



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119604496 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 11

(21) 申请号 202380050515.X

A61P 29/00 (2006.01)

(22) 申请日 2023.04.29

A61P 37/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 9/00 (2006.01)

63/336667 2022.04.29 US

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/14 (2006.01)

2024.12.27

A61P 21/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/00 (2006.01)

PCT/IB2023/054494 2023.04.29

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 5/50 (2006.01)

W02023/209692 EN 2023.11.02

A61P 13/12 (2006.01)

(71) 申请人 格雷威顿生物科技有限公司

A61P 11/06 (2006.01)

地址 荷兰阿姆斯特丹

A61P 9/12 (2006.01)

(72) 发明人 S·D·瓦克萨尔 A·扎宁-佐洛夫

A61P 9/10 (2006.01)

G·卡奇科夫斯基 M·索卢奇

A61P 15/10 (2006.01)

A·杰德泽扎克 M·克尔瓦纳

A61P 11/00 (2006.01)

D·多玛加拉

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

A61P 17/06 (2006.01)

司 72001

A61P 19/00 (2006.01)

专利代理师 于森 林毅斌

A61P 1/00 (2006.01)

(51) Int. Cl.

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

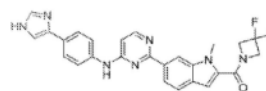
权利要求书10页 说明书38页 附图5页

(54) 发明名称

ROCK2抑制剂

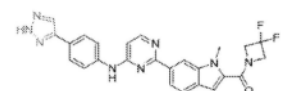
(57) 摘要

本公开涉及Rho相关蛋白激酶(ROCK)的抑制剂、包含所述抑制剂的药物组合物及其用于预防或治疗由所述ROCK介导的疾病的用途。特别是,所述ROCK的抑制剂对ROCK2的抑制具有选择性。



实施例1

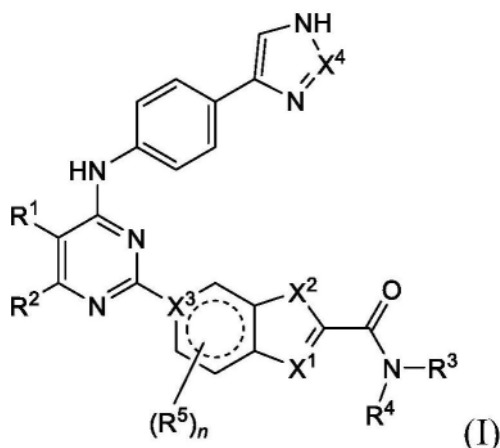
ROCK2 IC₅₀ = 473 nM
ROCK1 IC₅₀ > 50000 nM
IL-17 IC₅₀ = 838 nM
KS = 2.2 µg/ml
内在清除率(大鼠) < 38.5 µl/min/mg
内在清除率(人) < 38.5 µl/min/mg
F(小鼠) = 14 %
P_{app}(A至B) < 0.54x10⁻⁶ cm/s
P_{app}(B至A) < 0.13x10⁻⁶ cm/s
外排比 = 0.25



实施例2

ROCK2 IC₅₀ = 36 nM
ROCK1 IC₅₀ > 50000 nM
IL-17 IC₅₀ = 764 nM
KS = 2.69 µg/ml
内在清除率(大鼠) < 38.5 µl/min/mg
内在清除率(人) < 38.5 µl/min/mg
F(小鼠) = 49 %
P_{app}(A至B) < 0.199x10⁻⁶ cm/s
P_{app}(B至A) < 0.062x10⁻⁶ cm/s
外排比 = 0.31

1. 一种具有式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹;

R^2 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹;

替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_1 - C_6 烷基) -OH、-O- (C_1 - C_6 烷基) -O- (C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) NR¹¹R¹²和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹;

X^4 是N或CH;

R^3 和 R^4 各自独立地选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_6 - C_{12} 芳烷基、- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)NR¹¹R¹²;

替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基) -NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基) -C(=O)NR¹¹R¹²;

基) -NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹、-O-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)OR¹¹、-C(-O)-R¹¹、-C(-O)OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹和-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)OR¹¹;

虚线表示任选的双键;

每个R⁵独立地选自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、卤代、-CN、C₁-C₃全氟烷基、氧代、-OR¹¹、-O-(C₁-C₆烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O-(C₁-C₆烷基)-NR¹¹R¹²、-(C₁-C₆烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹、-O-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)OR¹¹、-C(-O)-R¹¹、-C(-O)OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹和-NR¹¹-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)OR¹¹;

n为0至3;

X¹选自由CR⁶和N组成的组;

X²选自由CHR⁶、NR⁷、O和S组成的组;

X³选自由C、CH和N组成的组;

每个R⁶独立地选自由以下项组成的组:H、C₁-C₆、烷基、C₂-C₆、烯基、C₂-C₆、炔基、C₃-C₇、环烷基、卤代、-CN、C₁-C₃、全氟烷基、-OR¹¹、-O-(C₁-C₆、烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆、烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O-(C₁-C₆、烷基)-NR¹¹R¹²、-(C₁-C₆、烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆、烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆、烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)R¹¹、-O-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)R¹¹、-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)OR¹¹、-C(-O)-R¹¹、-C(-O)OR¹¹、-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)R¹¹和-NR¹¹-(C₁-C₆、烷基)_x-C(-O)OR¹¹;

