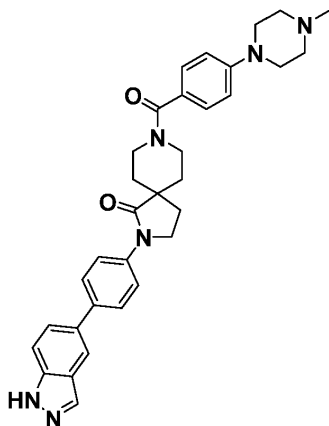
[0632]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.28 - 3.73 (m, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.58 (d,  $J=12.2$  Hz, 2H);

[0633] MS (ESI)  $m/z$ : 525.1 ( $M+H$ ) $^+$ ;



[0634] 분석용 HPLC 채류 시간: 0.76 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=2.0nM.

[0635] 실시예 37: 2-[4-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0636]

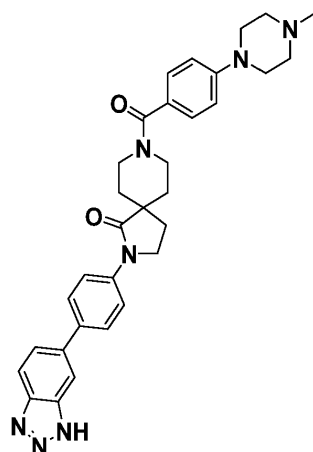
[0637] 2-[4-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (4.3 mg, 0.0076 mmol, 19.4% 수율)을 (1H-인다졸-5-일)보론산 (12.67 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0638] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 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=6.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J=11.3 Hz, 2H);

[0639] MS (ESI) m/z: 549.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0640] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.29 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.5nM.

[0641] 실시예 38: 2-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0642]

[0643] 2-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (5.1 mg, 0.0089 mmol, 22.8% 수율)을 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (19.17 mg, 0.078 mmol)을 사용하여 실시예 32에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

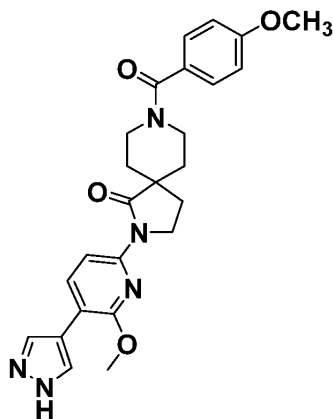
[0644] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.6 Hz, 4H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.47

(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=11.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=12.2 Hz, 2H);

[0645] MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)<sup>+</sup>;

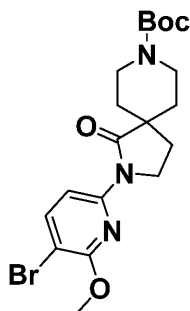
[0646] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.26 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=116nM.

[0647] 실시예 39: 2-[6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0648]

[0649] 39A: tert-부틸 2-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조

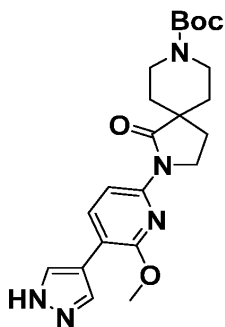


[0650]

[0651] 밀봉가능한 반응관에서 3,6-디브로모-2-메톡시피리딘 (283 mg, 1.062 mmol), tert-부틸 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (135 mg, 0.531 mmol), 탄산세슘 (346 mg, 1.062 mmol) 및 디옥산 (1062  $\mu$ l)을 혼합하였다. 반응물을 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 이어서, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (46.1 mg, 0.080 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24.30 mg, 0.027 mmol)을 첨가하고, 반응을 통해 N<sub>2</sub>을 1분 동안 버블링하였다. 반응물을 밀봉하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물 (2 x 30 ml) 및 염수 (30 ml)를 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구매)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(5-브로모-6-메톡시피리딘-2-일)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (225 mg, 0.511 mmol, 96% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0652] MS (ESI) m/z: 441.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0653] 39B: tert-부틸 2-(6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



[0654]

[0655]

마이크로웨이브 바이알에 39A (230 mg, 0.522 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (304 mg, 1.567 mmol), 인산삼칼륨 (0.696 mL, 2.089 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (22.11 mg, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.468 mmol, 90% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0656]

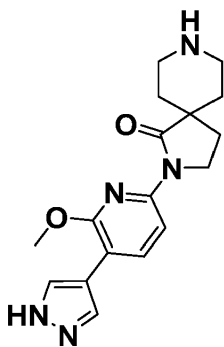
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (br. s., 2H), 2.09 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H);

[0657]

MS (ESI) m/z: 427.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0658]

39C: 2-(6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 3 HCl의 제조



[0659]

[0660]

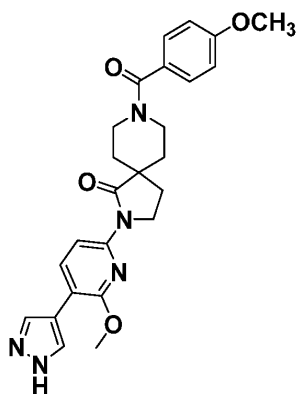
둥근 바닥 플라스크에 디옥산 (1 mL) 중 39B (100 mg, 0.234 mmol), MeOH, 4N HCl (0.178 mL, 5.85 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 3 HCl (95 mg, 0.218 mmol, 93% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0661]

MS (ESI) m/z: 328.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0662]

39D: 2-[6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0663]

[0664]

둥근 바닥 플라스크에 39C (20 mg, 0.046 mmol), THF (1 mL), 4-메톡시벤조일 클로라이드 (7.81 mg, 0.046 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.038 mL, 0.275 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[6-메톡시-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (13.9 mg, 0.029 mmol, 63.1% 수율)을 수득하였다.

[0665]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (d, J=8.1 Hz, 3H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 - 6.85 (m, 1H), 4.03 (t, J=6.7 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);

[0666]

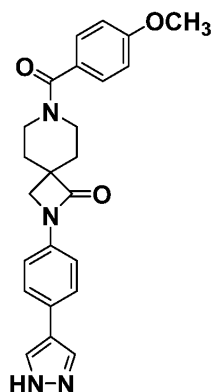
MS (ESI) m/z: 462.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[0667]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.58 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=4nM.

[0668]

실시예 40: 7-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온의 제조



[0669]

[0670]

둥근 바닥 플라스크에 중간체 7 (10 mg, 0.028 mmol), THF (1 mL), 4-메톡시벤조일 클로라이드 (4.80 mg, 0.028 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.020 mL, 0.141 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 7-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온 (6.7 mg, 0.015 mmol, 53.7% 수율)을 수득하였다.

[0671]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 - 3.37 (m, 3H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 1.88 (br. s., 4H);

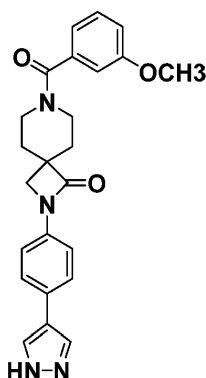
[0672]

MS (ESI) m/z: 416.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0673]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.51 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=132nM.

[0674] 실시예 41: 7-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온의 제조



[0675]

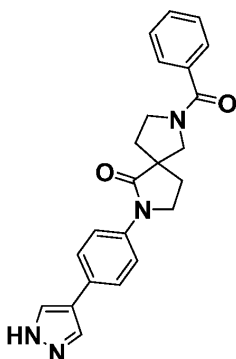
[0676] 7-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-1-온 (6.8 mg, 0.016 mmol, 56.3% 수율)을 3-메톡시벤조일 클로라이드 (4.80 mg, 0.028 mmol)를 사용하여 실시예 40에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0677]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 - 7.75 (m, 2H), 7.62 (d,  $J=8.3$  Hz, 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);

[0678] MS (ESI)  $m/z$ : 417.1 ( $M+H$ ) $^+$ ;

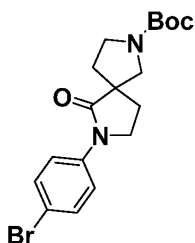
[0679] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.44 (방법 1); ROCK2  $IC_{50}=285\text{nM}$ .

[0680] 실시예 42: 7-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



[0681]

[0682] 42A: tert-부틸 7-(4-브로모페닐)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 제조.



[0683]

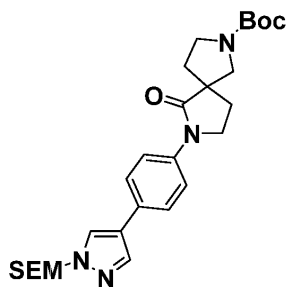
[0684] 밀봉가능한 반응관에서 1-브로모-4-아이오도벤젠 (1177 mg, 4.16 mmol), tert-부틸 6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (500 mg, 2.081 mmol), 탄산세슘 (1356 mg, 4.16 mmol) 및 디옥산 (4161  $\mu\text{l}$ )을 혼합하였다. 반응물을  $N_2$ 로 퍼징하였다. 이어서, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (120 mg, 0.208 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (95 mg, 0.104 mmol)을 첨가하고, 반응을 통해  $N_2$ 을 1분 동안 버블링하였다. 반응물을 밀봉하고,  $100^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물

을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 7-(4-브로모페닐)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (740 mg, 1.872 mmol, 90% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0685]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 3.82 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J=10.6, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.13 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, J=7.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 10H);

[0686] MS (ESI) m/z: 397.0 (M+H) $^+$ .

[0687] 42B: tert-부틸 6-옥소-7-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 제조



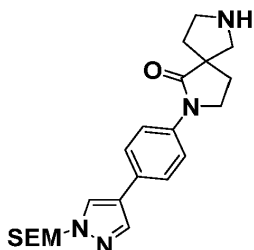
[0688]

[0689] 마이크로웨이브 바이알에 42A (730 mg, 1.847 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (1198 mg, 3.69 mmol), 3M 인산삼칼륨 (2.462 mL, 7.39 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 메탄술포네이트(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) (156 mg, 0.185 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 밀봉하였다. 이어서, 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 120°C에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 mL)와 물 (30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 6-옥소-7-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (845 mg, 1.648 mmol, 89% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0690]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, J=11.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.17 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (d, J=7.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.03 - -0.07 (m, 9H);

[0691] MS (ESI) m/z: 513.3 (M+H) $^+$ .

[0692] 42C: 2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



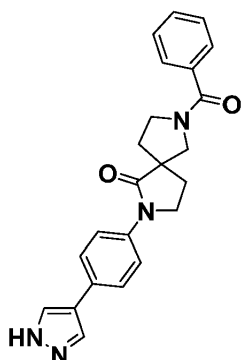
[0693]

[0694] 마이크로웨이브 바이알에 42B (275 mg, 0.536 mmol), MeOH (2 mL) 및 H<sub>2</sub>O (8 mL)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 오븐으로 처리하고, 150°C에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (40 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (160 mg,

0.388 mmol, 72.3% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0695] MS (ESI) m/z: 413.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0696] 42D: 7-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조.



[0697]

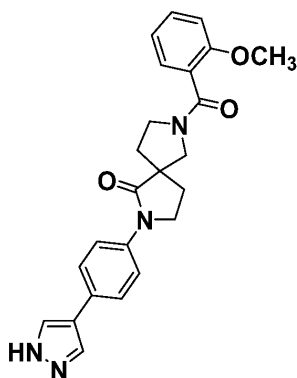
[0698] 둥근 바닥 플라스크에 42C (28 mg, 0.068 mmol), THF (1.5 mL), 벤조일 클로라이드 (14.31 mg, 0.102 mmol) 및 휘니그 염기 (0.047 mL, 0.271 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 이어서, 잔류물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL) 및 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 7-벤조일-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (12.3 mg, 0.032 mmol, 46.4% 수율)을 수득하였다.

[0699] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=6.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.27 - 1.92 (m, 4H);

[0700] MS (ESI) m/z: 387.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[0701] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.34 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1222nM.

[0702] 실시예 43: 7-(2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



[0703]

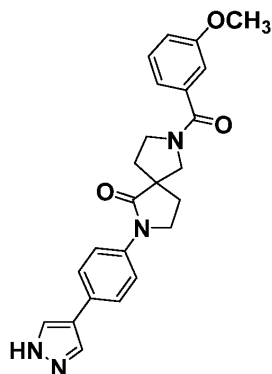
[0704] 7-(2-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (9.1 mg, 0.021 mmol, 44.2% 수율)을 2-메톡시벤조일 클로라이드 (12.40 mg, 0.073 mmol)를 사용하여 실시예 42에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0705] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 - 7.89 (m, 2H), 7.74 - 7.54 (m, 4H), 7.40 (q, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 7.09 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 7.00 (q, J=7.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 4H);

[0706] MS (ESI) m/z: 416.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0707] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.44 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=2560nM.

[0708] 실시예 44: 7-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



[0709]

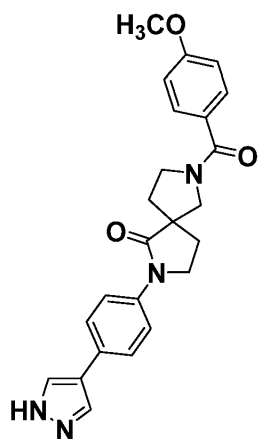
[0710] 7-(3-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (6.6 mg, 0.016 mmol, 32.0% 수율)을 3-메톡시벤조일 클로라이드 (12.40 mg, 0.073 mmol)를 사용하여 실시예 42에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0711] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (br s, 1H), 7.91 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.37 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 - 6.96 (m, 3H), 3.88 (br t, J=6.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.28 - 1.91 (m, 4H);

[0712] MS (ESI) m/z: 417.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[0713] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.41 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=444nM.

[0714] 실시예 45: 7-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



[0715]

[0716] 7-(4-메톡시벤조일)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (10.6 mg, 0.025 mmol, 53.6% 수율)을 4-메톡시벤조일 클로라이드 (12.40 mg, 0.073 mmol)를 실시예 42에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

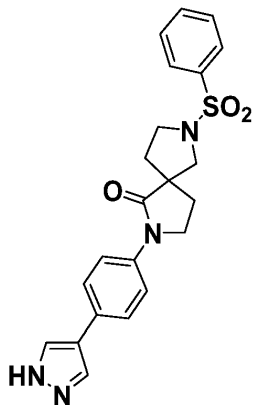
[0717] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 3.88 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.27 - 1.92 (m, 4H);

[0718] MS (ESI) m/z: 417.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[0719] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.39 (방법 1), ROCK2 IC<sub>50</sub>=180nM.



[0720] 실시예 46: 7-(벤젠술폰닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온의 제조



[0721]

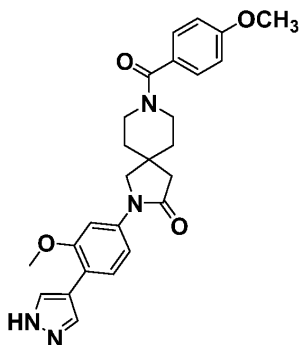
[0722] 둥근 바닥 플라스크에 42C (28 mg, 0.068 mmol), THF (2 mL), 벤젠술폰닐 클로라이드 (17.98 mg, 0.102 mmol) 및 휘니그 염기 (0.047 mL, 0.271 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 및 TFA (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제 방법 B를 사용하여 정제하여 7-(벤젠술폰닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-1-온 (14.1 mg, 0.033 mmol, 48.7% 수율)을 수득하였다.

[0723]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.02 (br. s., 2H), 7.86 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 4H), 3.73 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.97 - 1.68 (m, 4H);

[0724] MS (ESI)  $m/z$ : 423.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

[0725] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.55 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =750nM.

[0726] 실시예 47: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온의 제조



[0727]

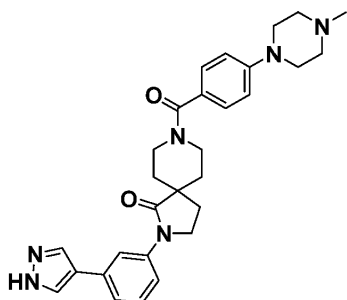
[0728] 둥근 바닥 플라스크에 중간체 8, 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온, 2 HCl (20 mg, 0.050 mmol), THF (1 mL), 4-메톡시벤조일 클로라이드 (8.54 mg, 0.050 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.035 mL, 0.250 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 방법 B를 사용하여 정제하여 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온 (8.3 mg, 0.018 mmol, 35.3% 수율)을 수득하였다.

[0729]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.02 (br. s., 2H), 7.60 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (br. s., 2H), 3.48 (d,  $J=12.9$  Hz, 2H), 1.65 (br. s., 4H);

[0730] MS (ESI)  $m/z$ : 461.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

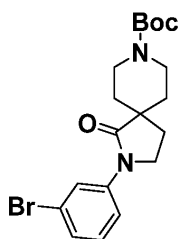
[0731] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.38 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =306nM.

[0732] 48: 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0733]

[0734] 48A: tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



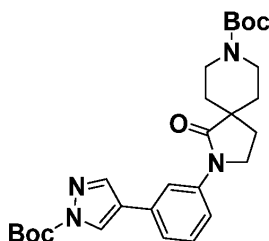
[0735]

[0736] 밀봉가능한 반응관에서 1-브로모-3-아이오도벤젠 (445 mg, 1.573 mmol), tert-부틸 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.786 mmol), 탄산세슘 (512 mg, 1.573 mmol) 및 디옥산 (1573  $\mu$ l)을 혼합하였다. 반응물을  $N_2$ 로 퍼징하였다. 이어서, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (68.3 mg, 0.118 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (36.0 mg, 0.039 mmol)을 첨가하고, 반응을 통해  $N_2$ 을 1분 동안 버블링하였다. 반응물을 밀봉하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (300 mg, 0.733 mmol, 93% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0737]  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.13 - 7.93 (m, 1H), 7.61 (dt, J=6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 2H), 2.09 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.62 (td, J=12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);

[0738] MS (ESI) m/z: 409.0, 411.0 (M+H) $^+$ .

[0739] 48B: tert-부틸 2-(3-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



[0740]

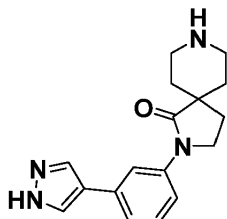
[0741] 둥근 병 플라스크에 48A (300 mg, 0.733 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (431 mg, 1.466 mmol), 인산삼칼륨 (0.733 mL, 2.199 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (40.4 mg, 0.051 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징한 다음, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 ml) 및 염수 (30 ml)로 세

척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(3-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (320 mg, 0.644 mmol, 88% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0742]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J=8.3, 1.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 4H), 3.00 (br. s., 2H), 2.11 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 11H), 1.51 (d,  $J=13.2$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H);

[0743] MS (ESI)  $m/z$ : 497.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0744] 48C: 2-(3-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl의 제조

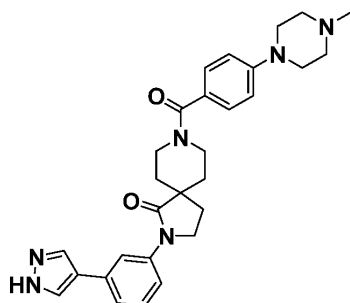


[0745]

[0746] 둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 48B (310 mg, 0.624 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 4N HCl (0.379 mL, 12.48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(3-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl (221 mg, 0.631 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0747] MS (ESI)  $m/z$ : 296.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0748] 48D: 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0749]

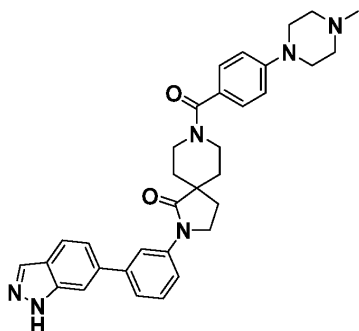
[0750] 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (8.95 mg, 0.041 mmol), DMF (0.5 mL), HATU (18.53 mg, 0.049 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.028 mL, 0.203 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 48C (15 mg, 0.041 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (18.9 mg, 0.037 mmol, 91% 수율)을 수득하였다.

[0751]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.05 (br. s., 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 4H), 6.96 (d,  $J=8.5$  Hz, 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,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (br. s., 2H);

[0752] MS (ESI)  $m/z$ : 499.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

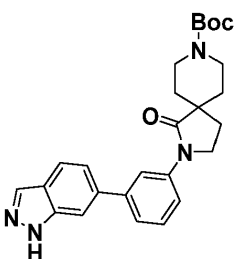
[0753] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.14 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =1095nM.

[0754] 실시예 49: 2-[3-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0755]

[0756] 49A: tert-부틸 2-(3-(1H-인다졸-6-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



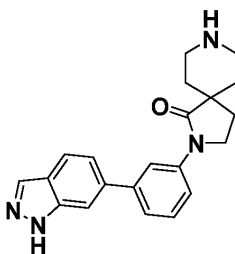
[0757]

[0758] 둥근 병 플라스크에 48A (140 mg, 0.342 mmol), (1H-인다졸-6-일)보론산 (111 mg, 0.684 mmol), 인산삼칼륨 (0.342 mL, 1.026 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (18.84 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징한 다음, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(3-(1H-인다졸-6-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (120 mg, 0.269 mmol, 79% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0759] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.14 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 4H), 3.02 (br. s., 2H), 2.13 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H);

[0760] MS (ESI) m/z: 447.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0761] 49B: 2-(3-(1H-인다졸-6-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl의 제조

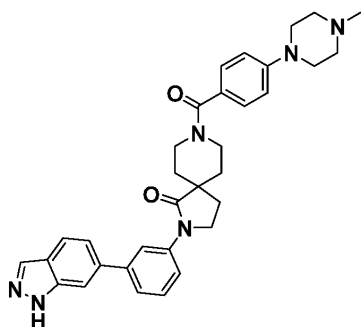


[0762]

[0763] 둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 49A (120 mg, 0.269 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 4N HCl (1.344 mL, 5.37 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(3-(1H-인다졸-6-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl (100 mg, 0.261 mmol, 97% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0764] MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0765] 49C: 2-[3-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0766]

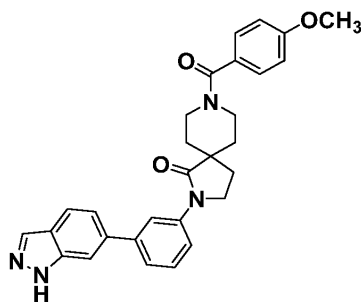
[0767] 1 드램 바이알에 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (11.51 mg, 0.052 mmol), DMF (0.5 mL), HATU (23.83 mg, 0.063 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.036 mL, 0.261 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 49B (20 mg, 0.052 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 계속하였다. 반응물을 EtOAc (20 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[3-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (19.3 mg, 0.034 mmol, 66.0% 수율)을 수득하였다.

[0768] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 2H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.5 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 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (br. s., 2H);

[0769] MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[0770] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.32 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=6.8nM.