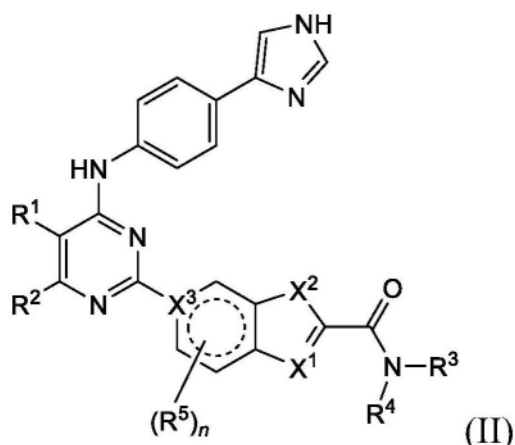
每个R⁷独立地选自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、-(C₁-C₆烷基)-OR¹¹、-(C₁-C₆烷基)-NR¹¹R¹²、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)R¹¹、-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)OR¹¹和-(C₁-C₆烷基)_x-C(-O)NR¹¹R¹²;

每个x独立地选自0和1;并且

每个R¹¹和R¹²独立地选自由H和C₁-C₆烷基组成的组;

或者替代性地,当R¹¹和R¹²均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由N、O和S组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、-CN、-NH₂、C₁-C₃全氟烷基、-OH、-O-(C₁-C₆烷基)和-(C₁-C₆烷基)-OH。

2. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式II:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

R^2 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OH、-O- (C_1 - C_6 烷基)-O- (C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)NR¹¹R¹²和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹;

R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²;

替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-

$(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

虚线表示任选的双键;

每个 R^5 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

n 为0至3;

X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组;

X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组;

X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组;

每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

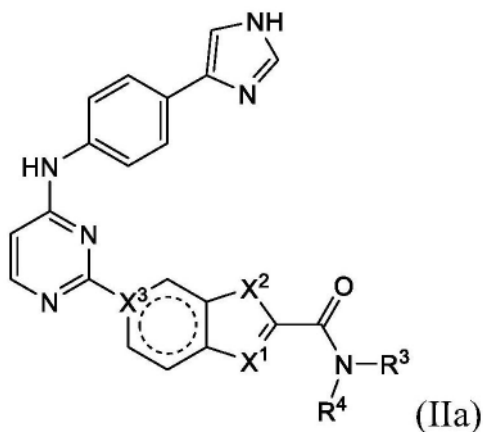
每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$;

每个 x 独立地选自0和1;并且

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 $C_1-C_6\text{烷基}$ 组成的组;

或者替代性地,当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

3. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式IIa:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

替代性地， R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供 (i) 具有0至2个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的4至6元杂环，或(ii) 具有0至3个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的5至10元杂双环环系；其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

虚线表示任选的双键；

X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组；

X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组；

X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组；

每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

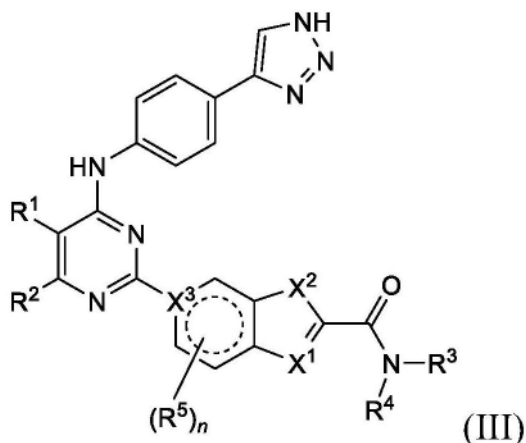
每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

每个 x 独立地选自0和1；并且

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 C_1-C_6 烷基组成的组；

或者替代性地，当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时，它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环，并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

4. 根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式III：



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

R^2 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自由N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OH、-O- (C_1 - C_6 烷基)-O- (C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)NR¹¹R¹²和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹;

R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²;

替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-

$(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

虚线表示任选的双键;

每个 R^5 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

n 为0至3;

X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组;

X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组;

X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组;

每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

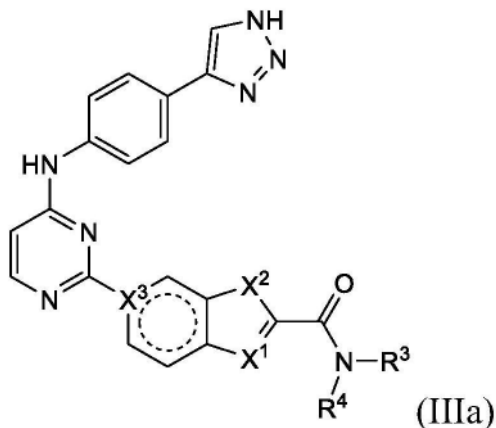
每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$;

每个 x 独立地选自0和1;并且

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 $C_1-C_6\text{烷基}$ 组成的组;

或者替代性地,当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

5. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式IIIa:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

替代性地， R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供 (i) 具有0至2个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的4至6元杂环，或(ii) 具有0至3个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的5至10元杂双环环系；其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

虚线表示任选的双键；

X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组；

X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组；

X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组；

每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

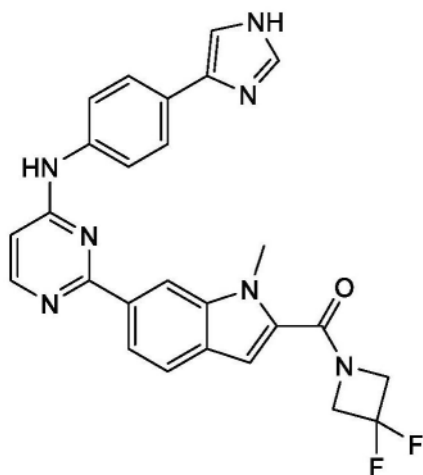
每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

每个 x 独立地选自0和1；并且

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 C_1-C_6 烷基组成的组；

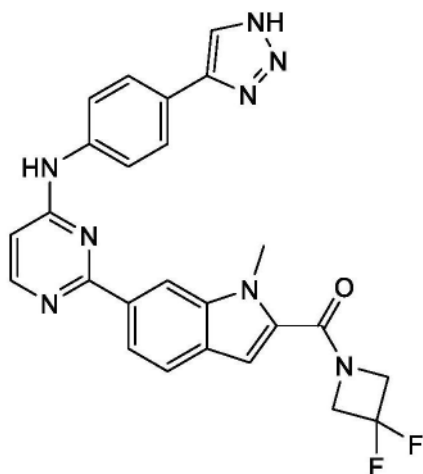
或者替代性地，当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时，它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环，并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

6. 根据权利要求1所述的化合物，所述化合物为具有下式的2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺：



或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为具有下式的2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺:



或其药学上可接受的盐。

8. 一种用于治疗由ROCK2介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:纤维化疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、心血管病症、中枢神经系统病症、肿瘤性疾病、代谢综合征、眼部疾病、肾脏疾病、肺部疾病、肌营养不良、镰状细胞疾病和病毒性疾病。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:纤维化疾病、炎症性疾病和自身免疫性疾病。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE;狼疮)、银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎、湿疹、或移植物抗宿主病(GVHD;急性和慢性)、特发性肺纤维化和硬皮病。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:心血管病症、中枢神经系统病症、肿瘤性疾病或代谢综合征。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述炎症性病症选自由以下项组成的组:心血管

炎症、肺部炎症、肾脏炎症、动脉硬化和脓毒症。

14. 根据权利要求10所述的方法,其中所述纤维化病症选自由以下项组成的组:特发性肺纤维化、肾脏纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、NASH、硬皮病、系统性硬化症和肝硬化。

15. 根据权利要求12所述的方法,其中所述肿瘤性疾病选自由以下项组成的组:卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌。

16. 根据权利要求12所述的方法,其中所述心血管疾病选自由以下项组成的组:高血压、心肌病、心脏重塑、动脉粥样硬化、再狭窄、心脏肥大、脑缺血、脑血管痉挛和勃起功能障碍。

17. 根据权利要求9所述的方法,其中所述肺部疾病选自由以下项组成的组:特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺部疾病和哮喘。

18. 根据权利要求9所述的方法,其中所述中枢神经系统病症选自由以下项组成的组:神经元变性或脊髓损伤、创伤性脑损伤、脑海绵状血管畸形、亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和多发性硬化。

19. 根据权利要求9所述的方法,其中所述肾脏疾病选自由以下项组成的组:多囊肾、肾脏纤维化和糖尿病性肾脏疾病。

20. 根据权利要求9所述的方法,其中所述代谢疾病选自由以下项组成的组:胰岛素抵抗、高胰岛素血症、2型糖尿病、肥胖症、代谢综合征和葡萄糖耐受不良。

21. 根据权利要求9所述的方法,其中所述眼部疾病选自由以下项组成的组:高眼压症、年龄相关性黄斑变性(AMD;湿性和干性)、脉络膜新生血管(CNV)、脉络膜肿瘤、糖尿病性黄斑水肿(DME)、虹膜新生血管、葡萄膜炎、青光眼、原发性开角型青光眼、急性闭角型青光眼、色素性青光眼、先天性青光眼、正常眼压性青光眼、继发性青光眼、新生血管性青光眼、地图状萎缩和早产儿视网膜炎(ROP)。