[0771] 실시예 50: 2-[3-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0772]

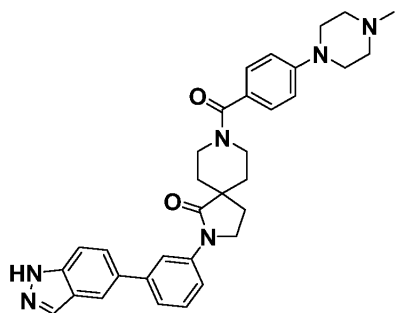
[0773] 둥근 바닥 플라스크에 49B (20 mg, 0.052 mmol), DMF (0.5 mL), Et<sub>3</sub>N (0.022 mL, 0.157 mmol) 및 4-메톡시벤조일 클로라이드 (8.91 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[3-(1H-인다졸-6-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (14.6 mg, 0.029 mmol, 54.7% 수율)을 수득하였다.

[0774] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.11 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.91 (br d, J=5.8 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);

[0775] MS (ESI) m/z: 480.1 (M+H)<sup>+</sup>;

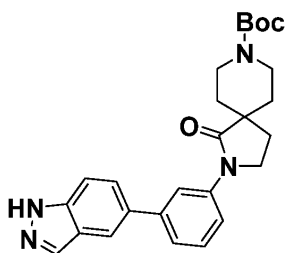
[0776] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.85 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1680nM.

[0777] 실시예 51: 2-[3-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0778]

[0779] 51A: tert-부틸 2-(3-(1H-인다졸-5-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조



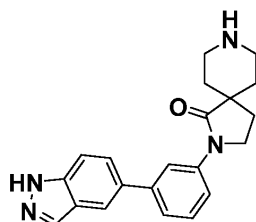
[0780]

[0781] 둥근 병 플라스크에 48A (140 mg, 0.342 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (167 mg, 0.684 mmol), 인산삼칼륨 (0.342 mL, 1.026 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 클로로(2-디시클로헥실포스포피노-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (18.84 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징한 다음, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (0-100% EtOAc/Hex 구배)을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(3-(1H-인다졸-5-일)페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (70 mg, 0.157 mmol, 45.8% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0782] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.2 Hz, 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=6.9 Hz, 2H), 1.66 (td, J=12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H);

[0783] MS (ESI) m/z: 447.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0784] 51B: 2-(3-(1H-인다졸-5-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl의 제조

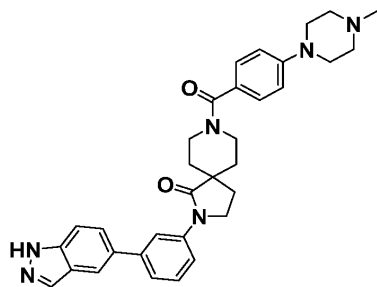


[0785]

[0786] 둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 51A (70 mg, 0.157 mmol), 디옥산 (1) 및 4N HCl (784 μL, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(3-(1H-인다졸-5-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl (60 mg, 0.157 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0787] MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0788] 51C: 2-[3-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0789]

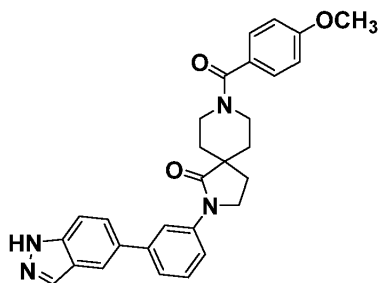
[0790] 1 드램 바이알에 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산 (11.51 mg, 0.052 mmol), DMF (0.5 mL), HATU (23.83 mg, 0.063 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.036 mL, 0.261 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 51B (20 mg, 0.052 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 계속하였다. 반응물을 EtOAc (20 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 방법 A를 사용하여 정제하여 2-[3-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (19.1 mg, 0.034 mmol, 64.6% 수율)을 수득하였다.

[0791] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.14 (s, 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.47 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.5 Hz, 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=10.7 Hz, 2H), 1.60 (br. s., 2H), 1.22 (s, 2H);

[0792] MS (ESI) m/z: 549.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[0793] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.53 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=14nM.

[0794] 실시예 52: 2-[3-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0795]

[0796] 2-[3-(1H-인다졸-5-일)페닐]-8-(4-메톡시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (10.1 mg, 0.021 mmol, 39.4% 수율)을 51B (20 mg, 0.052 mmol)를 사용하여 실시예 51에 기재된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0797] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 8.03 (br. s., 2H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.47 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.73 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 2H);

[0798] MS (ESI) m/z: 481.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[0799] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.66 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1875nM.

[0800] 실시예 53 - 205의 제조

[0801] 하기 화합물을 하기 절차를 사용하여 병렬 방식으로 제조하였다: 시약을 에 칭량하였다. 원액을 시약 첨가를 위해 제조하였다: 45.75 mL DMF 및 DIEA(2 당량) 중 2305.8 mg 중간체 4를 용해시켰다. 75 mL DMF 중 3131.85 mg HATU를 용해시켰다. 시약 산 (0.063 mmol)을 함유하는 각각의 바이알에 DMF 중 HATU 용액 0.25 mL에 이어서 DIEA (0.028 mL, 0.158 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 중간체 4 용액 0.25 mL를 첨가하고, 생

성된 반응 혼합물 바이알을 보단(Bohdan) 미니블록 XT에 두고, 400rpm에서 밤새 교반하였다.

[0802] 완결된 후, 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 100 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. \*\*화합물의 극성에 따라 각각의 반응에 대한 구배를 변경하였다.

[0803] 화합물 순도를 하기 방법을 기반으로 하여 할당하였다.

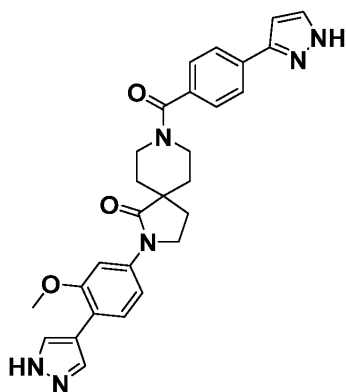
[0804] 방법 1

[0805] 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0806] 방법 2

[0807] 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0808] 실시예 53: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1H-피라졸-3-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0809]

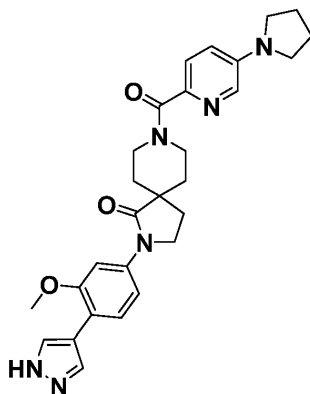
[0810]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.15 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.69 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.85 - 1.48 (m, 4H);

[0811] MS ESI  $m/z$  497.2 (M+H);

[0812] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.2 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =16.5nM.

[0813] 실시예 54: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[5-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





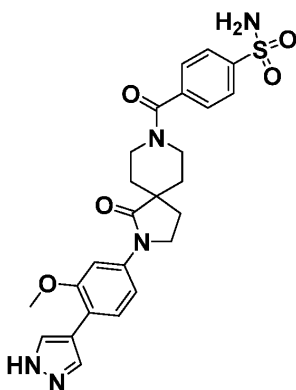
[0814]

[0815]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.89 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J=8.5$ , 2.4 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.20 (br d,  $J=7.0$  Hz, 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);

[0816] MS ESI  $m/z$  501.3 (M+H);

[0817] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.3 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.1\text{nM}$ .

[0818] 실시예 55: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤젠-1-술폰아미드의 제조



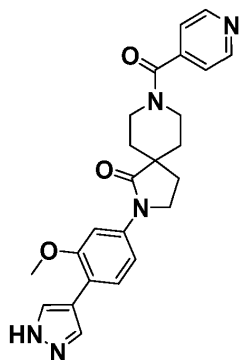
[0819]

[0820]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.61 (br d,  $J=6.5$  Hz, 4H), 7.15 (dd,  $J=8.5$ , 1.6 Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 5H), 3.17 (br d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 3H), 1.51 (br s, 1H);

[0821] MS ESI  $m/z$  510 (M+H);

[0822] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.07 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=96\text{nM}$ .

[0823] 실시예 56: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(피리딘-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0824]

[0825]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J=5.0$  Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.41 (br d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.32 (br d,  $J=13.4$  Hz, 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,  $J=14.0$  Hz, 1H);

[0826]

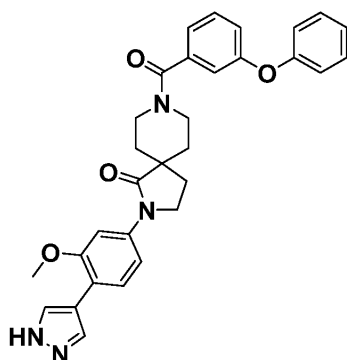
MS ESI  $m/z$  432.1 (M+H);

[0827]

분석용 HPLC 채류 시간: 0.86 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=433\text{nM}$ .

[0828]

실시예 57: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(3-페녹시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0829]

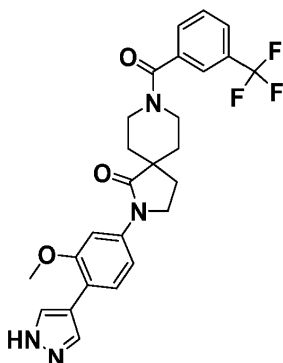
[0830]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.23 – 7.05 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.40 (br s, 3H), 2.12 (br d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 1.78 – 1.48 (m, 4H);

[0831]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.84 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=118\text{nM}$ .

[0832]

실시예 58: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[3-(트리플루오로메틸)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



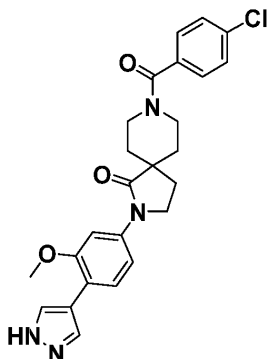
[0833]

[0834]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.84 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.63 –

7.55 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.7 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 Hz, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.52 (br d, J=9.6 Hz, 1H);

[0835] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.61 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=144nM.

[0836] 실시예 59: 8-(4-클로로벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

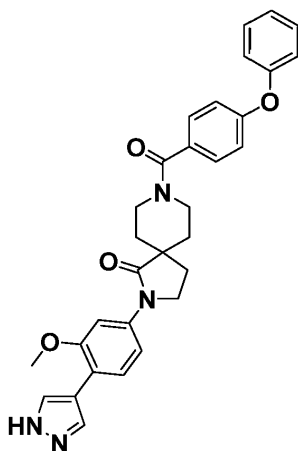


[0837]

[0838] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.5, 1.6 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);

[0839] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.56 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=67nM.

[0840] 실시예 60: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-페녹시벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

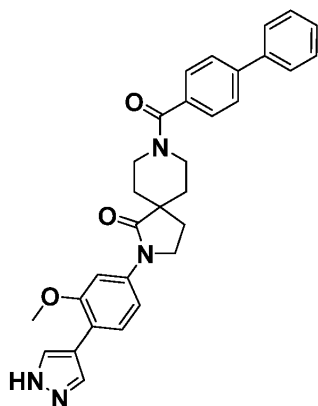


[0841]

[0842] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.10 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5 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);

[0843] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.8 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=54nM.

[0844] 실시예 61: 8-([1,1'-비페닐]-4-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0845]

[0846]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.76 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.72 (br d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd,  $J=8.5, 1.7$  Hz, 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,  $J=5.6$  Hz, 1H);

[0847]

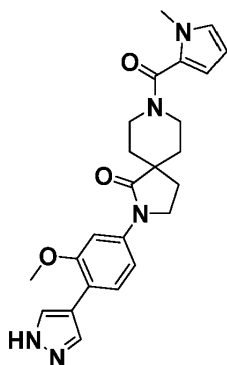
MS ESI  $m/z$  507.2 (M+H);

[0848]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.77 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=18\text{nM}$ .

[0849]

실시예 62: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0850]

[0851]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (br d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.04 (t,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.22 (br d,  $J=13.0$  Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.16 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.60 (br d,  $J=13.0$  Hz, 2H);

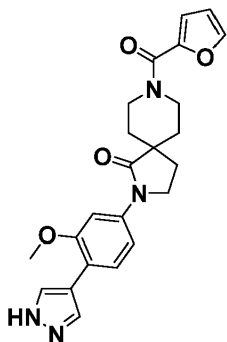
[0852]

MS ESI  $m/z$  867.2 (M+H);

[0853]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.35 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1430\text{nM}$ .

[0854] 실시예 63: 8-(푸란-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



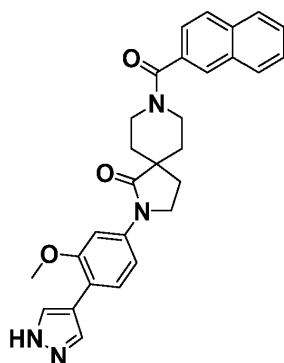
[0855]

[0856]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J=5.0$ , 3.2 Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J=3.2$ , 1.6 Hz, 1H), 4.23 (br d,  $J=13.3$  Hz, 2H), 3.76 - 3.09 (m, 4H), 2.17 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.6$  Hz, 2H);

[0857] MS ESI  $m/z$  421.2 (M+H);

[0858] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.24 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=1690\text{nM}$ .

[0859] 실시예 64: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(나프탈렌-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

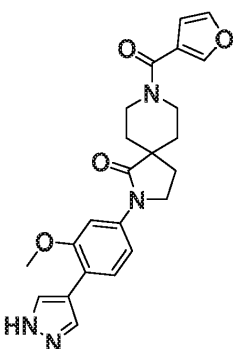


[0860]

[0861]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 - 7.94 (m, 6H), 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.53 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J=8.5$ , 1.6 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,  $J=6.4$  Hz, 1H);

[0862] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.62 방법 1; ROCK2  $\text{IC}_{50}=104\text{nM}$ .

[0863] 실시예 65: 8-(푸란-3-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



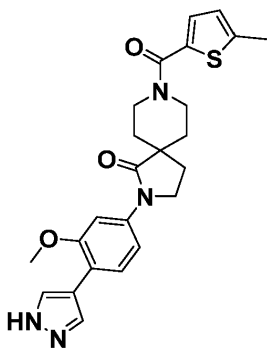
[0864]

[0865]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 - 7.93 (m, 5H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.52 (br d,  $J=6.1$  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,  $J=12.1$  Hz, 2H);

[0866] MS ESI  $m/z$  421.2 (M+H);

[0867] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.31 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=752\text{nM}$ .

[0868] 실시예 66: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메틸티오펜-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



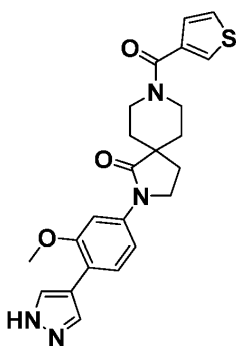
[0869]

[0870]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.83 (br d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.19 (br d,  $J=11.1$  Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.62 (br d,  $J=13.5$  Hz, 2H);

[0871] MS ESI  $m/z$  451.2 (M+H);

[0872] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.49 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=372\text{nM}$ .

[0873] 실시예 67: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(티오펜-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



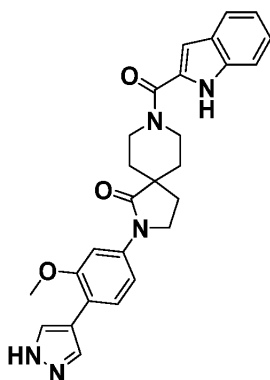
[0874]

[0875]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.80 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J=8.4, 1.7$  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);

[0876] MS ESI  $m/z$  437 (M+H);

[0877] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.3 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=382\text{nM}$ .

[0878] 실시예 68: 8-(1H-인돌-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0879]

[0880]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.56 (br s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.61 (br dd,  $J=9.3, 6.1$  Hz, 3H), 7.44 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.05 (br t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.36 (br d,  $J=13.2$  Hz, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 4H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 2.18 (br t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.65 (br d,  $J=12.7$  Hz, 2H);

[0881]

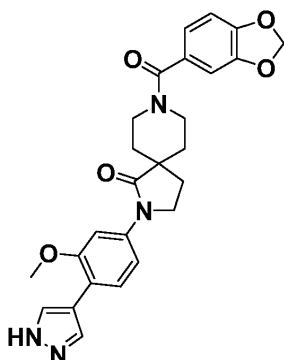
MS ESI  $m/z$  470.3 (M+H);

[0882]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.55 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =467nM.

[0883]

실시예 69: 8-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0884]

[0885]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  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);

[0886]

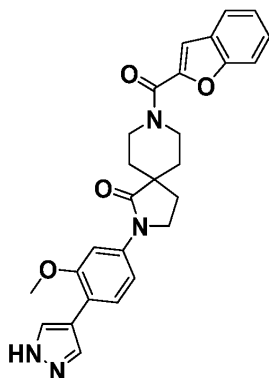
MS ESI  $m/z$  474.9 (M+H);

[0887]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.35 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =93nM.

[0888]

실시예 70: 8-(1-벤조푸란-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



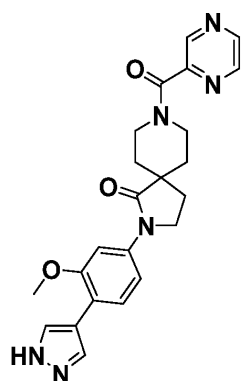
[0889]

[0890]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 - 7.90 (m, 2H), 7.76 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.45 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.70 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 3.17 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 2.19 (br t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.67 (br d,  $J=13.5$  Hz, 2H), 1.50 (br t,  $J=6.9$  Hz, 2H);

[0891] MS ESI  $m/z$  471.2 (M+H);

[0892] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.57 방법 1; ROCK2  $\text{IC}_{50}=529\text{nM}$ .

[0893] 실시예 71: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(피라진-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0894]

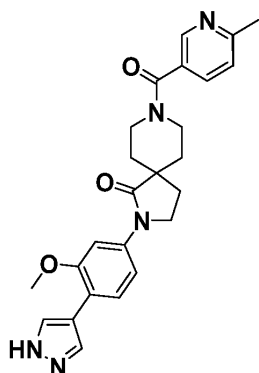
[0895]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.75 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.16 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.37 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 6H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.16 (dt,  $J=12.9, 6.3$  Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (br d,  $J=13.7$  Hz, 1H), 1.54 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H);

[0896] MS ESI  $m/z$  433 (M+H);

[0897] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.03 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=289\text{nM}$ .

[0898] 실시예 72: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(6-메틸피리딘-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





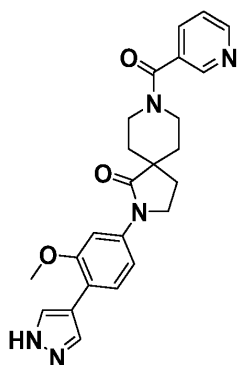
[0899]

[0900]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.74 (dd,  $J=8.0$ , 1.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.2$ , 4.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 5H), 3.61 (br s, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 2.14 (br d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 2H);

[0901] MS ESI  $m/z$  446 ( $M+H$ );

[0902] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.12 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =219nM.

[0903] 실시예 73: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(피리딘-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



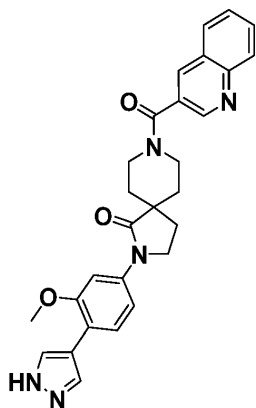
[0904]

[0905]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.86 (br d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J=7.6$ , 5.0 Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  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,  $J=6.0$  Hz, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.54 (br d,  $J=12.4$  Hz, 1H);

[0906] MS ESI  $m/z$  432 ( $M+H$ );

[0907] 분석용 HPLC 채류 시간: 0.89 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =414nM.

[0908] 실시예 74: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(퀴놀린-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0909]

[0910]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (dd,  $J=11.8$ , 8.5 Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.86 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 4.39 (br d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 5H), 3.71 (br d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 3.39 – 3.20 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.82 (br s, 2H), 1.71 (br d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H)

[0911]

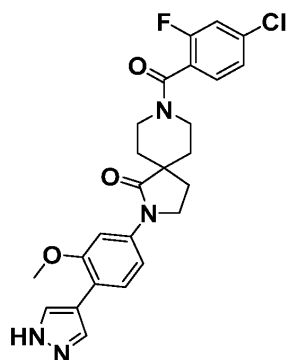
MS ESI  $m/z$  482.3 (M+H);

[0912]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.16 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ .

[0913]

실시예 75: 8-(4-클로로-2-플루오로벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0914]

[0915]

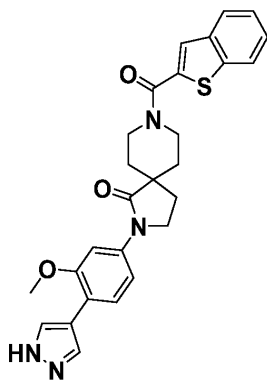
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.47 (br s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.14 (br d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 5H), 3.29 – 3.11 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.52 (br d,  $J=10.7$  Hz, 1H);

[0916]

MS ESI  $m/z$  483.18, 483.06 (M+H); ROCK2  $\text{IC}_{50}=50\text{nM}$ .

[0917]

실시예 76: 8-(1-벤조티오펜-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0918]

[0919]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 5H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.18 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.66 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H);

[0920]

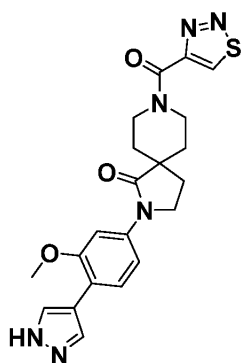
MS ESI  $m/z$  487.1 (M+H);

[0921]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.68 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$ .

[0922]

실시예 77: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1,2,3-티아디아졸-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0923]

[0924]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.42 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 5H), 3.42 - 3.21 (m, 2H), 3.17 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 1.59 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H);

[0925]

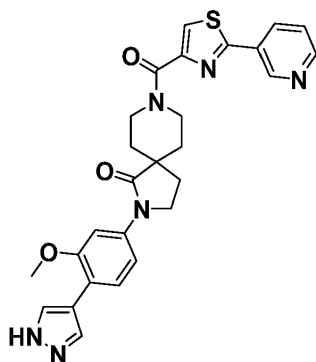
MS ESI  $m/z$  439.2 (M+H);

[0926]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.13 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=453\text{nM}$ .

[0927]

실시예 78: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[2-(피리딘-3-일)-1,3-티아졸-4-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0928]

[0929]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.70 (br d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 8.34 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.69 – 7.52 (m, 3H), 7.16 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.39 (br d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.18 (br d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 5H), 3.74 (br d,  $J=4.1$  Hz, 1H), 3.17 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 2.19 (br d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H)

[0930]

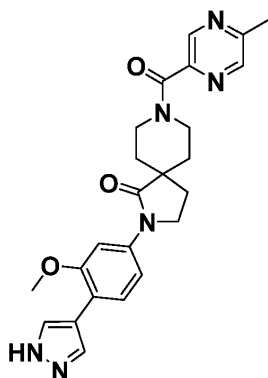
MS ESI  $m/z$  515 (M+H);

[0931]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.26 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=76\text{nM}$ .

[0932]

실시예 79: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메틸피라진-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0933]

[0934]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.36 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 5H), 3.74 (br d,  $J=13.3$  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,  $J=13.5$  Hz, 1H);

[0935]

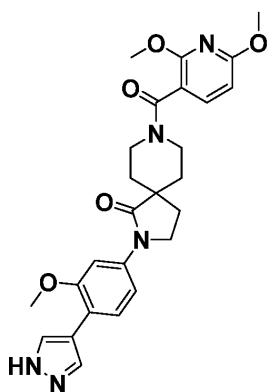
MS ESI  $m/z$  447.1 (M+H);

[0936]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.11 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=110\text{nM}$ .

[0937]

실시예 80: 8-(2,6-디메톡시피리딘-3-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



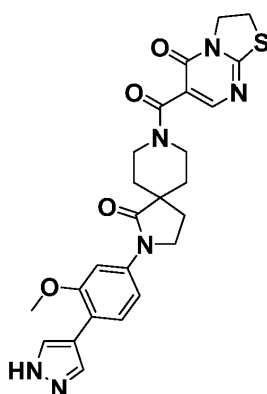
[0938]

[0939]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d,  $J=8.4$  Hz, 3H), 7.14 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=13.4$  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,  $J=5.5$  Hz, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H);

[0940] MS ESI  $m/z$  492.2 ( $M+H$ );

[0941] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.44 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=99\text{nM}$ .

[0942] 실시예 81: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{5-옥소-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



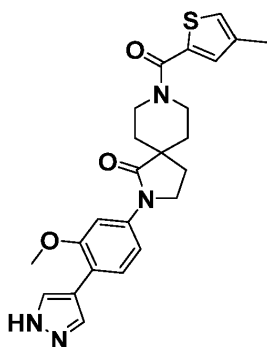
[0943]

[0944]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.40 (br t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 4.29 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.1, 4.0$  Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.06 (br t,  $J=11.0$  Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.60 (br d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.51 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[0945] MS ESI  $m/z$  1013.2 ( $M+H$ );

[0946] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.01 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=57\text{nM}$ .

[0947] 실시예 82: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메틸티오펜-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



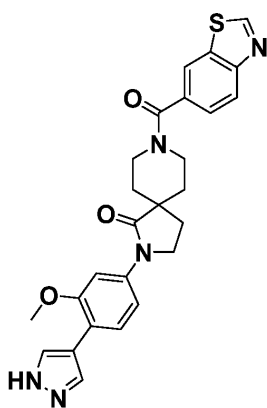
[0948]

[0949]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.19 (br d,  $J=11.4$  Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 5H), 3.62 (br d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 3H);

[0950] MS ESI  $m/z$  451.2 (M+H);

[0951] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.47 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=109\text{nM}$ .

[0952] 실시예 83: 8-(1,3-벤조티아졸-6-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



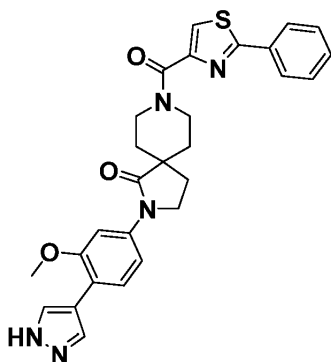
[0953]

[0954]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  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);

[0955] MS ESI  $m/z$  488.1 (M+H);

[0956] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=26\text{nM}$ .

[0957] 실시예 84: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-페닐-1,3-티아졸-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0958]

[0959]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=5.4$  Hz, 3H), 7.15 (br d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.38 (br d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 4.20 (br d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 2.18 (br d,  $J=4.0$  Hz, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 2H);

[0960]

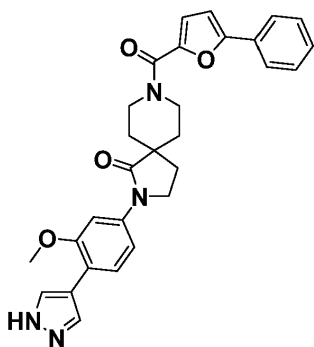
MS ESI  $m/z$  514.3 ( $M+H$ );

[0961]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.65 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=138\text{nM}$ .

[0962]

실시예 85: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-페닐푸란-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0963]

[0964]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.78 (br d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.62 (br d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.38 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 4.32 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.3, 4.0$  Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 5H), 2.19 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.68 (br d,  $J=12.8$  Hz, 2H);

[0965]

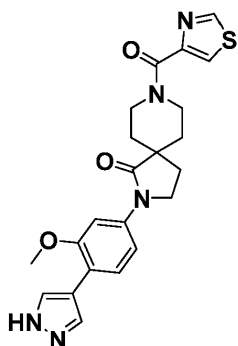
MS ESI  $m/z$  497.1 ( $M+H$ );

[0966]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.69 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=851\text{nM}$ .

[0967]

실시예 86: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1,3-티아졸-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



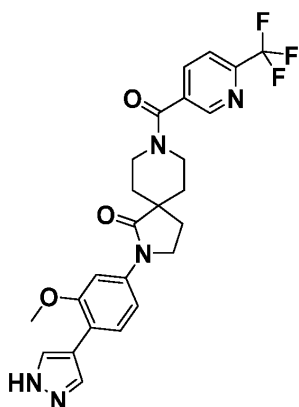
[0968]

[0969]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=11.6$  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,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.75 (br t,  $J=10.9$  Hz, 2H), 1.65 (br d,  $J=13.7$  Hz, 1H), 1.55 (br d,  $J=11.8$  Hz, 1H);

[0970] MS ESI  $m/z$  438 (M+H);

[0971] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.09 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=443\text{nM}$ .

[0972] 실시예 87: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0973]

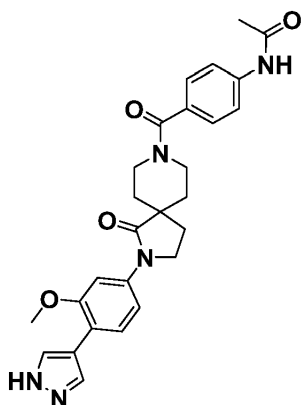
[0974]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.16 (br d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 8.01 (br d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 4.34 (br d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.1$ , 4.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 2.14 (dt,  $J=13.1$ , 6.8 Hz, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.54 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H);

[0975] MS ESI  $m/z$  500.2 (M+H);

[0976] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=557\text{nM}$ .

[0977] 실시예 88: N-(4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}페닐)아세트아미드의 제조





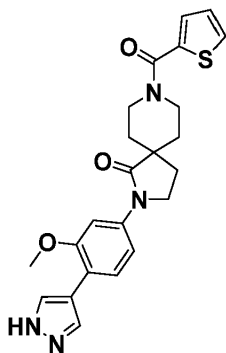
[0978]

[0979]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 4H), 7.36 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  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);

[0980] MS ESI  $m/z$  488 (M+H);

[0981] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.1 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=73\text{nM}$ .

[0982] 실시예 89: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(티오펜-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



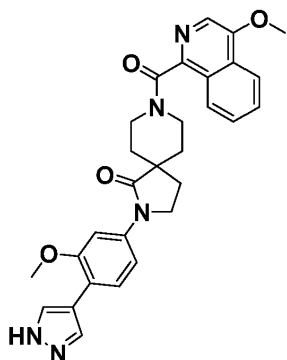
[0983]

[0984]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.19 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (d,  $J=3.4$  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,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (br d,  $J=13.3$  Hz, 2H);

[0985] MS ESI  $m/z$  437.2 (M+H);

[0986] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.33 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=117\text{nM}$ .

[0987] 실시예 90: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시이소퀴놀린-1-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



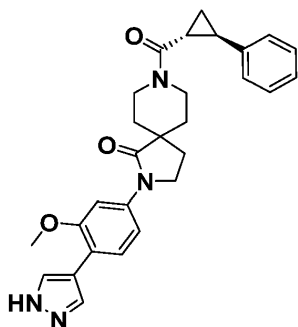
[0988]

[0989]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.27 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.93 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.84 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.78 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.60 (br d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.52 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.16 (br t,  $J=11.3$  Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.74 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 1.67 (br t,  $J=10.2$  Hz, 1H), 1.43 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H);

[0990] MS ESI  $m/z$  512 (M+H);

[0991] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.48 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=127\text{nM}$ .

[0992] 실시예 91: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[(1R,2R)-2-페닐시클로프로판카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



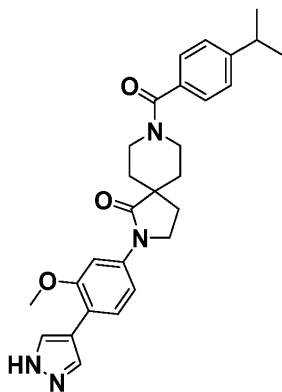
[0993]

[0994]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (br d,  $J=7.4$  Hz, 3H), 7.13 (br t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.13 (br t,  $J=14.2$  Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 5H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 2.93 (br d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 2.30 (dt,  $J=19.3, 7.7$  Hz, 2H), 2.13 (br s, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 3H), 1.43 (br dd,  $J=9.0, 4.3$  Hz, 1H);

[0995] MS ESI  $m/z$  471 (M+H);

[0996] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.62 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=436\text{nM}$ .

[0997] 실시예 92: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(프로판-2-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[0998]

[0999]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.61 (dd,  $J=4.9$ , 3.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.15 (dd,  $J=8.5$ , 1.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.21 (br d,  $J=11.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 1H), 2.93 (quin,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.15 (br d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.80 - 1.47 (m, 4H), 1.22 (d,  $J=7.0$  Hz, 6H);

[1000]

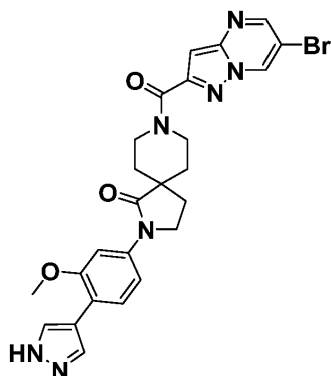
MS ESI  $m/z$  473.1 (M+H);

[1001]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.76 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1002]

실시예 93: 8-{6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1003]

[1004]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9.62 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.70 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.19 - 7.88 (m, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.39 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 4.13 (br d,  $J=13.8$  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,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[1005]

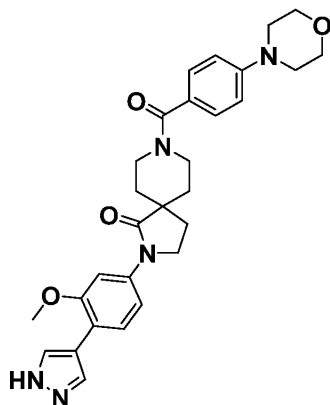
MS ESI  $m/z$  550.1 (M+H);

[1006]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.35 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=5\text{nM}$ .

[1007]

실시예 94: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(4-브로모피라졸-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1008]

[1009]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.31 (br d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.98 (br d,  $J=8.7$  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,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.71 (br d,  $J=9.6$  Hz, 2H), 1.59 (br s, 3H);

[1010]

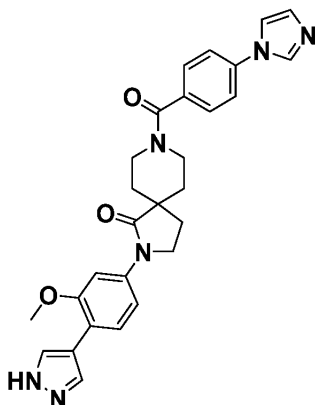
MS ESI  $m/z$  516 ( $M+H$ );

[1011]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.33 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2\text{nM}$ .

[1012]

실시예 95: 8-[4-(1H-이미다졸-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1013]

[1014]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (br d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.61 (br d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.57 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 4.35 (br d,  $J=11.6$  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,  $J=8.6$  Hz, 1H), 1.55 (br d,  $J=6.0$  Hz, 1H);

[1015]

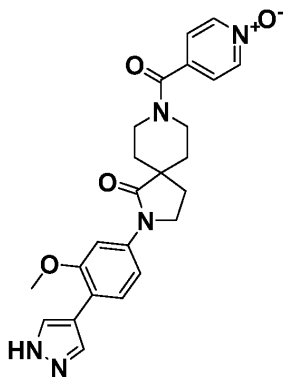
MS ESI  $m/z$  497 ( $M+H$ );

[1016]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.16 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=13\text{nM}$ .

[1017]

실시예 96: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}피리딘-1-올레이트의 제조



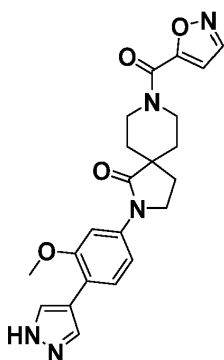
[1018]

[1019]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 7.14 (dd,  $J=8.5$ , 1.6 Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J=11.1$ , 4.0 Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 5H), 3.31 (dt,  $J=17.1$ , 6.3 Hz, 1H), 3.16 (br d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 2.13 (br d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 1.75 (br d,  $J=14.5$  Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 1H);

[1020] MS ESI  $m/z$  448 (M+H);

[1021] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.87 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1095\text{nM}$ .

[1022] 실시예 97: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1,2-옥사졸-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



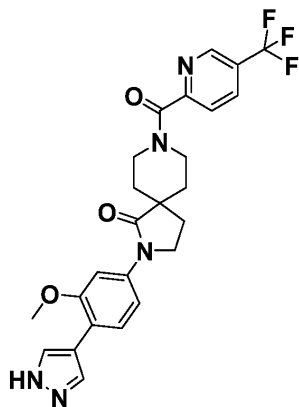
[1023]

[1024]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.60 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.15 (br dd,  $J=16.7$ , 8.0 Hz, 2H), 6.86 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.46 (br d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 3.75 (br s, 5H), 3.43 – 3.27 (m, 2H), 2.15 (br d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 3H), 1.63 (br s, 1H);

[1025] MS ESI  $m/z$  422.2 (M+H);

[1026] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.13 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=427\text{nM}$ .

[1027] 실시예 98: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



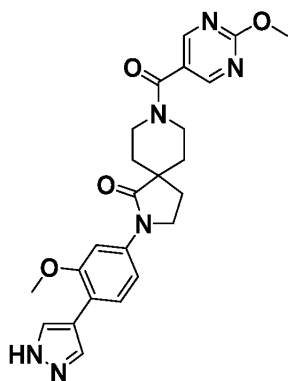
[1028]

[1029]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.37 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.82 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.16 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.37 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 5H), 3.59 (br d,  $J=12.7$  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,  $J=13.8$  Hz, 1H);

[1030] MS ESI  $m/z$  500.2 (M+H);

[1031] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.43 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=259\text{nM}$ .

[1032] 실시예 99: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메톡시피리미딘-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



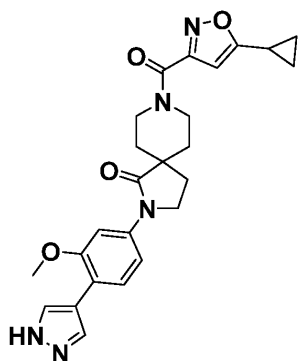
[1033]

[1034]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 2H), 8.16 – 7.89 (m, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 4.30 (br d,  $J=8.2$  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,  $J=5.2$  Hz, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.69 – 1.49 (m, 2H);

[1035] MS ESI  $m/z$  463.2 (M+H);

[1036] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.1 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=464\text{nM}$ .

[1037] 실시예 100: 8-(5-시클로프로필-1,2-옥사졸-3-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



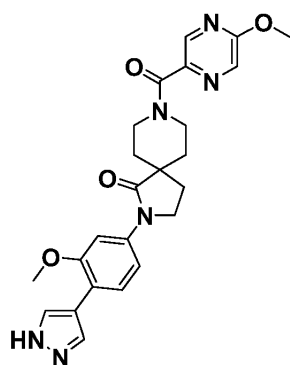
[1038]

[1039]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.31 (br d,  $J=13.1$  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);

[1040] MS ESI  $m/z$  462.2 (M+H);

[1041] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=6\text{nM}$ .

[1042] 실시예 101: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메톡시피라진-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



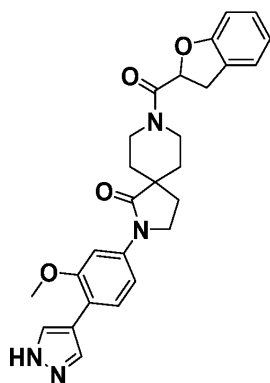
[1043]

[1044]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=12.8$  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,  $J=13.5$  Hz, 1H), 1.53 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H);

[1045] MS ESI  $m/z$  463 (M+H);

[1046] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.22 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=86\text{nM}$ .

[1047] 실시예 102: 8-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



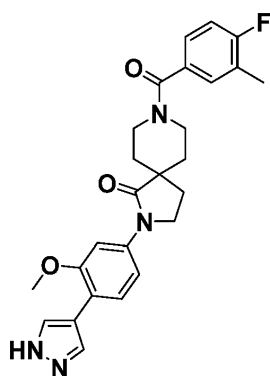
[1048]

[1049]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.24 (br t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.76 – 5.57 (m, 1H), 4.23 (br d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 4.01 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 5H), 3.48 – 3.30 (m, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.17 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.73 – 1.50 (m, 4H);

[1050] MS ESI  $m/z$  473.2 (M+H);

[1051] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.48 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =1966nM.

[1052] 실시예 103: 8-(4-플루오로-3-메틸벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1053]

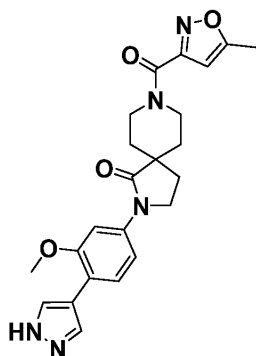
[1054]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.36 (br d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.15 (dd,  $J=8.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.40 – 4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63 – 3.43 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 2H);

[1055] MS ESI  $m/z$  463 (M+H);

[1056] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.51 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =96nM.

[1057] 실시예 104: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





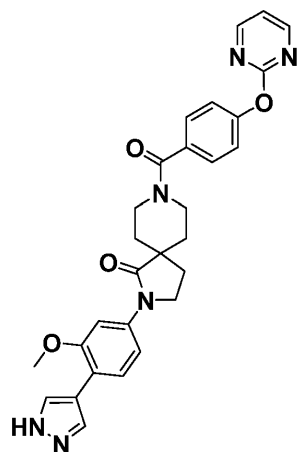
[1058]

[1059]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.32 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 6H), 3.35 (br t,  $J=11.3$  Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.74 – 1.55 (m, 4H);

[1060] MS ESI  $m/z$  436 (M+H);

[1061] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=72\text{nM}$ .

[1062] 실시예 105: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(피리미딘-2-일옥시)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



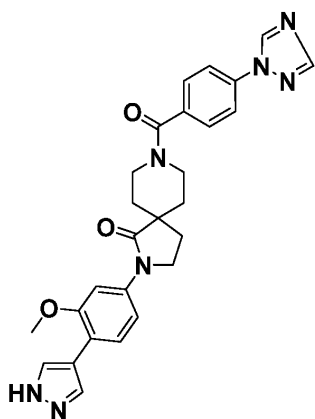
[1063]

[1064]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=4.7$  Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (br d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.16 (br d,  $J=7.6$  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);

[1065] MS ESI  $m/z$  525.1 (M+H);

[1066] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.22 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ .

[1067] 실시예 106: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



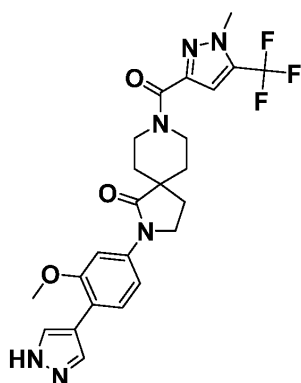
[1068]

[1069]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (br d,  $J=8.5$  Hz, 4H), 7.68 – 7.57 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.54 – 3.47 (m, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.84 – 1.50 (m, 4H);

[1070] MS ESI  $m/z$  498.2 (M+H);

[1071] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.14 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=25\text{nM}$ .

[1072] 실시예 107: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



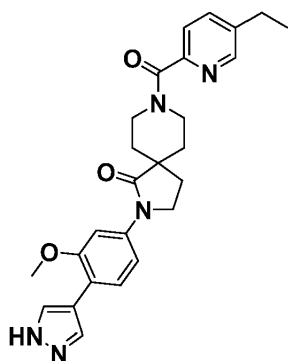
[1073]

[1074]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d,  $J=5.8$  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,  $J=11.0$  Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.17 (br d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H);

[1075] MS ESI  $m/z$  503.2 (M+H);

[1076] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.52 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=67\text{nM}$ .

[1077] 실시예 108: 8-(5-에틸피리딘-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1078]

[1079]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.79 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.36 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 5H), 3.74 (br d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.25 (br t,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.68 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.66 (br d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 1.51 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H);

[1080]

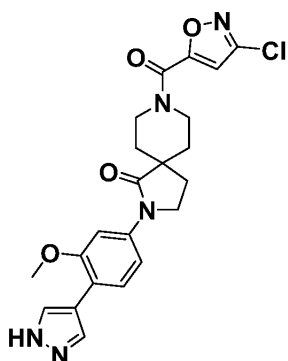
MS ESI  $m/z$  460.2 (M+H);

[1081]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.32 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1082]

실시예 109: 8-(3-클로로-1,2-옥사졸-5-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1083]

[1084]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.5$  Hz, 2H);

[1085]

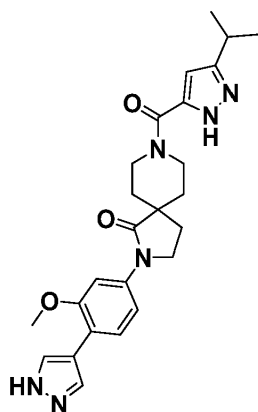
MS ESI  $m/z$  456.2 (M+H);

[1086]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.4 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=362\text{nM}$ .

[1087]

실시예 110: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



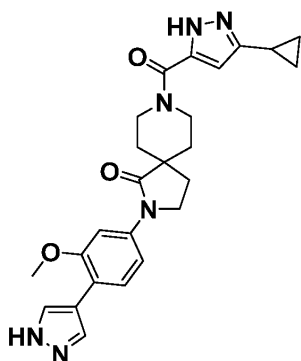
[1088]

[1089]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=13.7$  Hz, 1H), 4.36 (br d,  $J=12.2$  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,  $J=5.3$  Hz, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.23 (br d,  $J=6.8$  Hz, 6H);

[1090] MS ESI  $m/z$  463.3 (M+H);

[1091] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.31 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=34\text{nM}$ .

[1092] 실시예 111: 8-(3-(4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



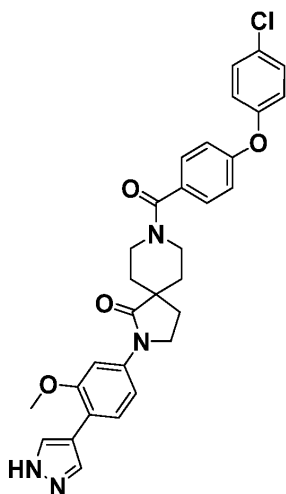
[1093]

[1094]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.58 (br d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.17 (br d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.16 (br d,  $J=4.5$  Hz, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.71 (br d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 1.60 (br d,  $J=19.9$  Hz, 2H), 0.94 (br s, 2H), 0.71 (br d,  $J=3.0$  Hz, 2H);

[1095] MS ESI  $m/z$  461.1 (M+H);

[1096] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.21 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$ .