22. 根据权利要求9所述的方法,其中所述疾病是杜兴肌营养不良。

23. 根据权利要求9所述的方法,其中所述病毒性感染是冠状病毒性感染,诸如SARS-CoV-1、SARS-CoV-2和MERS-CoV。

ROCK2抑制剂

技术领域

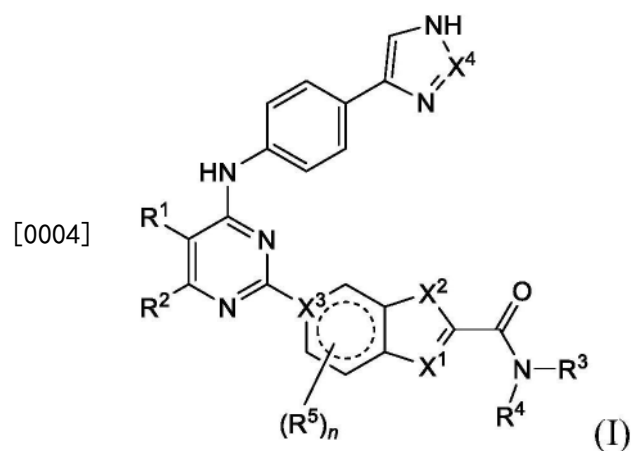
[0001] 本公开涉及Rho相关蛋白激酶(ROCK)的抑制剂、包含所述抑制剂的药物组合物及其用于预防或治疗由所述ROCK介导的疾病的用途。特别是,所述ROCK的抑制剂对ROCK2的抑制具有选择性。

背景技术

[0002] Rho相关卷曲螺旋激酶(ROCK)是来自AGC(PKA、PKG和PKC)激酶家族的丝氨酸/苏氨酸激酶,并且包括两种同种型ROCK1和ROCK2。这两种同工型在特定组织中不同地表达和调节。例如,ROCK1以相对高水平普遍表达,而ROCK2优先在某些组织(包括心脏、脑和骨骼肌)中表达。ROCK是小GTP酶Rho的靶标并且参与通过磷酸化下游效应蛋白(MLC、LIMK、ERM、MARCKS、CRMP-2等)实现的多种细胞活性。研究表明,各种疾病(例如,肺纤维化、心脑血管疾病、神经疾病、癌症等)与ROCK介导的通路有关。因此,ROCK已被认为是新药开发中的重要靶标。

发明内容

[0003] 在一方面,本公开提供具有式I的ROCK2抑制剂:



[0005] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0006] R^1 选自自由以下项组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)R^{11}$ 和 $NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-C(=O)OR^{11}$;

[0007] R^2 选自自由以下项组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、

$(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0008] 替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环, 所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子, 并且所述稠环未被取代或被1至3个选自以下项组成的组的取代基取代: $C_1-C_6\text{烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})NR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$;

[0009] X^4 是N或CH;

[0010] R^3 和 R^4 各自独立地选自以下项组成的组: H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、3至10元杂环基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5至14元杂芳基、 $C_{6-12}\text{芳烷基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$;

[0011] 替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供 (i) 具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4至6元杂环, 或 (ii) 具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系; 其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自以下项组成的组的取代基取代: 卤代、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0012] $-C_6\text{烷基}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0013] 虚线表示任选的双键;

[0014] 每个 R^5 独立地选自以下项组成的组: H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0015] n为0至3;

[0016] X^1 选自自由 CR^6 和N组成的组;

[0017] X^2 选自自由 CHR^6 、 NR^7 、O和S组成的组;

[0018] X^3 选自自由C、CH和N组成的组;

[0019] 每个 R^6 独立地选自以下项组成的组: H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0020] 每个 R^7 独立地选自以下项组成的组： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ ；

[0021] 每个 x 独立地选自0和1；并且

[0022] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基组成的组；

[0023] 或者替代性地，当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时，它们一起形成具有0至2个选自 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环，并且所述杂环未被取代或被1至3个选自以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0024] 在另一方面，本公开提供用于治疗由ROCK2介导的疾病或病症的方法，其中该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的本文提供的ROCK 2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0025] 在本公开所提供的实施方案中，该方法用于治疗选自以下项组成的组的疾病或病症：纤维化疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、心血管病症、中枢神经系统病症、肿瘤性疾病、代谢综合征、眼部疾病、肾脏疾病、肺部疾病、肌营养不良、镰状细胞疾病和病毒性疾病。

附图说明

[0026] 图1示出根据本公开的化合物的结构及其特性。

[0027] 图2A至图2B示出实施例1 (2A) 和实施例2 (2B) 的化合物抑制用Th17-偏移条件刺激的人CD4+T细胞中的IL-17。

[0028] 图3示出实施例1和实施例2的化合物下调人CD4+T细胞中由Th17-偏移活化诱导的STAT3磷酸化。

[0029] 图4示出实施例1和实施例2的化合物下调人CD4+T细胞中的pCofilin。

[0030] 图5示出实施例1和实施例2的化合物降低人肺成纤维细胞MRC-5细胞中的促纤维发生基因表达。

[0031] 图6示出实施例1和实施例2的化合物下调人肺成纤维细胞MRC-5细胞中的1型胶原蛋白分泌。

[0032] 图7示出实施例1和实施例2的化合物下调人脂肪细胞中的脂肪形成。

具体实施方式

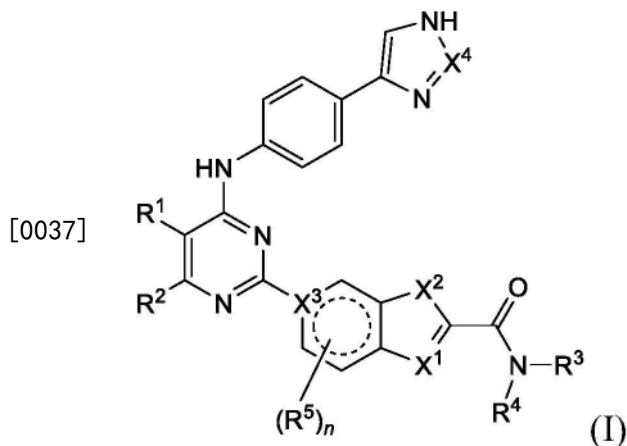
[0033] 现在将进一步描述本发明。在以下段落中，提供了本发明的不同方面。除非明确地指示相反，否则所呈现的每个方面可与任何其他方面组合。特别地，经指示为优选或有利的任何特征可以与经指示为优选或有利的任何其他一个或多个特征组合。

[0034] 本文所述的化合物、组合物和方法提供用于治疗疾病或病症的Rho相关卷曲螺旋激酶2 (ROCK2) 的选择性抑制剂，该疾病或病症包括纤维化疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、心血管病症、中枢神经系统病症、肿瘤性疾病、代谢综合征、眼部疾病、肾脏疾病、肺部疾病、肌营养不良、镰状细胞疾病和病毒性疾病。

[0035] 用于本文公开的方法和组合物中的化合物是ROCK抑制剂，特别地ROCK2选择性抑制剂。该化合物提供优异的对ROCK (优选地ROCK2) 的抑制活性和良好的选择性 (与ROCK1相

比,对ROCK2的选择性更高)。该化合物还可提供一种或多种良好的物理化学特性(例如,溶解度,物理和/或化学稳定性)、改善的药代动力学特性(例如,改善的生物利用度,适当的半衰期和作用持续时间)和改善的安全性(低毒性和/或较少的副作用,宽治疗窗)。特别地,当口服施用,本文提供的ROCK2抑制剂可显示出改善的溶解度和/或改善的生物利用度。

[0036] 在一方面,本公开提供具有式I的ROCK2抑制剂:



[0038] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0039] R^1 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0040] R^2 选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0041] 替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O-(C_1 - C_6 烷基)、-O-(C_1 - C_6 烷基)-OH、-O-(C_1 - C_6 烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)NR¹¹R¹²和-NR¹¹-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹;

[0042] X^4 是N或CH;

[0043] R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、-(C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹和-(C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²;

[0044] 替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环

杂原子的4至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

[0046] 虚线表示任意的双键;

[0047] 每个 R^5 独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1-C_3 全氟烷基、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

[0048] n 为0至3;

[0049] X^1 选自由 CR^6 和N组成的组;

[0050] X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、O和S组成的组;

[0051] X^3 选自由C、CH和N组成的组;

[0052] 每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1-C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

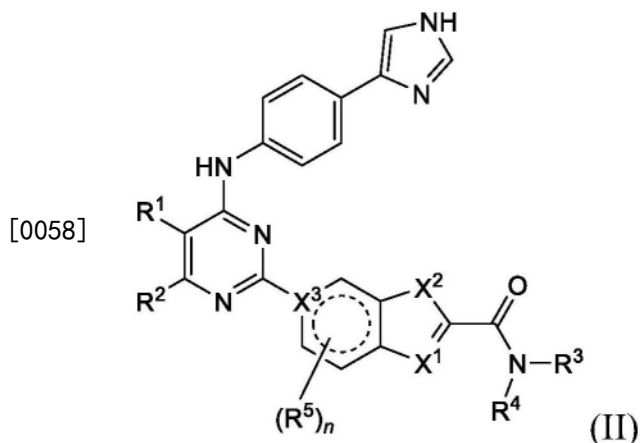
[0053] 每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$;

[0054] 每个 x 独立地选自0和1;并且

[0055] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由H和 C_1-C_6 烷基组成的组;

[0056] 或者替代性地,当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由N、O和S组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、-CN、 NH_2 、 C_1-C_3 全氟烷基、-OH、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0057] 在一些实施方案中,本公开提供具有式II的ROCK2抑制剂:



[0059] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0060] R^1 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0061] R^2 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0062] 替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OH、-O- (C_1 - C_6 烷基)-O- (C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)NR¹¹R¹²和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹;

[0063] R^3 和 R^4 各自独立地选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_6 - C_{12} 芳烷基、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²;

[0064] 替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0065] - (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

$(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0066] 虚线表示任意的双键;

[0067] 每个 R^5 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

[0068] n 为0至3;

[0069] X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组;

[0070] X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组;

[0071] X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组;

[0072] 每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 、 $-C(-O)-R^{11}$ 、 $-C(-O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$;