[1097] 실시예 112: 8-[4-(4-(4-클로로페녹시)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



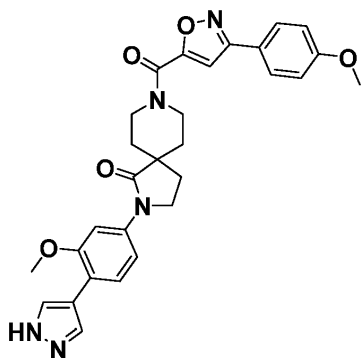
[1098]

[1099]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (br t, J=9.2 Hz, 5H), 7.12 (br d, J=8.9 Hz, 3H), 7.07 (br d, J=8.5 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 Hz, 2H);

[1100] MS ESI  $m/z$  557.2 (M+H);

[1101] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.93 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =39nM.

[1102] 실시예 113: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[3-(4-메톡시페닐)-1,2-옥사졸-5-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



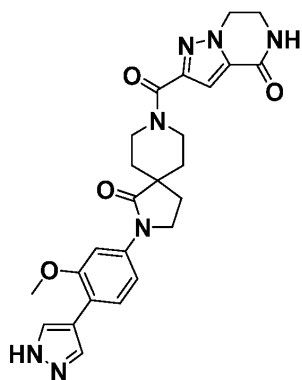
[1103]

[1104]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.36 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.99 (br d, J=13.4 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 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H);

[1105] MS ESI  $m/z$  528.1 (M+H);

[1106] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.68 (방법 2), ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =17nM.

[1107] 실시예 114: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-옥소-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1108]

[1109]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.33 (br s, 1H), 8.14 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (dd,  $J=4.7$ , 3.2 Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J=8.4$ , 1.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.36 (br t,  $J=6.0$  Hz, 4H), 3.87 (s, 5H), 3.65 (br s, 2H), 3.42 (br d,  $J=10.7$  Hz, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.75 (br d,  $J=13.1$  Hz, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H);

[1110]

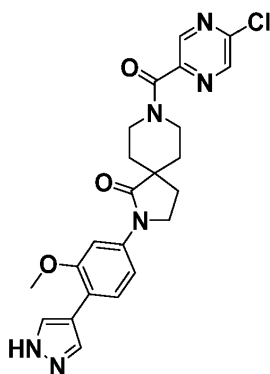
MS ESI  $m/z$  489.9 (M+H);

[1111]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.17 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=6\text{nM}$ .

[1112]

실시예 115: 8-(5-클로로피라진-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1113]

[1114]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.16 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.73 (br d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.34 – 3.12 (m, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.68 (br d,  $J=13.7$  Hz, 1H), 1.53 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[1115]

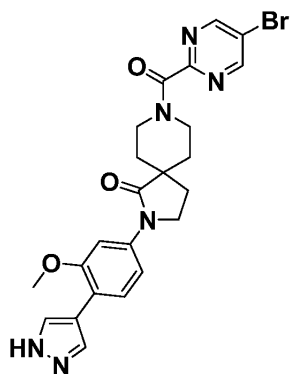
MS ESI  $m/z$  467.2 (M+H);

[1116]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.28 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=200\text{nM}$ .

[1117]

실시예 116: 8-(5-브로모피리미딘-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



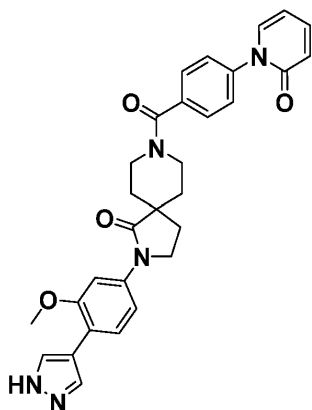
[1118]

[1119]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.11 (s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 4.33 (br d,  $J=12.9$  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,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[1120] MS ESI  $m/z$  511 (M+H);

[1121] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.21 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=88\text{nM}$ .

[1122] 실시예 117: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



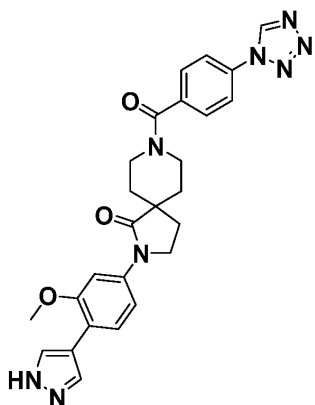
[1123]

[1124]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (br d,  $J=17.7$  Hz, 5H), 7.16 (dd,  $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1H), 6.51 (br d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 6.35 (br t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.65 (br s, 1H), 3.42 (br d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.67 (br s, 1H), 1.57 (br s, 1H);

[1125] MS ESI  $m/z$  524.3 (M+H);

[1126] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.13 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=7\text{nM}$ .

[1127] 실시예 118: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1128]

[1129]

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.14 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.01 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.70 (br d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.66 (br d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 5H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 3.32 (br dd,  $J=10.7, 5.7$  Hz, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.68 (br d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 1H);

[1130]

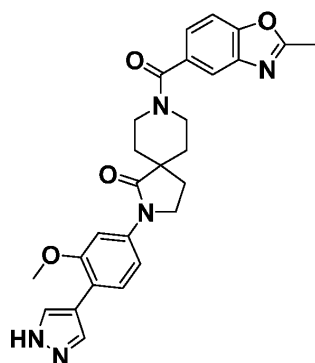
MS ESI  $m/z$  499 (M+H);

[1131]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.16 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=57\text{nM}$ .

[1132]

실시예 119: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메틸-1,3-벤조사졸-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1133]

[1134]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.73 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.1, 3.9$  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,  $J=5.6$  Hz, 1H);

[1135]

MS ESI  $m/z$  486.3 (M+H);

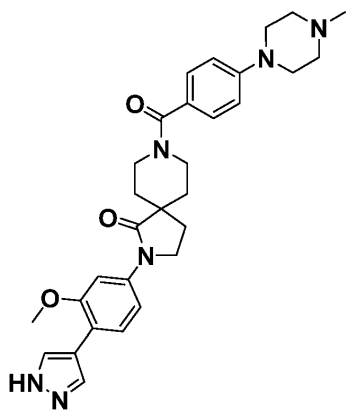
[1136]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.27 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=70\text{nM}$ .

[1137]

실시예 120: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





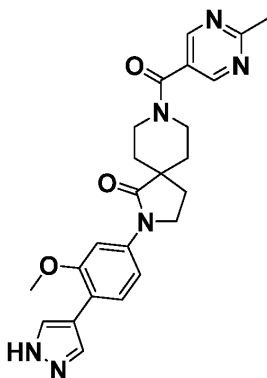
[1138]

[1139]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.18 – 7.91 (m, 2H), 7.61 (dd,  $J=5.0, 3.3$  Hz, 2H), 7.29 (br d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1H), 6.96 (br d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 4.03 (br dd,  $J=11.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 5H), 3.63 (br d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 3.17 (br d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 2.51 (br s, 8H), 2.46 (br d,  $J=4.4$  Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.57 (br d,  $J=10.7$  Hz, 2H);

[1140] MS ESI  $m/z$  529.2 (M+H);

[1141] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.98 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=0.3\text{nM}$ .

[1142] 실시예 121: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메틸피리미딘-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



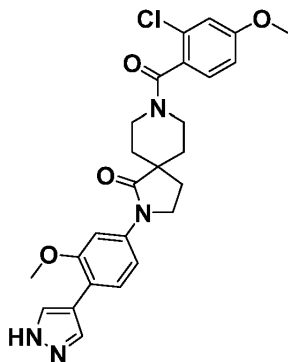
[1143]

[1144]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.32 (br d,  $J=11.0$  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,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.77 (br d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.67 (br d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 1.55 (br d,  $J=11.9$  Hz, 1H);

[1145] MS ESI  $m/z$  447.2 (M+H);

[1146] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.99 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=585\text{nM}$ .

[1147] 실시예 122: 8-(2-클로로-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



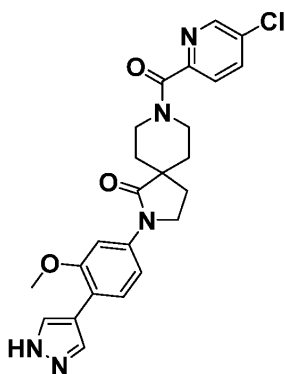
[1148]

[1149]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.16 – 7.88 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.12 (br d,  $J=9.3$  Hz, 2H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 4.37 (br d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.1$ , 4.2 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 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.65 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 1.49 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H);

[1150] MS ESI  $m/z$  495 (M+H);

[1151] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.47 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=11\text{nM}$ .

[1152] 실시예 123: 8-(5-클로로피리딘-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



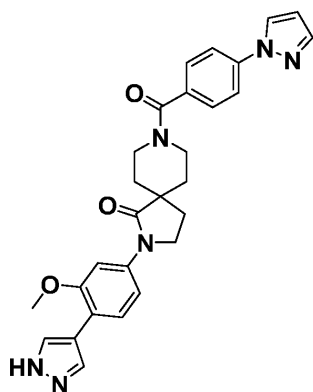
[1153]

[1154]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J=8.4$ , 2.2 Hz, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.15 (dd,  $J=8.4$ , 1.4 Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 5H), 3.67 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 3.34 – 3.08 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.66 (br d,  $J=12.9$  Hz, 1H), 1.52 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[1155] MS ESI  $m/z$  466 (M+H);

[1156] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.33 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}=65\text{nM}$ .

[1157] 실시예 124: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1H-피라졸-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



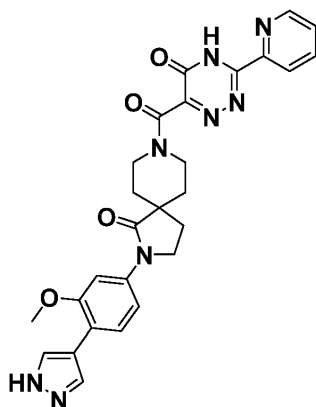
[1158]

[1159]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.58 (br s, 1H), 8.11 (br d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.01 (br d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.94 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.57 (br d,  $J=8.6$  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);

[1160] MS ESI  $m/z$  496.9 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1161] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.48 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=62\text{nM}$ .

[1162] 실시예 125: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[5-옥소-3-(피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1,2,4-트리아진-6-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



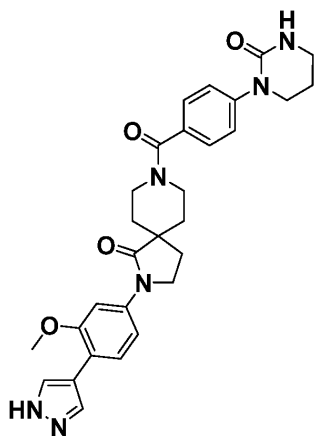
[1163]

[1164]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 8.33 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.12 (br t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.09 – 7.89 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.31 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 5H), 3.66 (br d,  $J=14.6$  Hz, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.74 (br d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.66 (br d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 1.54 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H);

[1165] MS ESI  $m/z$  527.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1166] 분석용 HPLC 채류 시간: 0.86 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=26\text{nM}$ .

[1167] 실시예 126: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소-1,3-디아지난-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



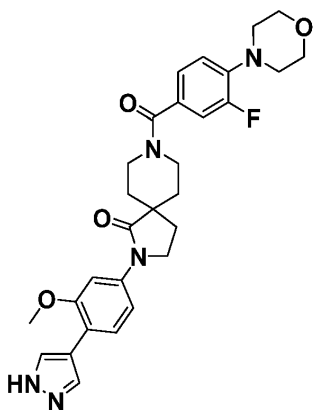
[1168]

[1169]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 7.24 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.14 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.65 (br t,  $J=5.3$  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,  $J=5.3$  Hz, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H);

[1170] MS ESI  $m/z$  529 (M+H);

[1171] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.22 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=7.7\text{nM}$ .

[1172] 실시예 127: 8-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



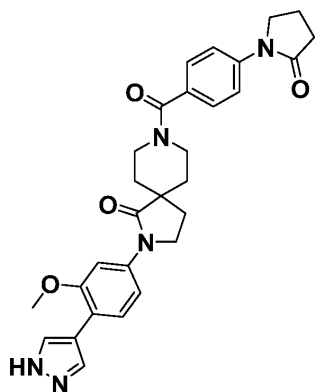
[1173]

[1174]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.14 - 7.85 (m, 2H), 7.60 (br d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.08 (br t,  $J=8.5$  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);

[1175] MS ESI  $m/z$  534.3 (M+H);

[1176] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.47 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=11.2\text{nM}$ .

[1177] 실시예 128: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소스피로[4.5]데칸-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



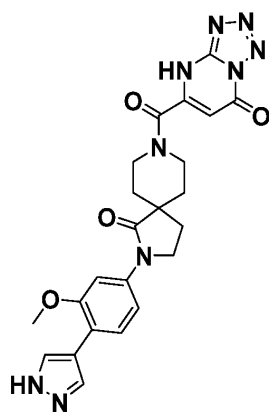
[1178]

[1179]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.44 (br d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.7$  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,  $J=19.3, 4.2$  Hz, 1H), 2.15 (br s, 2H), 2.08 (br t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 2H);

[1180] MS ESI  $m/z$  514.2 (M+H);

[1181] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.27 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=13\text{nM}$ .

[1182] 실시예 129: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{7-옥소-4H,7H-[1,2,3,4]테트라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



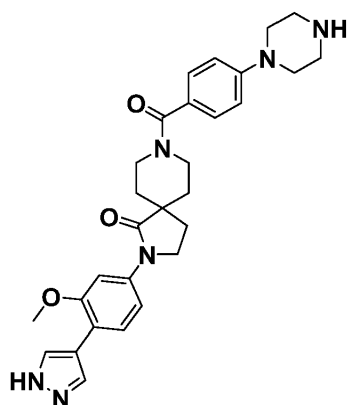
[1183]

[1184]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=13.3$  Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.66 (br d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.37 (br d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (br t,  $J=11.1$  Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.64 (br d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 1.51 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H);

[1185] MS ESI  $m/z$  490.18, 490.18 (M+H);

[1186] 분석용 HPLC 체류 시간: (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=292\text{nM}$ .

[1187] 실시예 130: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(피페라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



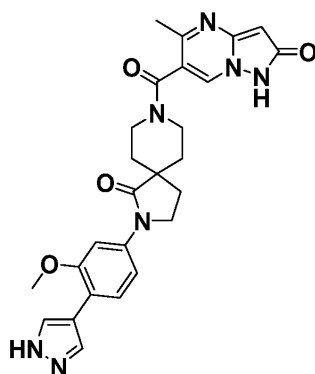
[1188]

[1189]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.34 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J=8.5$  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,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.57 (br d,  $J=10.1$  Hz, 2H);

[1190] MS ESI  $m/z$  515.2 (M+H);

[1191] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.08 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=0.4\text{nM}$ .

[1192] 실시예 131: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{5-메틸-2-옥소-1H,2H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



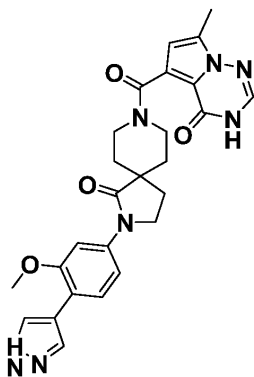
[1193]

[1194]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.25 (br s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.38 (br d,  $J=11.3$  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,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.54 (br s, 1H);

[1195] MS ESI  $m/z$  502 (M+H);

[1196] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.06 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2087\text{nM}$ .

[1197] 실시예 132: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{7-메틸-4-옥소-3H,4H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



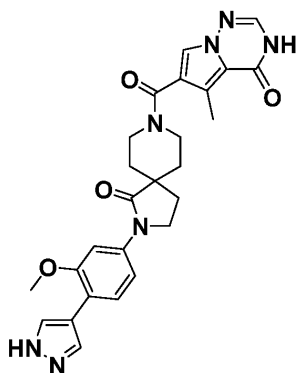
[1198]

[1199]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.38 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J=18.6$  Hz, 6H), 3.61 (br d,  $J=14.0$  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,  $J=13.1$  Hz, 1H);

[1200] MS ESI  $m/z$  (M+H);

[1201] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.25 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=3\text{nM}$ .

[1202] 실시예 133: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{5-메틸-4-옥소-3H,4H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



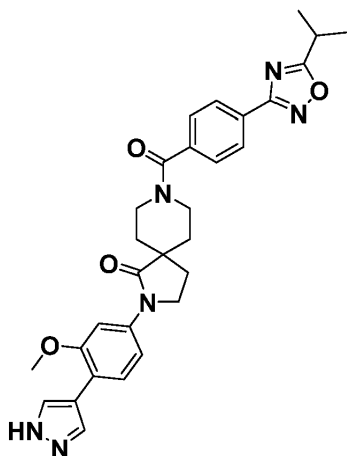
[1203]

[1204]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=6.8$  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);

[1205] MS ESI  $m/z$  502.2 (M+H);

[1206] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.18 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=88\text{nM}$ .

[1207] 실시예 134: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[5-(프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



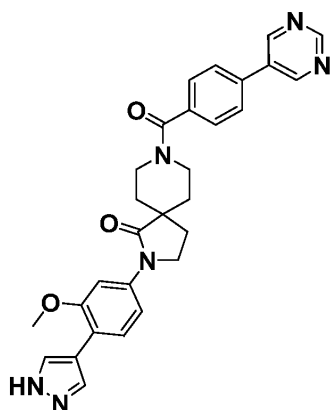
[1208]

[1209]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.08 (br d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 8.03 (br s, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  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,  $J=11.0$  Hz, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.53 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 1.39 (br d,  $J=6.7$  Hz, 6H);

[1210] MS ESI  $m/z$  541.1 (M+H);

[1211] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.76 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=75\text{nM}$ .

[1212] 실시예 135: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(피리미딘-5-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1213]

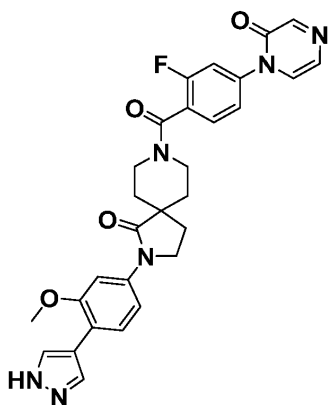
[1214]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.26 - 9.14 (m, 3H), 8.01 (br s, 2H), 7.91 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 4H), 7.14 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.58 (br s, 2H), 3.31 (br d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.17 (br d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.88 - 1.61 (m, 3H), 1.53 (br d,  $J=10.1$  Hz, 1H);

[1215] MS ESI  $m/z$  509 (M+H);

[1216] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.29 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=10\text{nM}$ .

[1217] 실시예 136: 8-[2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





[1218]

[1219]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.19 – 7.87 (m, 2H), 7.70 (br d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 5H), 7.37 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.52 (br d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.59 – 6.48 (m, 1H), 6.37 (br t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.39 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.30 (br d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.65 (m, 3H), 1.56 (br d,  $J=13.1$  Hz, 1H);

[1220]

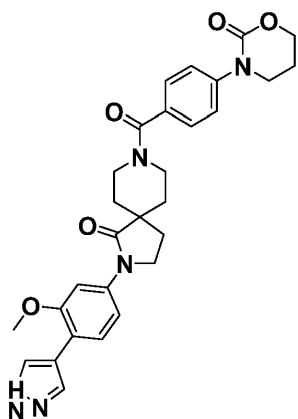
MS ESI  $m/z$  543.2 (M+H);

[1221]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=4.2\text{nM}$ .

[1222]

실시예 137: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1223]

[1224]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (br d,  $J=3.4$  Hz, 4H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.35 (br t,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.70 (br t,  $J=6.0$  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);

[1225]

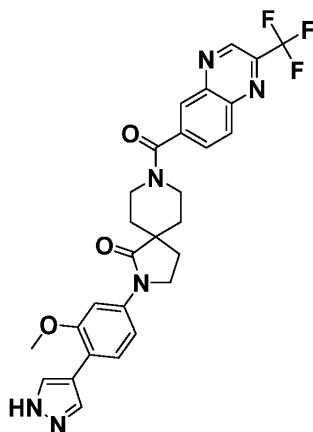
MS ESI  $m/z$  530.4 (M+H);

[1226]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.2 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=7.1\text{nM}$ .

[1227]

실시예 138: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[2-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-6-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1228]

[1229]

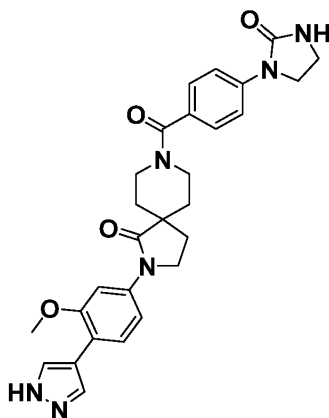
MS ESI  $m/z$  551.2 (M+H);

[1230]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.58 방법 1; ROCK2  $IC_{50}$ =63nM.

[1231]

실시예 139: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1232]

[1233]

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.38 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J$ =8.2 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 Hz, 1H), 3.17 (br d,  $J$ =4.6 Hz, 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.58 (br d,  $J$ =4.6 Hz, 2H);

[1234]

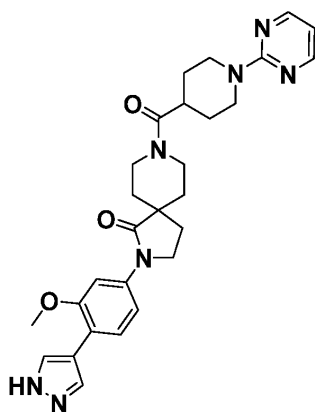
MS ESI  $m/z$  515.3 (M+H);

[1235]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.11 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}$ =3.7nM.

[1236]

실시예 140: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



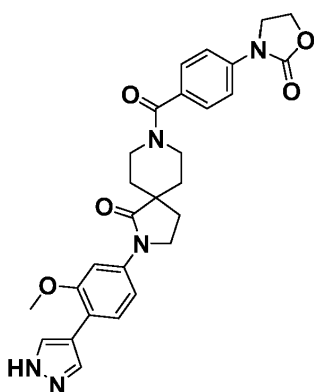
[1237]

[1238]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.34 (br d,  $J=4.5$  Hz, 2H), 8.21 – 7.88 (m, 2H), 7.70 – 7.53 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.59 (br t,  $J=4.5$  Hz, 1H), 4.66 (br d,  $J=10.7$  Hz, 2H), 4.25 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 4.01 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.28 (br t,  $J=11.4$  Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 4H), 2.87 (br t,  $J=10.4$  Hz, 1H), 2.14 (br t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 1.78 – 1.39 (m, 9H);

[1239] MS ESI  $m/z$  516.2 (M+H);

[1240] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.41 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =1240nM.