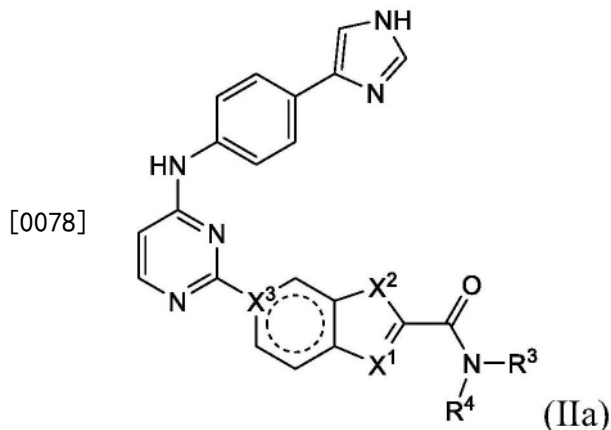
[0073] 每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(-O)NR^{11}R^{12}$;

[0074] 每个 x 独立地选自0和1;并且

[0075] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 $C_1-C_6\text{烷基}$ 组成的组;

[0076] 或者替代性地,当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0077] 在一些实施方案中,本公开提供具有式IIa的ROCK2抑制剂:



[0079] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0080] R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

[0081] 替代性地， R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的4至6元杂环，或(ii)具有0至3个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的5至10元杂双环环系；其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1$

[0082] $-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

[0083] 虚线表示任意的双键；

[0084] X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组；

[0085] X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组；

[0086] X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组；

[0087] 每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 、烷基、 C_2 - C_6 、烯基、 C_2 - C_6 、炔基、 C_3 - C_7 、环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 、全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

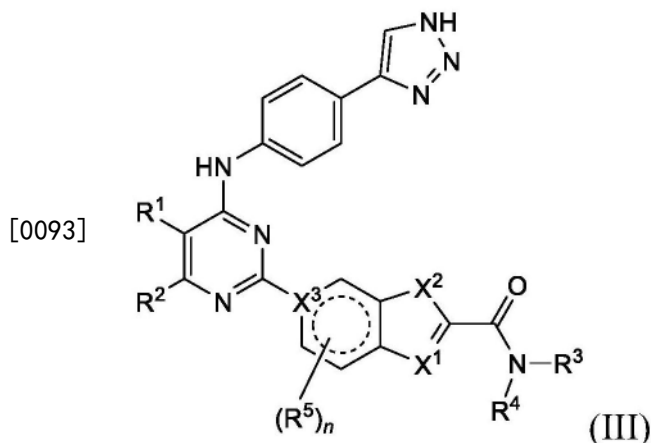
[0088] 每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

[0089] 每个 x 独立地选自0和1；并且

[0090] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 C_1 - C_6 烷基组成的组；

[0091] 或者替代性地，当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时，它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环，并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-OH$ 、 $-O$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0092] 在一些实施方案中，本公开提供具有式III的ROCK2抑制剂：



[0094] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0095] R^1 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0096] R^2 选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹;

[0097] 替代性地, R^1 和 R^2 一起形成5或6元饱和或不饱和稠环,所述稠环能够含有0至2个选自N、O和S组成的组的环杂原子,并且所述稠环未被取代或被1至3个选自自由以下项组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、卤代、-CN、-OH、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OH、-O- (C_1 - C_6 烷基)-O- (C_1 - C_6 烷基)、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、 C_1 - C_3 全氟烷基、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)NR¹¹R¹²和-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹;

[0098] R^3 和 R^4 各自独立地选自自由以下项组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_6 - C_{12} 芳烷基、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹和- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)NR¹¹R¹²;

[0099] 替代性地, R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自N、O和S的额外环杂原子的4元至6元杂环,或(ii)具有0至3个选自N、O和S的额外环杂原子的5元至10元杂双环环系;其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、-CN、 C_1 - C_3 全氟烷基、-OR¹¹、氧代、-O- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-O- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-NR¹¹R¹²、-NR¹¹- (C_1 - C_6 烷基)-OR¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、-O- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)R¹¹、- (C_1 - C_6 烷基)_x-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)

OR^{11} 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

[0100] 虚线表示任选的双键;

[0101] 每个 R^5 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、氧代、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

[0102] n 为0至3;

[0103] X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组;

[0104] X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组;

[0105] X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组;

[0106] 每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、卤代、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$;

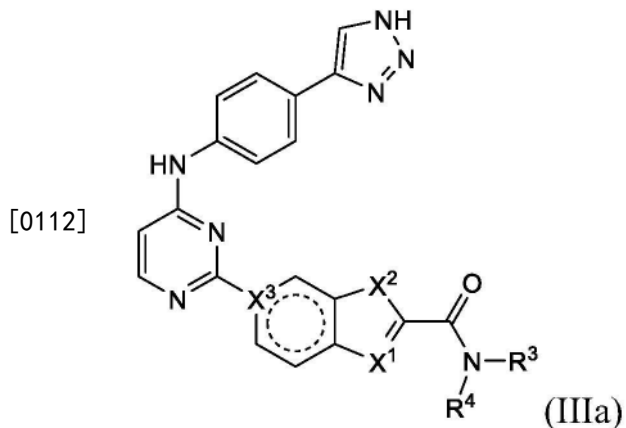
[0107] 每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组: H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$;

[0108] 每个 x 独立地选自0和1;并且

[0109] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 $C_1-C_6\text{烷基}$ 组成的组;

[0110] 或者替代性地,当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时,它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环,并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤代、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_7\text{环烷基}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{全氟烷基}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0111] 在一些实施方案中,本公开提供具有式IIIa的ROCK2抑制剂:



[0113] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0114] R^3 和 R^4 各自独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3至10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至14元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

[0115] 替代性地， R^3 和 R^4 与它们所附接的氮一起提供(i)具有0至2个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的4至6元杂环，或(ii)具有0至3个选自 N 、 O 和 S 的额外环杂原子的5至10元杂双环环系；其中所述杂环或所述杂双环环系未被取代或被1至4个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、氧代、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1$

[0116] $-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

[0117] 虚线表示任意的双键；

[0118] X^1 选自由 CR^6 和 N 组成的组；

[0119] X^2 选自由 CHR^6 、 NR^7 、 O 和 S 组成的组；

[0120] X^3 选自由 C 、 CH 和 N 组成的组；

[0121] 每个 R^6 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 和 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ ；

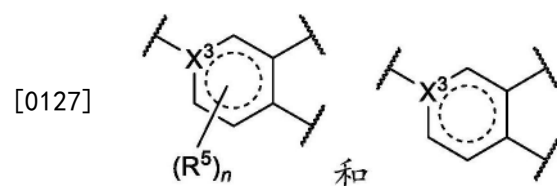
[0122] 每个 R^7 独立地选自由以下项组成的组： H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)OR^{11}$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ；

[0123] 每个 x 独立地选自0和1；并且

[0124] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 和 C_1 - C_6 烷基组成的组；

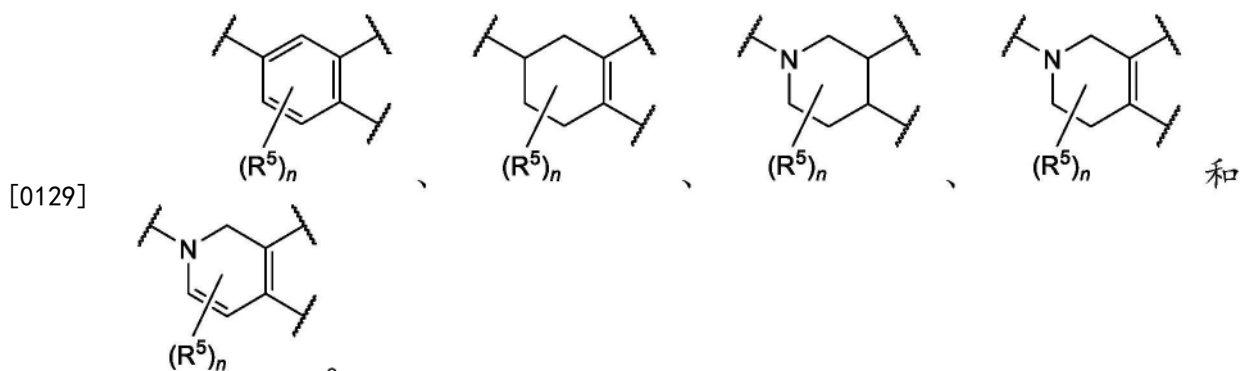
[0125] 或者替代性地，当 R^{11} 和 R^{12} 均附接至同一氮时，它们一起形成具有0至2个选自由 N 、 O 和 S 组成的组的额外环杂原子的4至7元杂环，并且所述杂环未被取代或被1至3个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OH$ 。

[0126] 对于本文提供的ROCK2抑制剂的式中的每一者，在部分结构中：

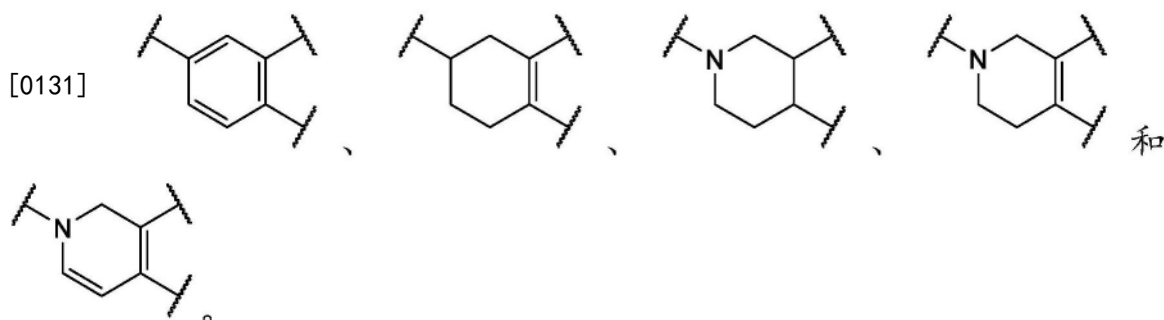


[0128] 虚线圆表示一个或多个任意的双键。因此，该部分结构可以是不饱和的，在任何化学上允许的位置处具有单个双键，在化学上允许的位置处具有两个双键，或为芳族环系。如