[1241] 실시예 141: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



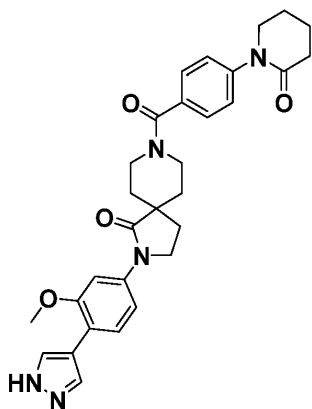
[1242]

[1243]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 4H), 7.46 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.46 (br t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 4.09 (br t,  $J=7.8$  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);

[1244] MS ESI  $m/z$  515.9 (M+H);

[1245] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.28 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =3nM.

[1246] 실시예 142: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



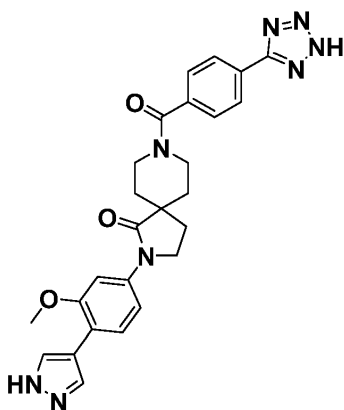
[1247]

[1248]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63 (br t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.32 – 3.11 (m, 2H), 2.41 (br t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 1.74 (br s, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H);

[1249] MS ESI  $m/z$  528.2 ( $\text{M}^+\text{H}$ );

[1250] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.26 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=8.8\text{nM}$ .

[1251] 실시예 143: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



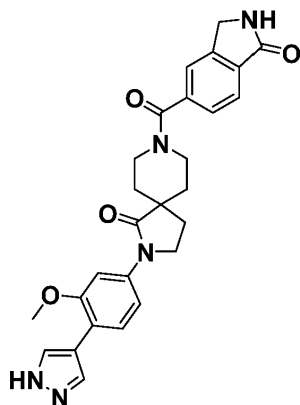
[1252]

[1253]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.07 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (d,  $J=7.9$  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,  $J=8.2$  Hz, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H);

[1254] MS ESI  $m/z$  499.3 ( $\text{M}^+\text{H}$ );

[1255] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.19 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1018\text{nM}$ .

[1256] 실시예 144: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

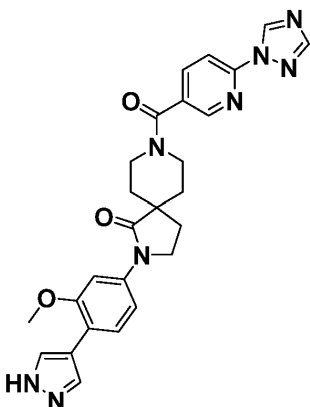


[1257]

[1258]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.75 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.61 (br d,  $J=5.5$  Hz, 3H), 7.49 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=9.2$  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);

[1259] MS ESI  $m/z$  486.02, 486.02 ( $\text{M}+\text{H}$ ); ROCK2  $\text{IC}_{50}=94\text{nM}$ .

[1260] 실시예 145: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



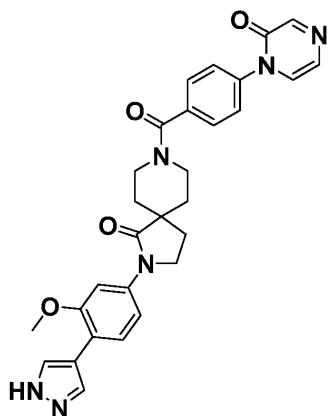
[1261]

[1262]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.09 – 7.91 (m, 3H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.34 (br d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.23 (br d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 2.15 (br d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 1.79 (br s, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.56 (br s, 1H);

[1263] MS ESI  $m/z$  499.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1264] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.2 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=54\text{nM}$ .

[1265] 실시예 146: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(2-옥소-1,2-디히드로피라진-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1266]

[1267]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.04 (br d,  $J=12.5$  Hz, 2H), 7.71 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 6H), 7.42 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 4.13 (br d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.39 (br d,  $J=4.0$  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);

[1268]

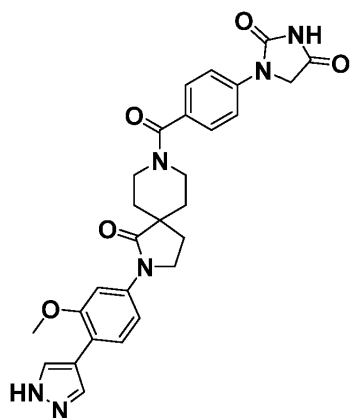
MS ESI  $m/z$  525.3 (M+H);

[1269]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.16 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1270]

실시예 147: 1-(4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}페닐)이미다졸리딘-2,4-디온의 제조



[1271]

[1272]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.18 – 7.90 (m, 2H), 7.68 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.61 (br d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.44 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=7.3$  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,  $J=8.2$  Hz, 2H);

[1273]

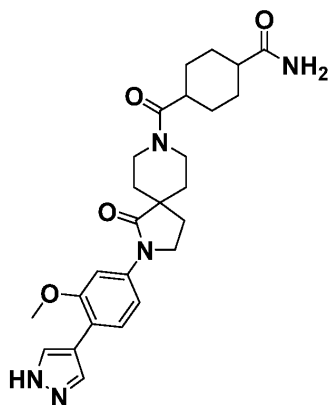
MS ESI  $m/z$  529.4 (M+H);

[1274]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.18 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1275]

실시예 148: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}시클로헥산-1-카르복스아미드의 제조



[1276]

[1277]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.00 (br s, 2H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.12 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.24 (br d,  $J=13.7$  Hz, 1H), 3.91 (br d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 3.80 (br s, 6H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.81 (br t,  $J=10.3$  Hz, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.11 (br t,  $J=6.6$  Hz, 4H), 1.74 (br s, 2H), 1.67 (br s, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 4H);

[1278]

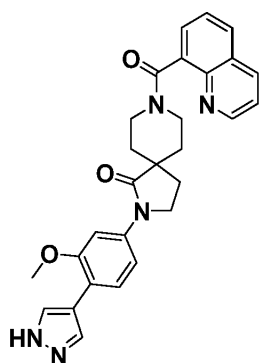
MS ESI  $m/z$  480.4 (M+H);

[1279]

분석용 HPLC 채류 시간: 0.94 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =2165nM.

[1280]

실시예 149: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(퀴놀린-8-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1281]

[1282]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.96 (br dd,  $J=10.7$ , 3.1 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,  $J=6.4$  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 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);

[1283]

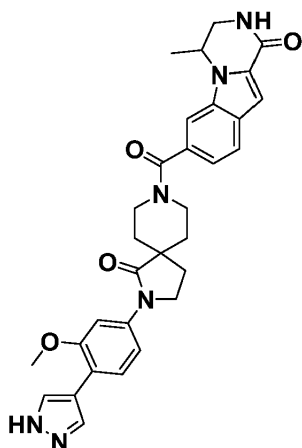
MS ESI  $m/z$  481.9 (M+H);

[1284]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =251nM.

[1285]

실시예 150: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-메틸-1-옥소-1H,2H,3H,4H-피라지노[1,2-a]인돌-7-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



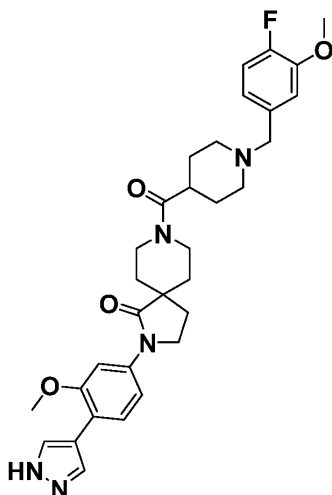
[1286]

[1287]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.13 (br d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.75 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (br d,  $J=8.4$  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,  $J=12.5, 4.8$  Hz, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.15 (br dd,  $J=16.5, 4.2$  Hz, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.50 (br d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 1.30 (br d,  $J=6.4$  Hz, 3H);

[1288] MS ESI  $m/z$  553.3 (M+H);

[1289] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.16 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=144\text{nM}$ .

[1290] 실시예 151: 8-{1-[(4-플루오로-3-메톡시페닐)메틸]피페리딘-4-카르보닐}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1291]

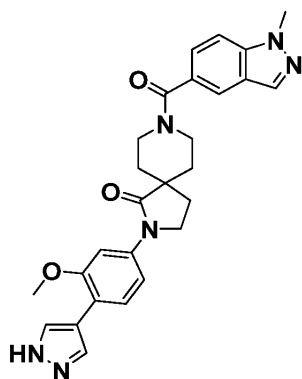
[1292]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.07 (br d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.84 (br d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 4.25 (br d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (br t,  $J=12.3$  Hz, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 3H), 2.60 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 2.12 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.99 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.74 – 1.42 (m, 9H);

[1293] MS ESI  $m/z$  576.2 (M+H);

[1294] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.46 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2472\text{nM}$ .

[1295] 실시예 152: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-인다졸-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





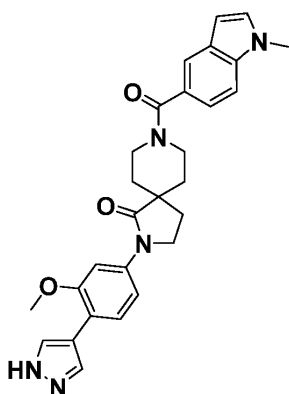
[1296]

[1297]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.35 (br d, J=8.7 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);

[1298] MS ESI  $m/z$  485.2 (M+H);

[1299] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.21 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =6.2nM.

[1300] 실시예 153: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-인돌-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



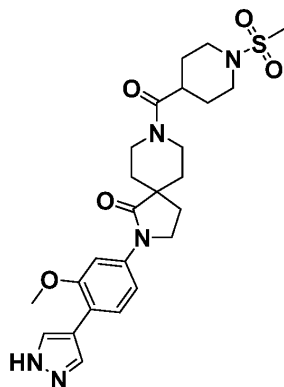
[1301]

[1302]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.49 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=2.2 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 6.51 (br d, J=2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (br s, 9H), 3.19 (br d, J=18.9 Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.56 (br d, J=4.5 Hz, 2H);

[1303] MS ESI  $m/z$  484.3 (M+H);

[1304] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.42 방법 2; ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =4.5nM.

[1305] 실시예 154: 8-(1-메탄술폰닐피페리딘-4-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



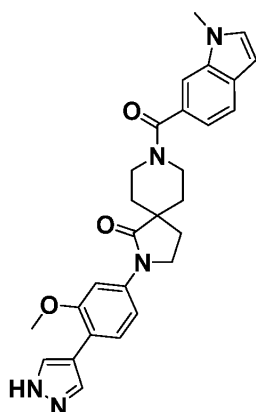
[1306]

[1307]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.25 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 3.93 (br d,  $J=13.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.58 (br s, 5H), 3.25 (br t,  $J=11.6$  Hz, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 7H), 2.13 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.73 (br s, 3H), 1.65 – 1.51 (m, 5H);

[1308] MS ESI  $m/z$  516.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1309] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.07 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =1995nM.

[1310] 실시예 155: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-인돌-6-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



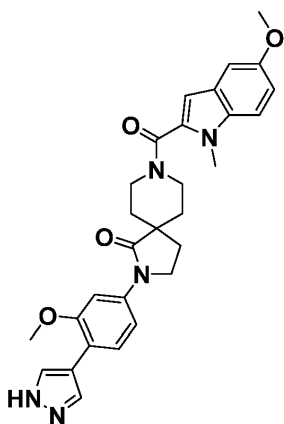
[1311]

[1312]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (br d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.13 (br d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.48 (br d,  $J=2.3$  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,  $J=2.0$  Hz, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 2H);

[1313] MS ESI  $m/z$  484.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1314] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.47 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =40nM.

[1315] 실시예 156: 8-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



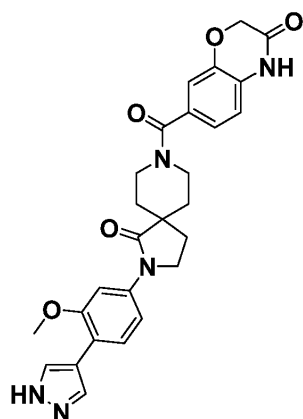
[1316]

[1317]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.42 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J=8.9$ , 2.0 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);

[1318] MS ESI  $m/z$  514.4 (M+H);

[1319] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.61 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=54\text{nM}$ .

[1320] 실시예 157: 7-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조옥사진-3-온의 제조



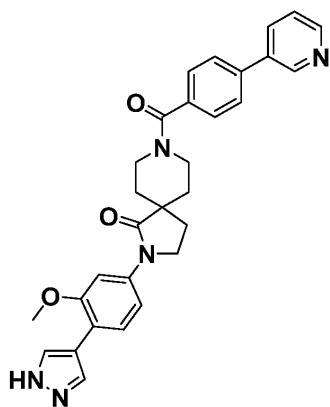
[1321]

[1322]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.7$  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,  $J=2.6$  Hz, 2H);

[1323] MS ESI  $m/z$  502.1 (M+H);

[1324] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.12 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=22\text{nM}$ .

[1325] 실시예 158: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(피리딘-3-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



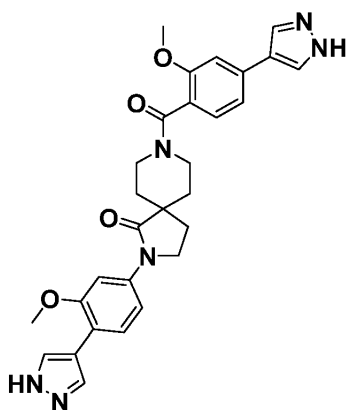
[1326]

[1327]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.94 (br s, 1H), 8.60 (br d,  $J=3.8$  Hz, 1H), 8.13 (br d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 2H), 7.83 (br d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.61 (br d,  $J=2.9$  Hz, 2H), 7.55 (br d,  $J=8.2$  Hz, 3H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.17 (br d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H);

[1328] MS ESI  $m/z$  508.2 (M+H);

[1329] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.97 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=4.1\text{nM}$ .

[1330] 실시예 159: 8-[2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



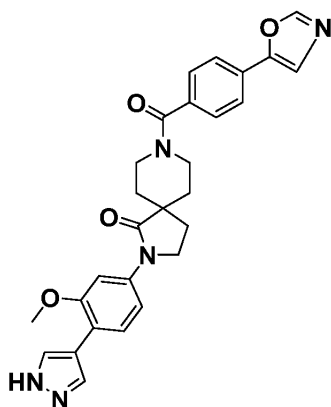
[1331]

[1332]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.41 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 2H), 7.61 (br d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.35 (br d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.96 (br d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 7H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.93 (br d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 1.48 (br d,  $J=12.2$  Hz, 1H);

[1333] MS ESI  $m/z$  527.1 (M+H);

[1334] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.24 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=29\text{nM}$ .

[1335] 실시예 160: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1,3-옥사졸-5-일)벤조일]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



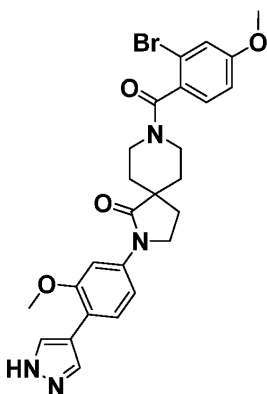
[1336]

[1337]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.33 (br d,  $J=6.6$  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,  $J=4.1$  Hz, 3H), 1.55 (br s, 1H);

[1338] MS ESI  $m/z$  497.9 (M+H);

[1339] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.36 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=23\text{nM}$ .

[1340] 실시예 161: 8-(2-(2-브로모-4-메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



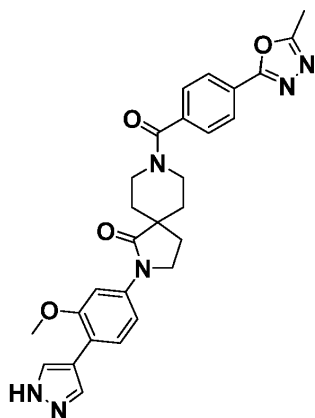
[1341]

[1342]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (br t,  $J=9.8$  Hz, 1H), 7.03 (br t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.90 – 3.63 (m, 8H), 3.31 (br d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 3.23 – 3.03 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 1.48 (br d,  $J=9.6$  Hz, 1H);

[1343] MS ESI  $m/z$  539.3 (M+H);

[1344] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.47 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=17\text{nM}$ .

[1345] 실시예 162: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



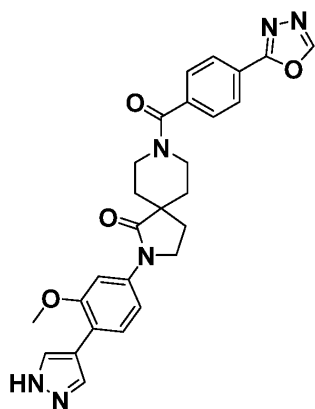
[1346]

[1347]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.05 (br d,  $J=8.1$  Hz, 4H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.27 (br d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 3.17 (br d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.16 (br d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 3H), 1.54 (br s, 1H);

[1348] MS ESI  $m/z$  513.3 (M+H);

[1349] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.18 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$ .

[1350] 실시예 163: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



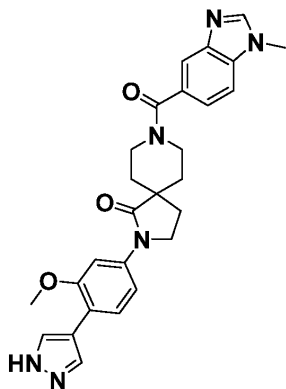
[1351]

[1352]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.11 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.62 (br d,  $J=8.1$  Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 3.80 (br s, 5H), 3.57 (br d,  $J=13.1$  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,  $J=10.7$  Hz, 1H);

[1353] MS ESI  $m/z$  499.1 (M+H);

[1354] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ .

[1355] 실시예 164: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



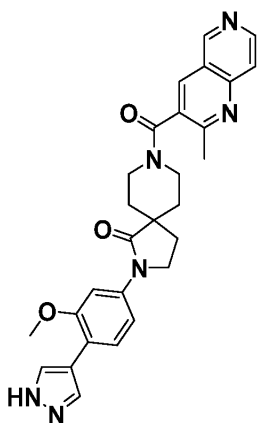
[1356]

[1357]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 8.02 (br d,  $J=1.8$  Hz, 2H), 7.71 – 7.56 (m, 4H), 7.34 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  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,  $J=5.0$  Hz, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.59 (br d,  $J=9.9$  Hz, 2H);

[1358] MS ESI  $m/z$  485 (M+H);

[1359] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.17 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.6\text{nM}$ .

[1360] 실시예 165: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-메틸-1,6-나프티리딘-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



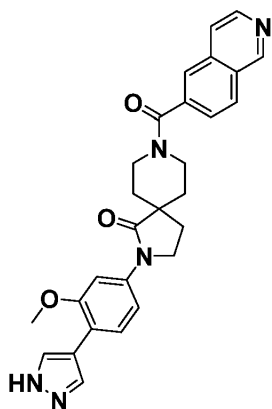
[1361]

[1362]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.39 (br s, 1H), 8.74 (br d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.54 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (br d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.87 (br d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.61 (br d,  $J=8.2$  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,  $J=11.3$  Hz, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 3H), 1.49 (br d,  $J=5.5$  Hz, 1H);

[1363] MS ESI  $m/z$  496.9 (M+H);

[1364] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.07 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=896\text{nM}$ .

[1365] 실시예 166: 8-(이소클로란-6-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



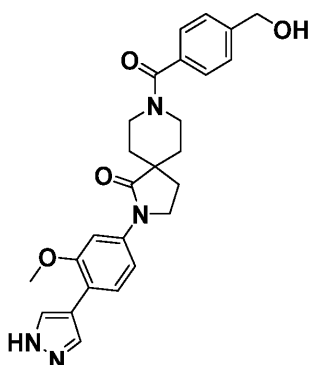
[1366]

[1367]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.03 (br d,  $J=12.2$  Hz, 3H), 7.94 (br d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.69 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 5H), 3.60 (br d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 3.26 (br dd,  $J=19.9$ , 12.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.52 (br d,  $J=10.4$  Hz, 1H);

[1368] MS ESI  $m/z$  482.2 (M+H);

[1369] 분석용 HPLC 채류 시간: 0.89 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=33\text{nM}$ .

[1370] 실시예 167: 8-[4-(4-히드록시메틸)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1371]

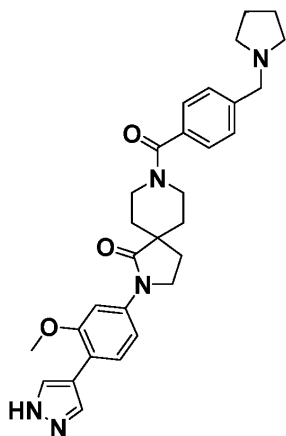
[1372]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.12 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (br s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.09 (br d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 2.13 (br s, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.50 (br d,  $J=7.5$  Hz, 1H);

[1373] MS ESI  $m/z$  460.9 (M+H);

[1374] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.2 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=53\text{nM}$ .

[1375] 실시예 168: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-[(피롤리딘-1-일)메틸]벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





[1376]

[1377]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 4H), 7.14 (br d, J=8.8 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 Hz, 1H), 3.23 (br d, J=10.0 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);

[1378]

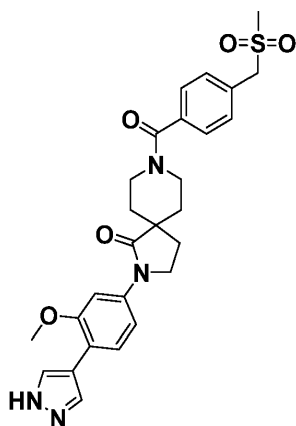
MS ESI  $m/z$  514.2 (M+H);

[1379]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.07 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =17nM.

[1380]

실시예 169: 8-[4-(메탄술폰닐메틸)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1381]

[1382]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 4H), 7.15 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.59 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 3.25 (br d, J=10.9 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);

[1383]

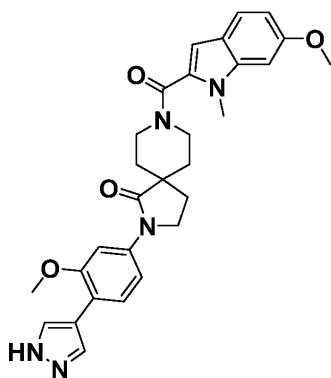
MS ESI  $m/z$  523.1 (M+H);

[1384]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.19 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =13nM.

[1385]

실시예 170: 8-(6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



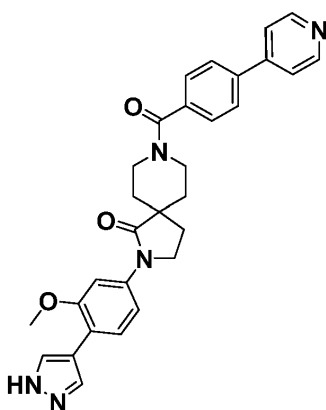
[1386]

[1387]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.18 - 7.91 (m, 2H), 7.61 (br d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (br d,  $J=8.8$  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,  $J=10.2$  Hz, 2H);

[1388] MS ESI  $m/z$  514.1 (M+H);

[1389] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.62 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=118\text{nM}$ .

[1390] 실시예 171: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(4-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



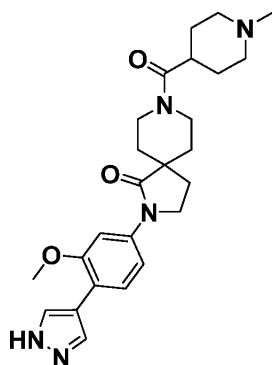
[1391]

[1392]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.66 (br d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.89 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.76 (br d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.14 (br d,  $J=8.6$  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,  $J=5.0$  Hz, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.54 (br s, 1H);

[1393] MS ESI  $m/z$  508.1 (M+H);

[1394] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.36 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=5.5\text{nM}$ .

[1395] 실시예 172: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸피페리딘-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



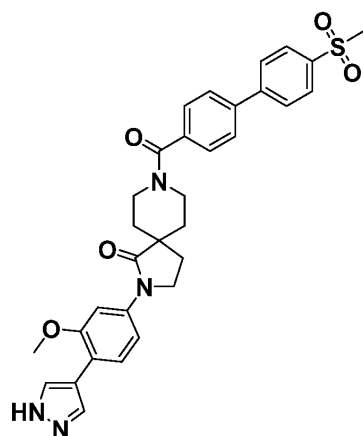
[1396]

[1397]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.25 (br d,  $J=12.2$  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);

[1398] MS ESI  $m/z$  452.2 (M+H);

[1399] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.01 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2068\text{nM}$ .

[1400] 실시예 173: 8-{4'-(4-메탄술폰닐-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



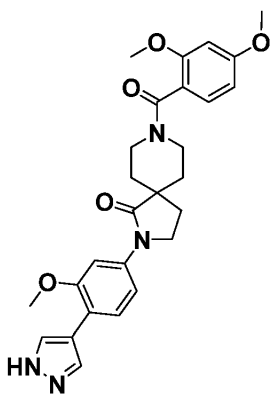
[1401]

[1402]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.20 – 7.90 (m, 6H), 7.85 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  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);

[1403] MS ESI  $m/z$  585.1 (M+H);

[1404] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.46 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=3.7\text{nM}$ .

[1405] 실시예 174: 8-(2,4-디메톡시벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1406]

[1407]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (br d,  $J=8.0$  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,  $J=11.3$  Hz, 1H), 3.12 – 2.89 (m, 2H), 2.11 (br d,  $J=17.0$  Hz, 2H), 1.70 (br d,  $J=11.4$  Hz, 2H), 1.60 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 1.45 (br d,  $J=13.0$  Hz, 1H);

[1408]

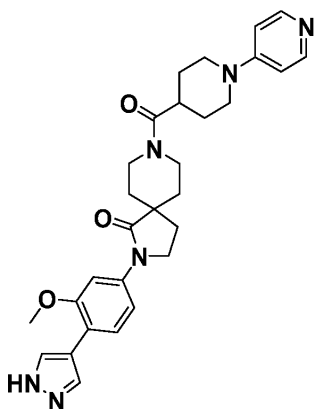
MS ESI  $m/z$  490.9 (M+H);

[1409]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.44 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=29\text{nM}$ .

[1410]

실시예 175: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[1-(피리딘-4-일)피페리딘-4-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1411]

[1412]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (br d,  $J=4.2$  Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.81 (br d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 4.25 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.94 (br d,  $J=11.4$  Hz, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.26 (br t,  $J=11.5$  Hz, 1H), 2.96 (br d,  $J=13.5$  Hz, 4H), 2.14 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (br s, 3H), 1.57 (br d,  $J=14.6$  Hz, 5H);

[1413]

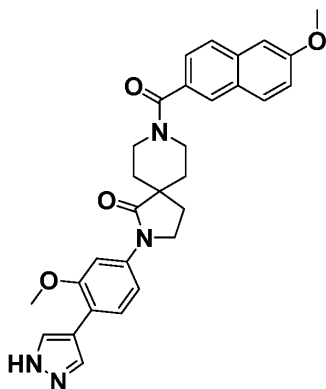
MS ESI  $m/z$  515.2 (M+H);

[1414]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.02 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=195\text{nM}$ .

[1415]

실시예 176: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(6-메톡시나프탈렌-2-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



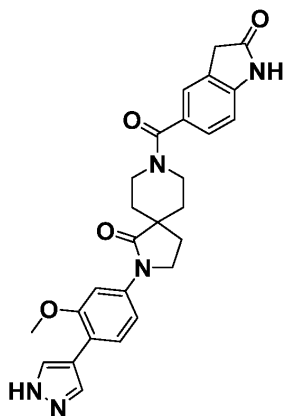
[1416]

[1417]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd,  $J=9.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.87 (br d,  $J=12.4$  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);

[1418] MS ESI  $m/z$  511.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1419] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.69 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=20\text{nM}$ .

[1420] 실시예 177: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



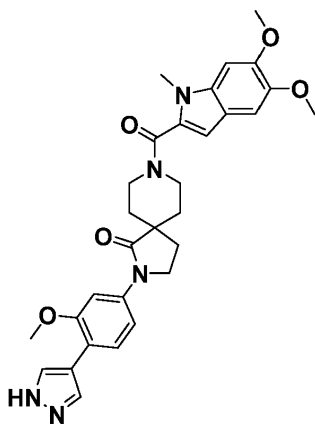
[1421]

[1422]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=7.9$  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);

[1423] MS ESI  $m/z$  485.9 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1424] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.13 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=78\text{nM}$ .

[1425] 실시예 178: 8-(5,6-디메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



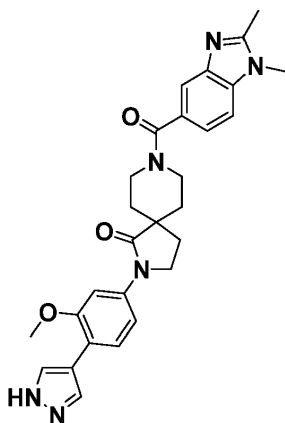
[1426]

[1427]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=14.4$  Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d,  $J=9.7$  Hz, 6H), 2.17 (br t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.62 (br d,  $J=13.0$  Hz, 2H);

[1428] MS ESI  $m/z$  544.1 (M+H);

[1429] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.4 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=14\text{nM}$ .

[1430] 실시예 179: 8-(1,2-디메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



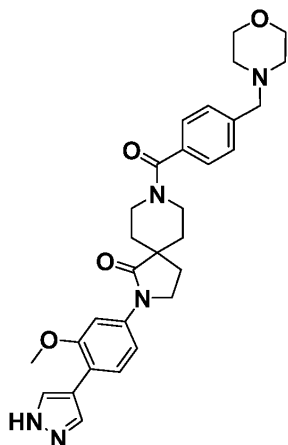
[1431]

[1432]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.19 – 7.87 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  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);

[1433] MS ESI  $m/z$  499.1 (M+H);

[1434] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.22 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.3\text{nM}$ .

[1435] 실시예 180: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



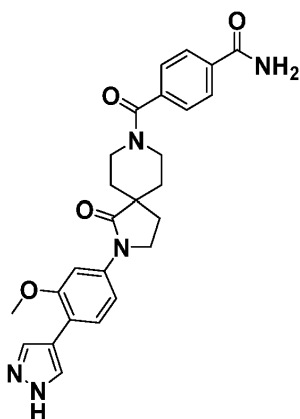
[1436]

[1437]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.58 (br d,  $J=4.0$  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);

[1438] MS ESI  $m/z$  530.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1439] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.31 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$ .

[1440] 실시예 181: 4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}벤즈아미드의 제조



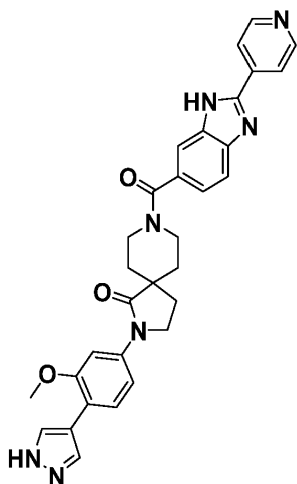
[1441]

[1442]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.13 (br s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.91 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (br d,  $J=7.7$  Hz, 3H), 7.12 (br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=11.8$  Hz, 1H), 3.74 (br s, 5H), 3.53 (br d,  $J=11.1$  Hz, 1H), 3.23 (br d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.50 (br d,  $J=12.4$  Hz, 1H);

[1443] MS ESI  $m/z$  474.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1444] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.97 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=35\text{nM}$ .

[1445] 실시예 182: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[2-(피리딘-4-일)-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



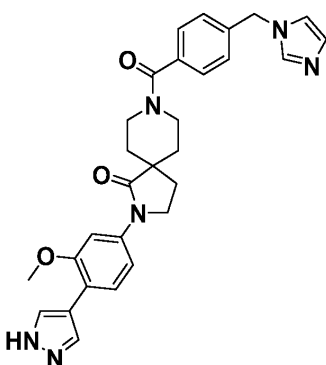
[1446]

[1447]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.79 (br d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 8.11 (br d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.72 (br s, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.34 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=7.9$  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);

[1448] MS ESI  $m/z$  548.2 (M+H);

[1449] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.21 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=16\text{nM}$ .

[1450] 실시예 183: 8-{4-[(1H-이미다졸-1-일)메틸]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1451]

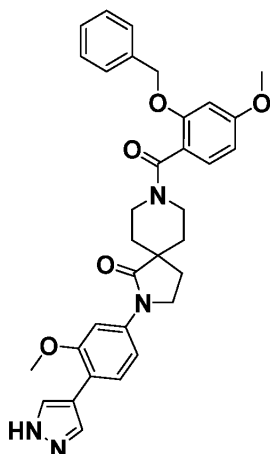
[1452]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.12 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.10 (br d,  $J=9.7$  Hz, 1H), 2.12 (br d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 3H), 1.48 (br d,  $J=9.6$  Hz, 1H);

[1453] MS ESI  $m/z$  511.2 (M+H);

[1454] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.24 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=23\text{nM}$ .

[1455] 실시예 184: 8-[2-(벤질옥시)-4-메톡시벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조





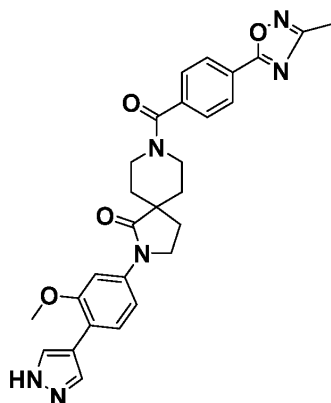
[1456]

[1457]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.8$  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);

[1458] MS ESI  $m/z$  567 (M+H);

[1459] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.78 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1460] 실시예 185: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



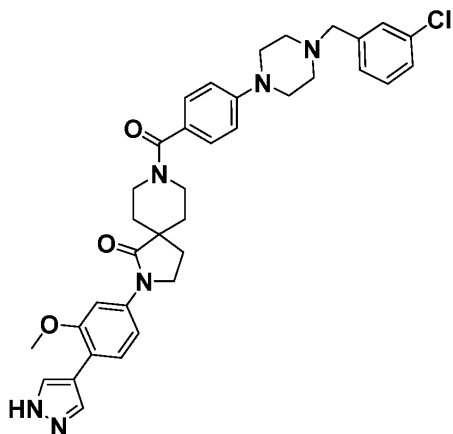
[1461]

[1462]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 8.12 – 7.85 (m, 2H), 7.72 – 7.54 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.35 (br d,  $J=12.1$  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,  $J=9.4$  Hz, 1H);

[1463] MS ESI  $m/z$  513.3 (M+H);

[1464] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.37 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=37\text{nM}$ .

[1465] 실시예 186: 8-(4-{4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



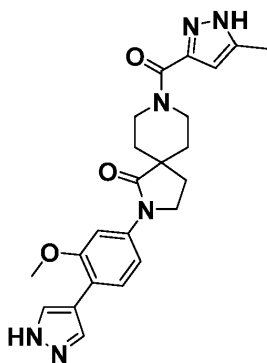
[1466]

[1467]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br d,  $J=2.3$  Hz, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 6H), 7.14 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.95 (br d,  $J=8.5$  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,  $J=6.2$  Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.56 (br d,  $J=10.2$  Hz, 2H);

[1468] MS ESI  $m/z$  639.3 (M+H);

[1469] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.28 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1.2\text{nM}$ .

[1470] 실시예 187: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(5-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



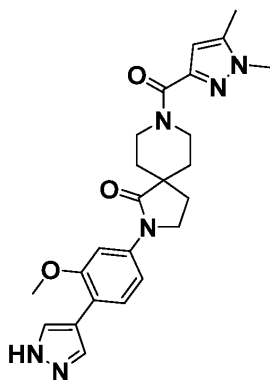
[1471]

[1472]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.35 (br d,  $J=11.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.04 (br d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (br d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.71 (br d,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H);

[1473] MS ESI  $m/z$  434.9 (M+H);

[1474] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.18 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=27\text{nM}$ .

[1475] 실시예 188: 8-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



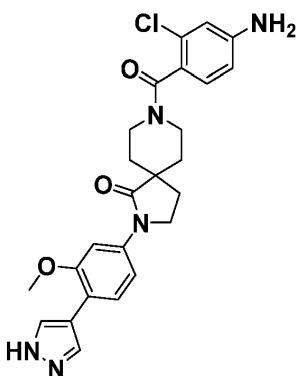
[1476]

[1477]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.55 (br d,  $J=12.7$  Hz, 1H), 4.34 (br d,  $J=11.2$  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,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.69 (br s, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H);

[1478] MS ESI  $m/z$  449.1 (M+H);

[1479] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=31\text{nM}$ .

[1480] 실시예 189: 8-(4-(4-아미노-2-클로로벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



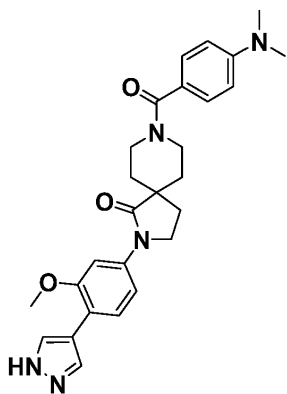
[1481]

[1482]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=12.3$  Hz, 1H);

[1483] MS ESI  $m/z$  480.2 (M+H);

[1484] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.12 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=38\text{nM}$ .

[1485] 실시예 190: 8-[4-(4-(디메틸아미노)벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



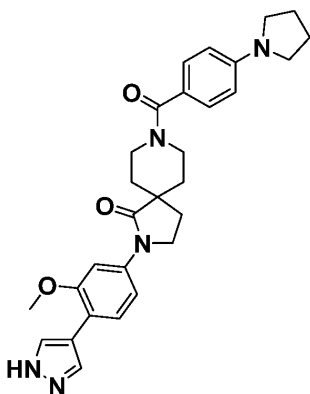
[1486]

[1487]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.19 - 7.85 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.29 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.72 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 5H), 3.45 (br s, 2H), 3.17 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.14 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.70 (br d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 1.56 (br d,  $J=12.1$  Hz, 2H);

[1488] MS ESI  $m/z$  474.4 (M+H);

[1489] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.12 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}=16\text{nM}$ .

[1490] 실시예 191: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(피롤리딘-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



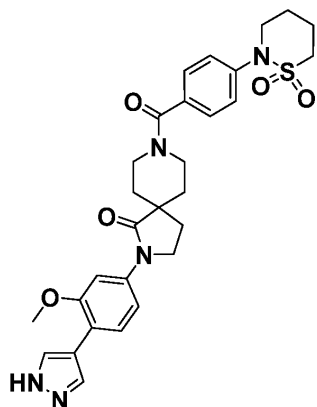
[1491]

[1492]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.61 (br d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 7.28 (br d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.55 (br d,  $J=8.2$  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,  $J=4.0$  Hz, 2H), 3.02 (br d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 2.15 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.96 (br s, 4H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.56 (br d,  $J=12.5$  Hz, 2H);

[1493] MS ESI  $m/z$  499.9 (M+H);

[1494] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.62 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}=4\text{nM}$ .

[1495] 실시예 192: 8-(4-(1,1-디옥시도-1,2-티아지난-2-일)벤조일)-2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1496]

[1497]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 4H), 7.15 (br d,  $J=8.1$  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,  $J=5.3$  Hz, 4H), 1.89 – 1.46 (m, 6H);

[1498]

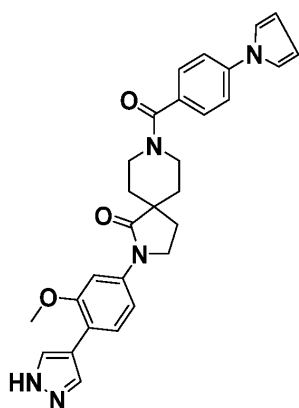
MS ESI  $m/z$  564.1 ( $\text{M}^+\text{H}$ );

[1499]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.25 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=3.3\text{nM}$ .

[1500]

실시예 193: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(1H-피롤-1-일)벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1501]

[1502]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.59 (br d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 7.50 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.42 (br s, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.4$  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,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.68 – 1.47 (m, 2H);

[1503]

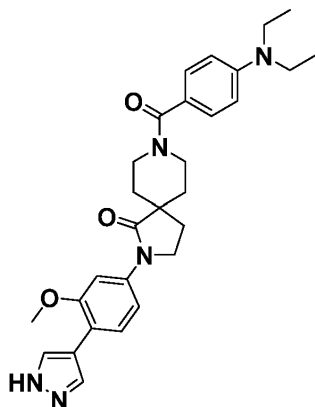
MS ESI  $m/z$  496.1 ( $\text{M}^+\text{H}$ );

[1504]

분석용 HPLC 채류 시간: 1.61 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=12\text{nM}$ .

[1505]

실시예 194: 8-[4-(디에틸아미노)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



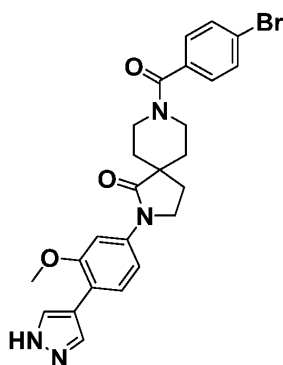
[1506]

[1507]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.52 (m, 2H), 7.27 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.66 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 5H), 3.47 – 3.29 (m, 3H), 3.18 (br d,  $J=4.3$  Hz, 3H), 2.15 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.71 (br d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 1.57 (br d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 1.11 (br t,  $J=7.0$  Hz, 6H);

[1508] MS ESI  $m/z$  502.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1509] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.76 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=5.2\text{nM}$ .

[1510] 실시예 195: 8-(4-브로모벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



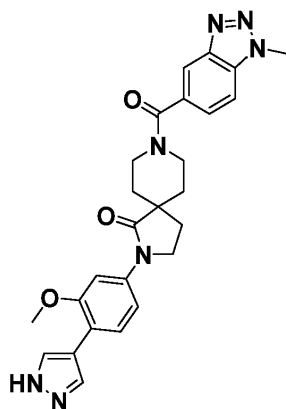
[1511]

[1512]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.67 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  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);

[1513] MS ESI  $m/z$  509.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1514] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.59 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=33\text{nM}$ .

[1515] 실시예 196: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



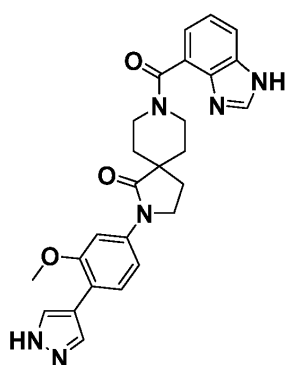
[1516]

[1517]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.94 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.60 (br s, 3H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  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);

[1518] MS ESI  $m/z$  486.2 (M+H);

[1519] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.21 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=9.1\text{nM}$ .

[1520] 실시예 197: 8-(1H-1,3-벤조디아졸-4-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



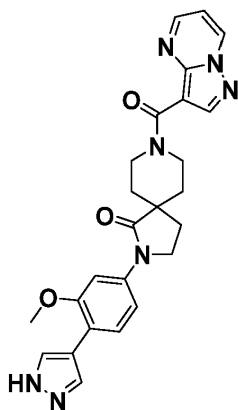
[1521]

[1522]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=3.1$  Hz, 1H), 1.43 (br s, 1H);

[1523] MS ESI  $m/z$  470.9 (M+H);

[1524] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.27 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=61\text{nM}$ .

[1525] 실시예 198: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1526]

[1527]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J=7.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.72 (br d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 – 7.87 (m, 2H), 7.61 (dd,  $J=4.7, 3.2$  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);

[1528]

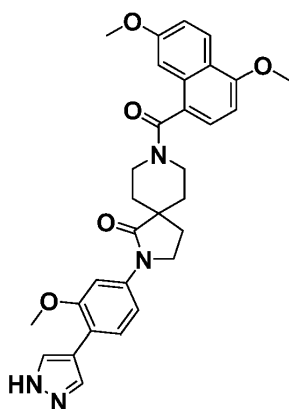
MS ESI  $m/z$  472.2 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1529]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.23 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1060\text{nM}$ .

[1530]

실시예 199: 8-(4,7-디메톡시나프탈렌-1-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조



[1531]

[1532]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.13 (br d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.60 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 6.96 (m, 1H), 6.88 (br d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.60 (br d,  $J=10.2$  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,  $J=10.8$  Hz, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.18 (br d,  $J=4.9$  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,  $J=10.6$  Hz, 1H);

[1533]

MS ESI  $m/z$  541 ( $\text{M}+\text{H}$ );

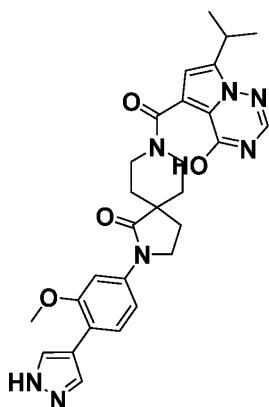
[1534]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.74 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=186\text{nM}$ .

[1535]

실시예 200: 8-[4-히드록시-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-카르보닐]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로 [4.5]데칸-1-온의 제조





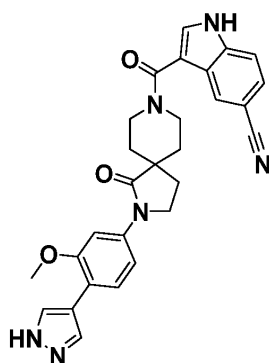
[1536]

[1537]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.08 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.13 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.39 (br d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 5H), 3.60 (br d,  $J=13.7$  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,  $J=13.1$  Hz, 1H), 1.42 (br d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 1.28 (br d,  $J=6.7$  Hz, 6H);

[1538] MS ESI  $m/z$  530 (M+H);

[1539] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.51 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.1\text{nM}$ .

[1540] 실시예 201: 3-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}-1H-인돌-5-카르보니트릴의 제조



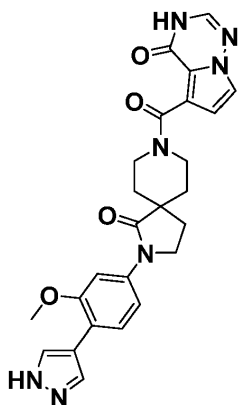
[1541]

[1542]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.54 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.16 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.21 (br d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 5H), 3.44 (br s, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 2.19 (br t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.61 (br d,  $J=12.5$  Hz, 2H);

[1543] MS ESI  $m/z$  495.2 (M+H);

[1544] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=718\text{nM}$ .

[1545] 실시예 202: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-옥소-3H,4H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-카르보닐}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



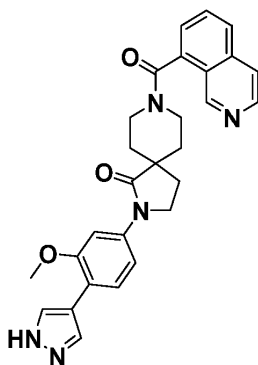
[1546]

[1547]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.86 (br d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.13 (br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.39 (br d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 5H), 3.59 (br d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 1.42 (br d,  $J=12.4$  Hz, 1H);

[1548] MS ESI  $m/z$  487.9 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1549] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.11 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=5.4\text{nM}$ .

[1550] 실시예 203: 8-(이소퀴놀린-8-카르보닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



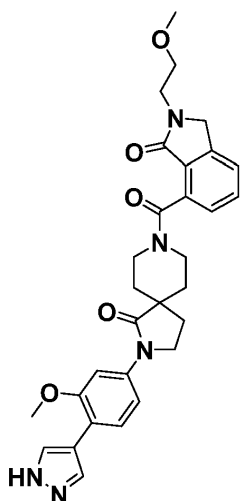
[1551]

[1552]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.26 – 9.08 (m, 1H), 8.57 (br d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.05 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.93 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.84 (br t,  $J=7.6$  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,  $J=5.8$  Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.42 (br d,  $J=12.5$  Hz, 1H);

[1553] MS ESI  $m/z$  482.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1554] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.26 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=326\text{nM}$ .

[1555] 실시예 204: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-((2-(2-메톡시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-카르보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



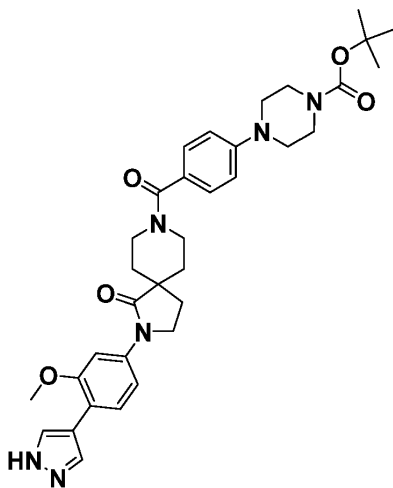
[1556]

[1557]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=3.4$  Hz, 4H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.14 (br dd,  $J=13.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.07 (br d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 1.78 (br d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 1H);

[1558] MS ESI  $m/z$  544 (M+H);

[1559] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.32 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=50\text{nM}$ .

[1560] 실시예 205: tert-부틸 4-(4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1561]

[1562]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br d,  $J=2.4$  Hz, 2H), 7.60 (br d,  $J=1.2$  Hz, 2H), 7.31 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.98 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.01 (br d,  $J=3.1$  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,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (br d,  $J=11.9$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H);

[1563] MS ESI  $m/z$  615.3 (M+H);

[1564] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.76 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=8.9\text{nM}$ .

[1565] 실시예 206 - 208의 제조

[1566] 하기 화합물을 하기 절차를 사용하여 병렬 방식으로 제조하였다: 시약을 목록한 관에 청량하였다. 원액을 시약 첨가를 위해 제조하였다: THF 2.5 ml 중에 63.0 mg 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로

[4.5]테칸-1-온, 2 HCl을 용해시켰다. 술폰일 클로라이드 시약을 함유한 각각의 바이알에 0.5 ml의 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]테칸-1-온, 2 HCl 용액을 첨가한 다음, DIEA (0.028 ml, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 바이알을 보단 미니블록 XT에 두고, 400rpm에서 밤새 교반하였다.

[1567] 완결된 후, 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 100 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. \*\*화합물의 극성에 따라 각각의 반응에 대한 구배를 변경하였다.

[1568] 화합물 순도를 하기 방법을 기반으로 하여 할당하였다.

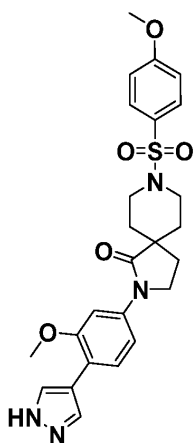
[1569] 방법 1

[1570] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1571] 방법 2

[1572] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1573] 실시예 206: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-메톡시벤젠술폰일)-2,8-디아자스피로[4.5]테칸-1-온의 제조



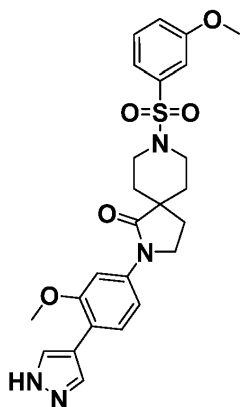
[1574]

[1575]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.86 (d, J=11.8 Hz, 6H), 3.76 (br t, J=6.9 Hz, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.88 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.62 (br d, J=13.4 Hz, 2H);

[1576] MS ESI m/z 497.2 (M+H);

[1577] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.55 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=497nM.

[1578] 실시예 207: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(3-메톡시벤젠술폰일)-2,8-디아자스피로[4.5]테칸-1-온의 제조



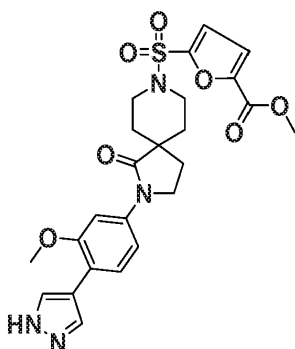
[1579]

[1580]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.5$  Hz, 1H), 4.68 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J=5.0$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J=5.5$  Hz, 6H), 3.76 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.54 (br d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 1.89 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.5$  Hz, 2H);

[1581] MS ESI  $m/z$  497.3 (M+H);

[1582] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.64 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=266\text{nM}$ .

[1583] 실시예 208: 메틸 5-({2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일}술포닐)푸란-2-카르복실레이트의 제조



[1584]

[1585]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.60 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J=8.5$ , 1.7 Hz, 1H), 3.86 (d,  $J=11.5$  Hz, 6H), 3.80 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.65 (br d,  $J=12.7$  Hz, 2H), 2.97 (br t,  $J=10.6$  Hz, 2H), 2.00 (br t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.7$  Hz, 2H);

[1586] MS ESI  $m/z$  515.2 (M+H);

[1587] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.5 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2072\text{nM}$ .

[1588] 실시예 209 – 218의 제조

[1589] 하기 화합물을 하기 절차를 사용하여 병렬 방식으로 제조하였다: 시약을 목록한 관에 칭량하였다. 원액을 시약 첨가를 위해 제조하였다: DCM 12 ml 중에 360 mg 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl을 용해시켰다. 술포닐 클로라이드 시약 또는 이소시아나이드 시약을 함유한 각각의 바이알에 0.5 ml의 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, 2 HCl 용액에 이어서 DIEA (0.033 ml, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 바이알을 보단 미니블록 XT에 두고, 400rpm에서 밤새 교반하였다.

[1590] 완결된 후, 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x

100 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. \*\*화합물의 극성에 따라 각각의 반응에 대한 구배를 변경하였다.

[1591] 화합물 순도를 하기 방법을 기반으로 하여 할당하였다.

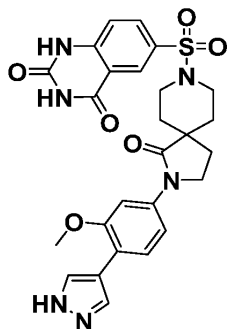
[1592] 방법 1

[1593] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1594] 방법 2

[1595] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1596] 실시예 209: 6-({2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일}술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-2,4-디온의 제조



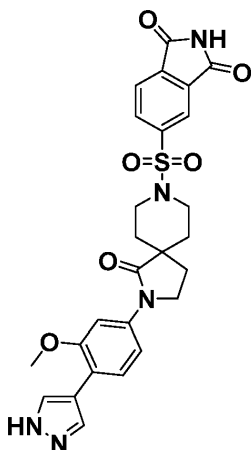
[1597]

[1598]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 3H), 7.57 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.09 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.50 (br d,  $J=15.3$  Hz, 2H), 2.60 (br t,  $J=11.0$  Hz, 2H), 1.89 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.1$  Hz, 2H);

[1599] MS ESI  $m/z$  551.2 (M+H);

[1600] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.15 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=410\text{nM}$ .

[1601] 실시예 210: 5-({2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일}술포닐)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온의 제조



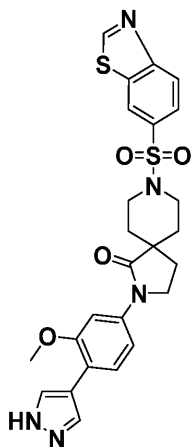
[1602]

[1603]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.00 (br d,  $J=4.6$  Hz, 3H), 7.78 (br d,  $J=11.0$  Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.10 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.76 (br t,  $J=6.1$  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,  $J=13.7$  Hz, 2H);

[1604] MS ESI  $m/z$  536.1 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1605] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.37 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2305\text{nM}$ .

[1606] 실시예 211: 8-(1,3-벤조티아졸-6-술포닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



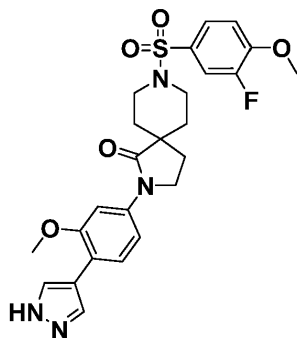
[1607]

[1608]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.90 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.66 (br t,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.87 (br t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H);

[1609] MS ESI  $m/z$  524 ( $\text{M}+\text{H}$ );

[1610] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=46\text{nM}$ .

[1611] 실시예 212: 8-(3-플루오로-4-메톡시벤젠술포닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



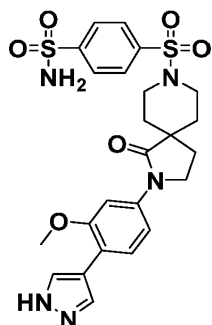
[1612]

[1613]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.99 (br s, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (br t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.09 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.51 (br d,  $J=11.9$  Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.89 (br t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.78 (br t,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.62 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H);

[1614] MS ESI  $m/z$  515 (M+H);

[1615] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.58 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=285\text{nM}$ .

[1616] 실시예 213: 4-({2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일}술포닐)벤젠-1-술포나미드의 제조



[1617]

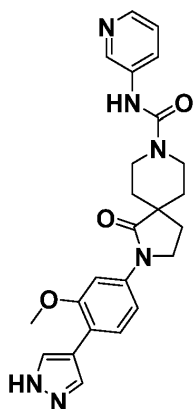
[1618]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.07 (br d,  $J=8.2$  Hz, 3H), 7.98 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.57 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 2.69 (br t,  $J=10.4$  Hz, 2H), 1.90 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.79 (br d,  $J=10.1$  Hz, 2H), 1.64 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H);

[1619] MS ESI  $m/z$  546.2 (M+H);

[1620] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.34 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=456\text{nM}$ .

[1621] 실시예 214: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-N-(피리딘-3-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복사미드의 제조





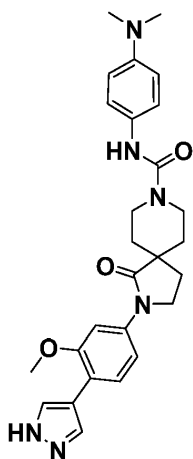
[1622]

[1623]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.14 (br d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.09 – 7.90 (m, 2H), 7.87 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.28 (br dd,  $J=8.2, 4.6$  Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.05 (br d,  $J=13.7$  Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.08 (br t,  $J=12.2$  Hz, 2H), 2.14 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.57 (br d,  $J=12.8$  Hz, 2H);

[1624] MS ESI  $m/z$  447 (M+H);

[1625] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.86 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1483\text{nM}$ .

[1626] 실시예 215: N-[4-(디메틸아미노)페닐]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복스아미드의 제조



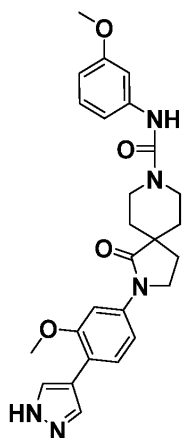
[1627]

[1628]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.23 (br d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.66 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.02 (br d,  $J=13.7$  Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 5H), 3.00 (br d,  $J=9.8$  Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.13 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.53 (br d,  $J=12.8$  Hz, 2H);

[1629] MS ESI  $m/z$  489.2 (M+H);

[1630] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.29 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=791\text{nM}$ .

[1631] 실시예 216: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-N-(3-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복스아미드의 제조



[1632]

[1633]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.05 (br d,  $J=13.4$  Hz, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.14 (br t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.72 (br d,  $J=11.3$  Hz, 2H), 1.56 (br d,  $J=12.5$  Hz, 2H);

[1634]

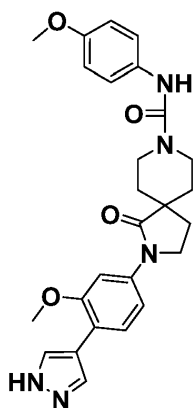
MS ESI  $m/z$  476.1 (M+H);

[1635]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.33 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =2252nM.

[1636]

실시예 217: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-N-(4-메톡시페닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복사미드의 제조



[1637]

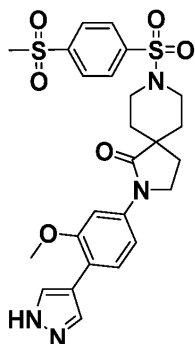
[1638]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.82 (br d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.04 (br d,  $J=13.4$  Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 5H), 3.74 - 3.68 (m, 3H), 3.03 (br t,  $J=11.9$  Hz, 2H), 2.13 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.72 (br t,  $J=10.7$  Hz, 2H), 1.54 (br d,  $J=13.1$  Hz, 2H);

[1639]

MS ESI  $m/z$  476.11, 476.11 (M+H); ROCK2  $\text{IC}_{50}$ =2460nM.

[1640]

실시예 218: 8-(4-메탄술폰닐벤젠술폰닐)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1641]

[1642]

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.20 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 8.05 (br d,  $J=8.2$  Hz, 4H), 7.58 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (br t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H), 2.71 (br t,  $J=10.8$  Hz, 2H), 1.92 (br t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.79 (br t,  $J=10.2$  Hz, 2H), 1.63 (br d,  $J=13.1$  Hz, 2H);

[1643]

MS ESI  $m/z$  545 ( $M+H$ );

[1644]

분석용 HPLC 체류 시간: 1.42 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=843\text{nM}$ .

[1645]

실시예 219 - 246의 제조

[1646]

하기 화합물을 하기 절차를 사용하여 병렬 방식으로 제조하였다: 시약을 목록한 관에 칭량하였다. 원액을 시약 첨가를 위해 제조하였다: DCE 14.50 ml 중에 510 mg 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl을 용해시켰다. 알데히드/케톤 시약 (0.072 mmol)을 함유하는 각각의 목록한 관에 2-(3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-8-(4-(피페라진-1-일)벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온, HCl 용액 0.25 ml 및 트리메틸 오르토포르메이트 (0.020 ml, 0.180 mmol)을 첨가한 다음, 아세트산 (1.039  $\mu\text{l}$ , 0.018 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물 바이알을 보단 미니블록 XT에 두고, 이노바 플라스크 진탕기에서 실온에서 1시간 동안 400rpm로 교반하였다. 이어서, 각각의 바이알에 MP-시아노보로히드라이드 (30.1 mg, 0.072 mmol)를 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다.

[1647]

완결된 후, 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 100 mm, 5- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. \*\*화합물의 극성에 따라 각각의 반응에 대한 구배를 변경하였다.

[1648]

화합물 순도를 하기 방법을 기반으로 하여 할당하였다.

[1649]

방법 1

[1650]

칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1651]

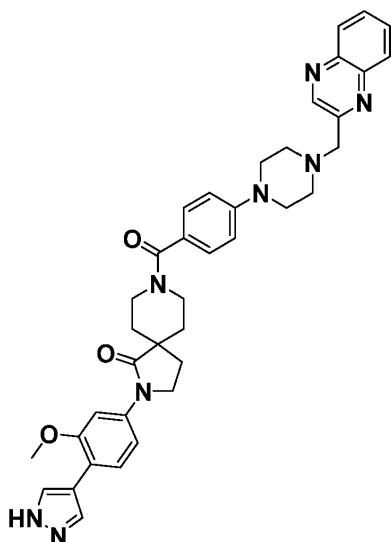
방법 2

[1652]

칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1653]

실시예 219: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(퀴놀살린-2-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



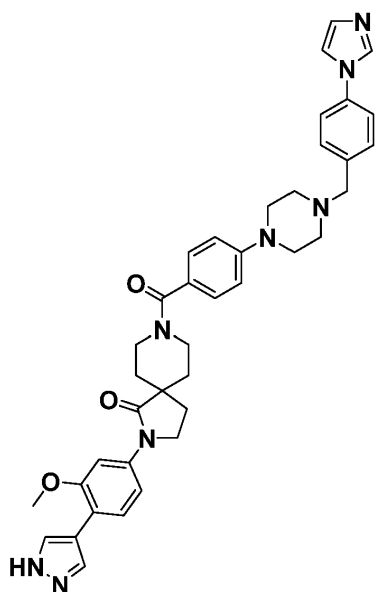
[1654]

[1655]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.85 (s, 5H), 3.74 (br s, 6H), 3.33 (br d,  $J=6.6$  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);

[1656] MS ESI  $m/z$  657.3 (M+H);

[1657] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.62 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1.9$  nM.

[1658] 실시예 220:  
8-[4-(4-{[4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]메틸}피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



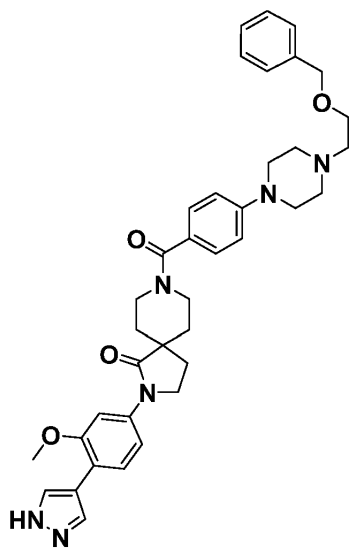
[1659]

[1660]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 (br s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.91 (br d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.76 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.35 (br d,  $J=8.4$  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,  $J=9.5$  Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H);

[1661] MS ESI  $m/z$  671.5 (M+H);

[1662] 분석용 HPLC 체류 시간: 0.93 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.3 nM.

[1663] 실시예 221: 8-(4-{4-[2-(벤질옥시)에틸]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



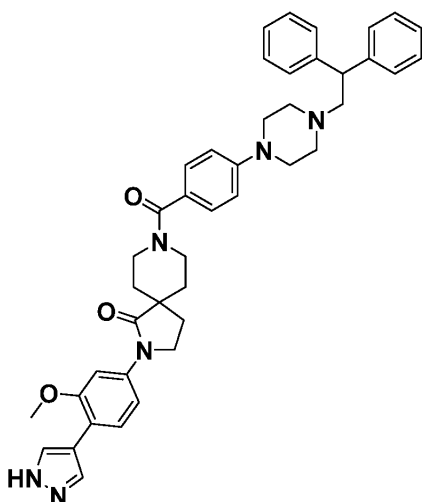
[1664]

[1665] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 Hz, 1H), 7.05 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.72 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 4.57 (br d, J=5.6 Hz, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.78 (br s, 2H), 3.60 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 8H), 3.39 (br s, 1H), 3.33 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.70 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H);

[1666] MS ESI m/z 649.2 (M+H);

[1667] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.68 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.4 nM.

[1668] 실시예 222: 8-{4-[4-(2,2-디페닐에틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



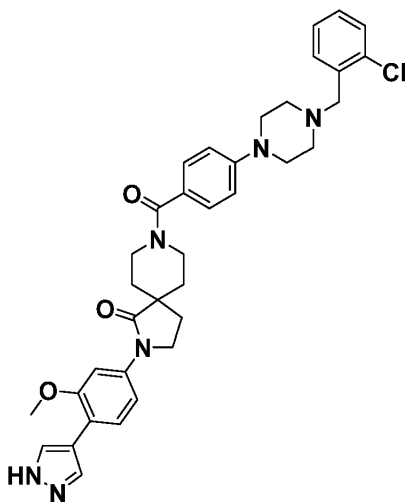
[1669]

[1670] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=8.5 Hz, 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=4.6 Hz, 4H), 3.00 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.56 (br d, J=12.5 Hz, 2H);

[1671] MS ESI m/z 695.3 (M+H);

[1672] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.51 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=9.3 nM.

[1673] 실시예 223: 8-(4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



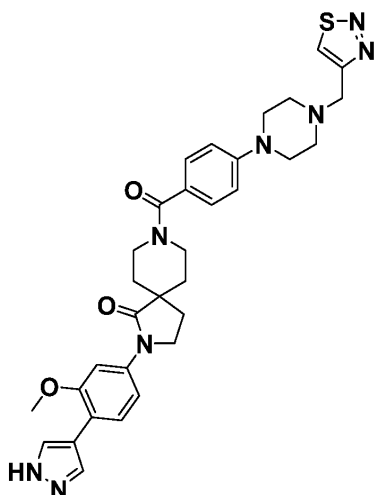
[1674]

[1675] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 - 7.88 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.14 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=8.6 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 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.58 (br s, 2H);

[1676] MS ESI m/z 639.1 (M+H);

[1677] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.28 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1.1nM.

[1678] 실시예 224: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(1,2,3-티아디아졸-4-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



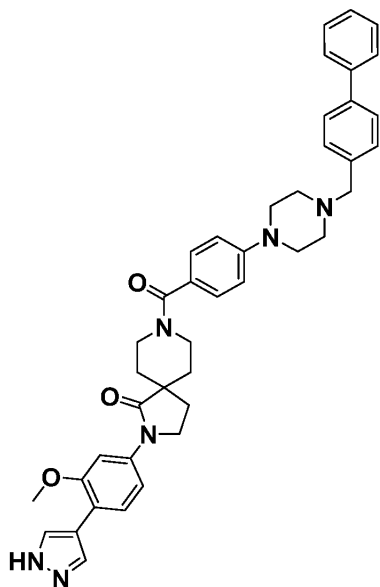
[1679]

[1680] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (s, 1H), 8.02 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.30 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.16 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.93 - 3.81 (m, 5H), 3.57 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.24 (br s, 5H), 2.61 (br s, 4H), 2.15 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 1.72 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.57 (br d, J=11.3 Hz, 2H);

[1681] MS ESI  $m/z$  612.9 (M+H);

[1682] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.37 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}$ =1.5nM.

[1683] 실시예 225: 8-{4-[4-({[1,1'-비페닐]-4-일}메틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



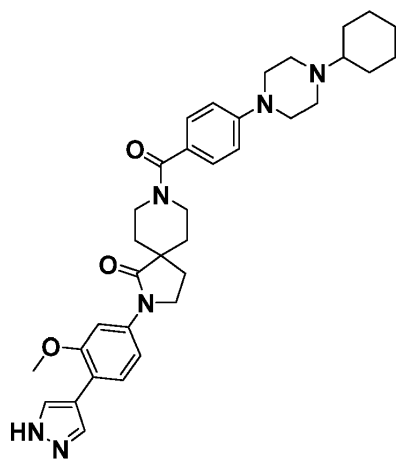
[1684]

[1685]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.80 (br d,  $J$ =7.8 Hz, 2H), 7.72 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.50 (t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (br d,  $J$ =8.3 Hz, 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,  $J$ =10.5 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H);

[1686] MS ESI  $m/z$  681.3 (M+H);

[1687] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.52 (방법 1); ROCK2  $IC_{50}$ =4.5nM.

[1688] 실시예 226: 8-[4-(4-시클로헥실피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1689]

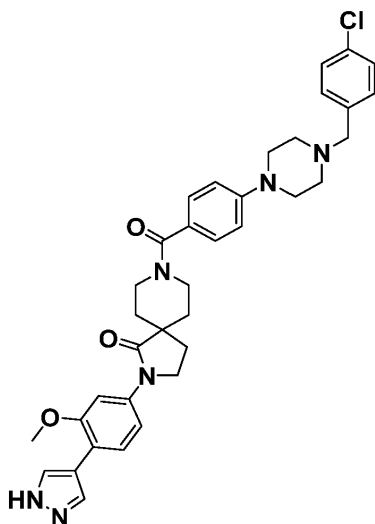
[1690]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.04 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.69 - 3.60 (m, 13H), 2.14 (br s, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.83 (br d,  $J$ =12.5 Hz, 2H), 1.70 (br d,  $J$ =11.0 Hz, 2H), 1.60 (br s, 3H), 1.46 - 1.33

(m, 2H), 1.27 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 1H);

[1691] MS ESI m/z 597.2 (M+H);

[1692] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.17 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.7nM.

[1693] 실시예 227: 8-(4-{4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



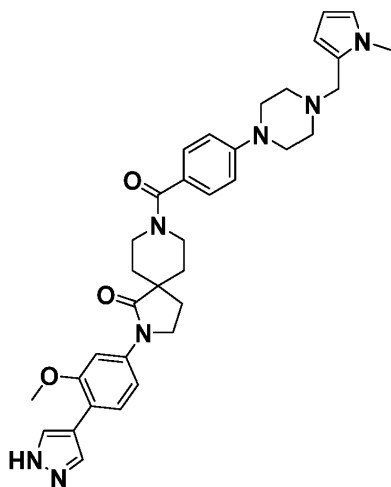
[1694]

[1695] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (br s, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.5 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 Hz, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.56 (br d, J=12.8 Hz, 2H);

[1696] MS ESI m/z 639.1 (M+H);

[1697] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.96 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=2.2nM.

[1698] 실시예 228: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1699]

[1700] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (s, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.29 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.90 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H),

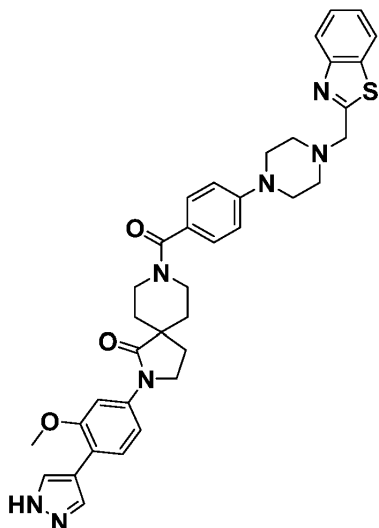


3.87 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (br s, 6H), 3.24 - 3.18 (m, 6H), 2.15 (br s, 2H), 1.72 (br d, J=9.8 Hz, 2H), 1.57 (br d, J=11.9 Hz, 2H);

[1701] MS ESI m/z 608.2 (M+H);

[1702] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.66 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.9nM.

[1703] 실시예 229: 8-(4-{4-[(1,3-벤조티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



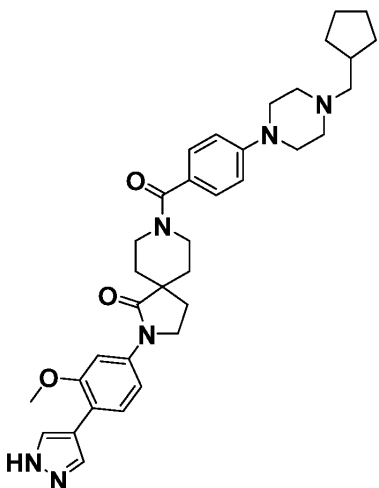
[1704]

[1705] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.94 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.98 (br d, J=8.5 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 Hz, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (br d, J=12.8 Hz, 2H);

[1706] MS ESI m/z 662.1 (M+H);

[1707] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.36 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=1.9nM.

[1708] 실시예 230: 8-{4-[4-(시클로펜틸메틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



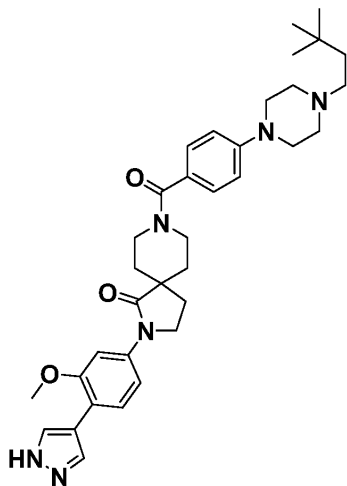
[1709]

[1710]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.34 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.16 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.04 (br d,  $J=8.3$  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,  $J=6.1$  Hz, 3H), 1.70 (br d,  $J=9.5$  Hz, 2H), 1.65 – 1.44 (m, 12H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 1H);

[1711] MS ESI  $m/z$  597.1 (M+H);

[1712] 분석용 HPLC 체류 시간: 2.56 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.2\text{nM}$ .

[1713] 실시예 231: 8-{4-[4-(3,3-디메틸부틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



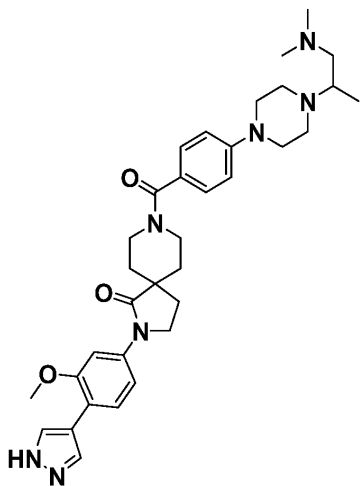
[1714]

[1715]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.30 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.16 (br d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 6.96 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.35 (br s, 1H), 3.19 (br d,  $J=15.3$  Hz, 5H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.58 (br d,  $J=9.8$  Hz, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 9H);

[1716] MS ESI  $m/z$  599.2 (M+H);

[1717] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.27 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=2.2\text{nM}$ .

[1718] 실시예 232: 8-(4-{4-[1-(디메틸아미노)프로판-2-일]피페라진-1-일}벤조일)-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1719]

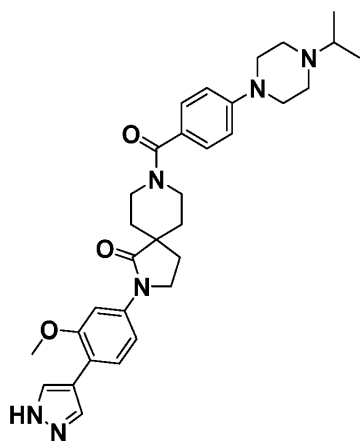
[1720]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.19 (s, 1H),

6.98 (br d, J=8.5 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 Hz, 2H), 1.71 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 1.57 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 0.93 (br d, J=5.5 Hz, 3H);

[1721] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.18 (방법 2);

[1722] MS ESI m/z 600.4 (M+H); ROCK2 IC<sub>50</sub>=3.1 nM.

[1723] 실시예 233: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



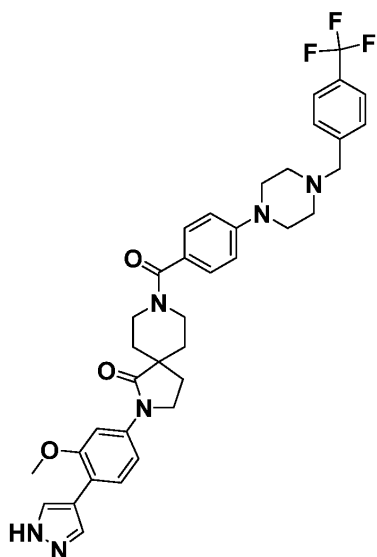
[1724]

[1725] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (br s, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 5H), 2.65 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.56 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 6H);

[1726] MS ESI m/z 557.4 (M+H);

[1727] 분석용 HPLC 체류 시간: 1.05 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.2nM.

[1728] 실시예 234: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-[4-(4-{4-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1729]

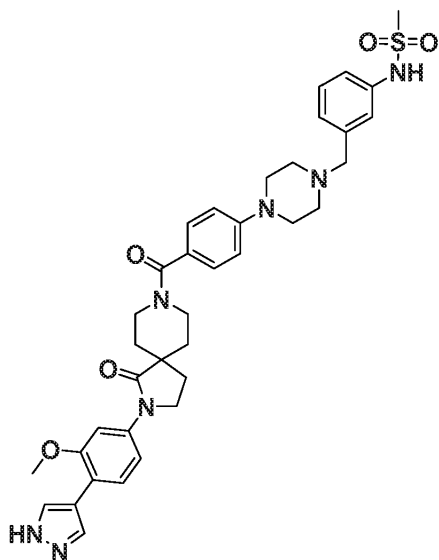
[1730] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (br s, 2H), 7.88 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.77 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 -

3.24 (m, 19H), 2.15 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H);

[1731] MS ESI m/z 673.2 (M+H);

[1732] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.39 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=4.1 nM.

[1733] 실시예 235: N-(3-{[4-(4-{2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르보닐}페닐)피페라진-1-일}메틸}페닐)메탄술폰아미드의 제조



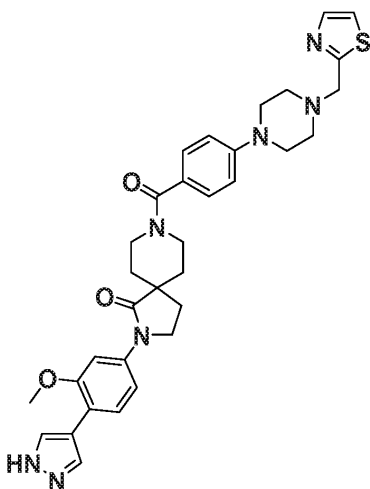
[1734]

[1735] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=8.2 Hz, 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=6.9 Hz, 2H);

[1736] MS ESI m/z 698.2 (M+H);

[1737] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.13 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.2 nM.

[1738] 실시예 236: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(1,3-티아졸-2-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1739]

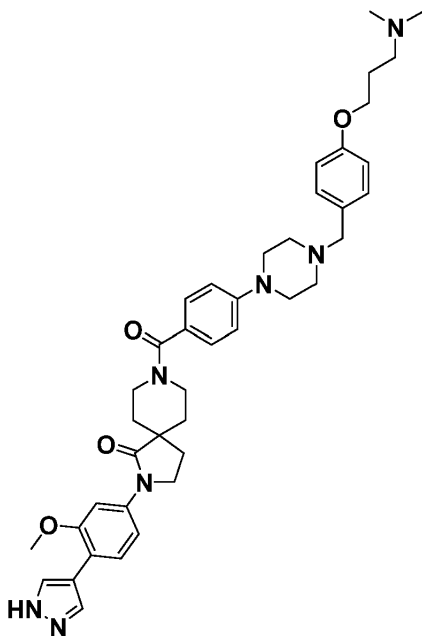
[1740] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (br s, 2H), 7.74 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.29 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 7H), 3.52 (br s, 2H), 3.36 - 3.11 (m, 6H), 2.64 (br s, 4H), 2.14 (br s, 2H), 1.70 (br d, J=10.3

Hz, 2H), 1.57 (br d, J=8.5 Hz, 2H);

[1741] MS ESI m/z 612.2 (M+H);

[1742] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.16 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=2.7 nM.

[1743] 실시예 237: 8-{4-[4-({4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}메틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

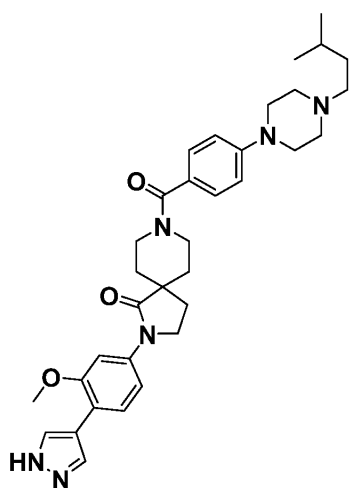


[1744] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (br s, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.28 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.22 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.87 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 5H), 3.58 - 3.33 (m, 6H), 3.25 - 3.16 (m, 4H), 2.49 - 2.42 (m, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.70 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 1.56 (br d, J=11.3 Hz, 2H);

[1746] MS ESI m/z 706.3 (M+H);

[1747] 분석용 HPLC 채류 시간: 0.92 (방법 1); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.1 nM.

[1748] 실시예 238: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[4-(3-메틸부틸)피페라진-1-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조

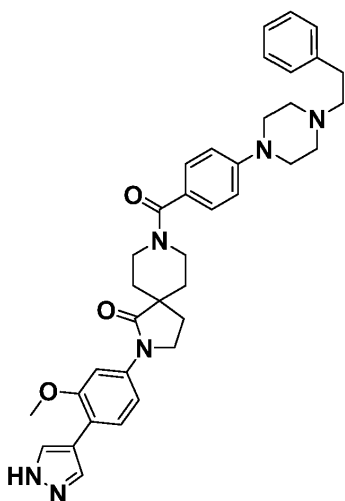


[1750]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.29 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.95 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.60 (br s, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 5H), 2.32 (br t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.05 (br d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.35 (br d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.00 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 0.89 (br d,  $J=6.7$  Hz, 8H);

[1751] MS ESI  $m/z$  585.2 (M+H);

[1752] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.53 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1.6$  nM.

[1753] 실시예 239: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



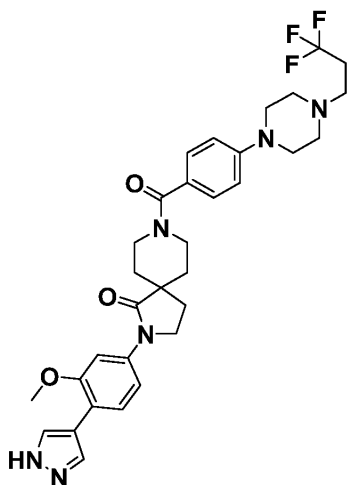
[1754]

[1755]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (br d,  $J=7.9$  Hz, 4H), 7.29 (br d,  $J=7.9$  Hz, 3H), 7.14 (br d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.46 (br s, 5H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (br d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.50 (br s, 6H), 2.14 (br s, 2H), 1.71 (br d,  $J=9.8$  Hz, 2H), 1.57 (br d,  $J=10.1$  Hz, 2H);

[1756] MS ESI  $m/z$  619.2 (M+H);

[1757] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.79 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=0.6$  nM.

[1758] 실시예 240: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페라진-1-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



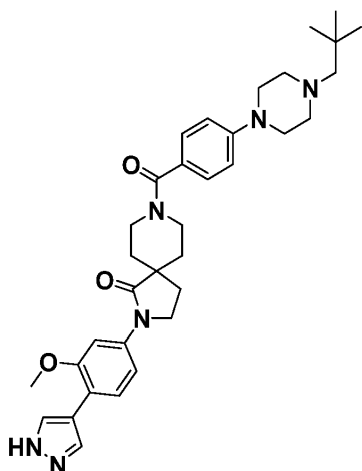
[1759]

[1760]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.30 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.97 (br d,  $J=8.5$  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,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H), 1.57 (br d,  $J=11.6$  Hz, 2H);

[1761] MS ESI  $m/z$  611.1 (M+H);

[1762] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.12 (방법 1); ROCK2  $\text{IC}_{50}=1.0$  nM.

[1763] 실시예 241: 8-{4-[4-(2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



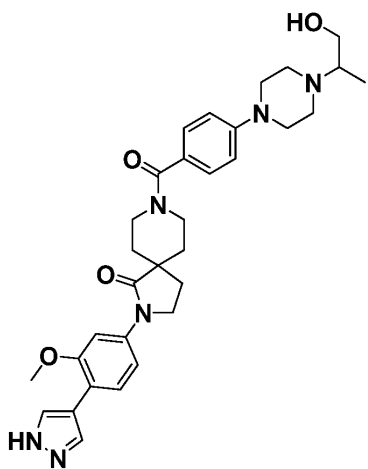
[1764]

[1765]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.28 (br d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.94 (br d,  $J=8.5$  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);

[1766] MS ESI  $m/z$  293.2 (M+H);

[1767] 분석용 HPLC 채류 시간: 2.18 (방법 2); ROCK2  $\text{IC}_{50}=0.4$  nM.

[1768] 실시예 242: 8-{4-[4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일]벤조일}-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1769]

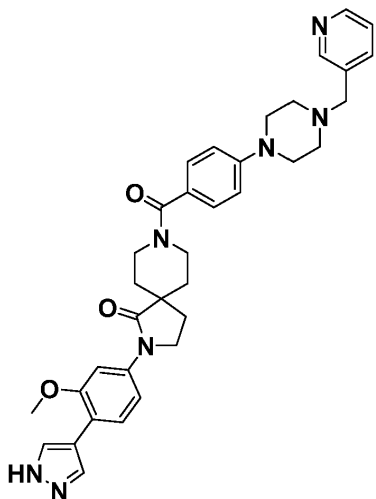
[1770]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.01 (br s, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.29 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.15 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.95 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.49 (br s, 1H), 3.43 (br d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 3.32 (br d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 3.20 (br 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,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (br d,  $J=11.3$  Hz, 2H), 0.96 (br d,  $J=6.7$

Hz, 3H);

[1771] MS ESI  $m/z$  573.3 (M+H);

[1772] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.09 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}$ =0.7 nM.

[1773] 실시예 243: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



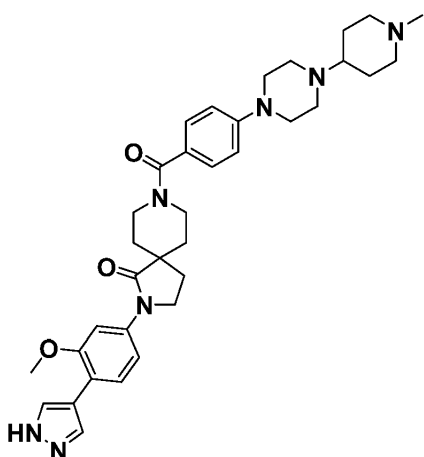
[1774]

[1775]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.47 (br d,  $J$ =4.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (br d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J$ =7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.28 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 2H), 7.13 (br d,  $J$ =9.5 Hz, 1H), 6.95 (br d,  $J$ =8.9 Hz, 2H), 4.02 (br dd,  $J$ =11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 5H), 3.57 (br d,  $J$ =10.4 Hz, 4H), 3.34 (br s, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 6H), 2.27 (br t,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 2.13 (br t,  $J$ =6.4 Hz, 2H), 1.69 (br d,  $J$ =9.5 Hz, 2H), 1.56 (br d,  $J$ =10.4 Hz, 2H);

[1776] MS ESI  $m/z$  606 (M+H);

[1777] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.44 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}$ =1.0 nM.

[1778] 실시예 244: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-{4-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]벤조일}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1779]

[1780]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (br d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 7.14 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.62 (br s, 6H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.34 (br d,  $J$ =6.3 Hz, 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,  $J$ =12.2 Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.71 (br t,  $J$ =9.5 Hz, 2H), 1.58 (br s,

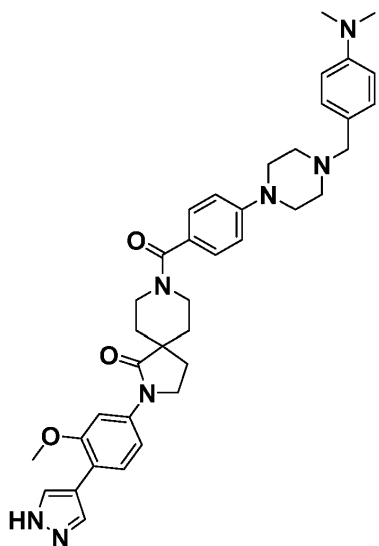


2H);

[1781] MS ESI  $m/z$  612.1 (M+H);

[1782] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.06 방법 1; ROCK2  $IC_{50}$ =0.9 nM.

[1783] 실시예 245: 8-[4-(4-{[4-(디메틸아미노)페닐]메틸}피페라진-1-일)벤조일]-2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



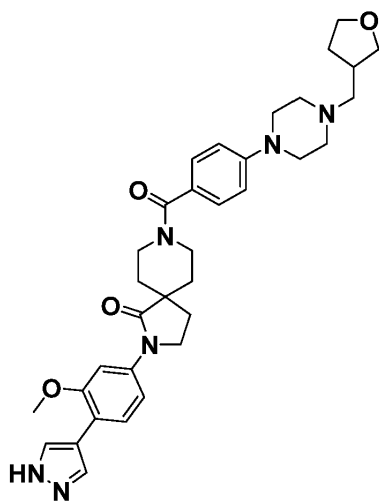
[1784]

[1785]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.28 (br d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.12 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 3H), 6.94 (br d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 6.69 (br d,  $J$ =8.2 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 Hz, 2H), 1.56 (br d,  $J$ =10.9 Hz, 2H);

[1786] MS ESI  $m/z$  648.2 (M+H);

[1787] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.75 (방법 2); ROCK2  $IC_{50}$ =0.1 nM.

[1788] 실시예 246: 2-[3-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-8-(4-{4-[(옥솔란-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조



[1789]

[1790]  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.29 (br d,  $J$ =8.5 Hz, 2H), 7.14 (br

d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 4.03 (br dd, J=11.3, 4.0 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 Hz, 2H), 2.14 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 1.95 (br dd, J=12.3, 5.0 Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 3H);

[1791] MS ESI m/z 599.2 (M+H);

[1792] 분석용 HPLC 채류 시간: 1.38 (방법 2); ROCK2 IC<sub>50</sub>=0.7 nM.