本领域技术人员将理解的,此类环系中的双键将不在直接相邻的位置处(即,它们不共享碳原子)。在实施方案中,部分结构包括:



[0130] 在其他实施方案中,该部分结构包括:



[0132] 如本文所用的术语“杂原子”意指除碳或氢外的任何元素的原子。优选杂原子为氮、氧以及硫。

[0133] 术语“卤素”或“卤代”表示-F、-Cl、-Br或-I。优选的卤素是-F、-Cl和-Br。

[0134] 术语“羟基”意指-OH。

[0135] 如本文所用的术语“氧代”是指具有与另一个原子、特别是碳的双键的氧原子(即,取代基=O)。

[0136] 术语“烷基”是指饱和脂族基的基团,包括直链烷基和分枝链烷基。因此,C₁-C₆烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基等。

[0137] 术语“环烷基”是指在环中具有3至7个碳的饱和碳环基团。环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。

[0138] 术语“烯基”是指具有双键和2至6个碳原子的直链或支链烃基(“C₂-C₆烯基”)。烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。当本公开的化合物含有烯基基团时,该化合物可以作为E-形式、Z-形式或其任何混合物存在。

[0139] 术语“炔基”是指具有三键和2至6个碳原子的直链或支链烃基(“C₂-C₆炔基”)。炔基包括乙炔基、丙炔基等。

[0140] 如本文所用的术语“芳基”包括可包括零至四个杂原子的5元和6元单环芳族基团,例如苯、茈、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。环结构中具有杂原子的那些芳基基团也可称为“芳基杂环”、“杂芳族”或“杂芳基”。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的7元至14元多环环系,其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有(环为“稠环”),其中环中的至少一个环是芳族的(包括杂芳基),例如,其他环可以是稠

受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐),与氨水,或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺单独反应来制备。代表性碱金属或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐以及铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。(参见例如Berge等人,同上)。

[0150] 当口服施用时,本文提供的ROCK2抑制剂可显示出改善的溶解度和/或改善的生物利用度。例如,实施例1和2的化合物分别显示2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和2.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的动力学溶解度,这与动力学溶解度<1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的比较化合物A相比显著改善。

[0151] 治疗方法

[0152] 本公开提供用于预防或治疗由ROCK2介导的疾病的方法,其中该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文公开的ROCK2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0153] 在一些实施方案中,本公开提供用于治疗选自包括纤维化疾病、炎症性疾病和自身免疫性疾病的组的至少一种疾病或病症的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或组合物。

[0154] 在其他实施方案中,本公开提供用于治疗心血管病症、中枢神经系统病症、肿瘤性疾病或代谢综合征的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或组合物。

[0155] 在一些实施方案中,由ROCK2介导的疾病是自身免疫性病症,包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE;狼疮)、银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎、湿疹、或移植物抗宿主病(GVHD;急性和慢性)、特发性肺纤维化和硬皮病。

[0156] 可根据本公开中提供的方法治疗的其他自身免疫性病症包括急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性白质脑炎、爱迪生氏病、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经机能障碍、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突&神经元神经病、巴洛病、白赛病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯特尔曼病、乳糜泻、恰加斯病、慢性炎性脱髓鞘性周围神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性脑骨髓炎(CRMO)、查格-施特劳斯综合征、科根综合征、柯萨基病毒性心肌炎、CREST病、脱髓鞘性神经病、疱疹样皮炎、皮炎、德维克病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、红斑结节病、埃文斯综合征、致纤维性肺泡炎、巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征、肉芽肿性多血管炎(GPA)、格雷夫斯病、吉兰-巴雷综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、肾小球肾炎、低 γ 球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4相关硬化性疾病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型肌炎、川崎综合征、兰伯特-伊顿综合征、白细胞破碎性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA病(LAD)、梅尼埃病、微小性多脉管炎、混合性结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、重症肌无力、肌炎、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、伴有链球菌感染的小儿自身免疫性神经精神障碍(PANDAS)、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、帕-罗二氏综

合征、帕森纳-特纳综合征、睫状体扁平部炎(外周葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、自身免疫性多腺体综合征(I、II、III型)、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开后综合征、黄体酮皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病性关节炎、脓疱性坏疽、纯红细胞再生障碍、雷诺氏现象、反应性关节炎、反射性交感性营养不良、莱特尔综合征复发性多软骨炎、腹膜后纤维化、结节病、施密特综合征、巩膜炎、干燥综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、Susac综合征、交感性眼炎、高安氏动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托-亨二氏综合征、横贯性脊髓炎、未分化结缔组织病(UCTD)、1型自身免疫性糖尿病、葡萄膜炎、血管炎、水疱性皮肤病、白癜风和韦格纳肉芽肿病(肉芽肿性多血管炎;GPA)。

[0157] 可通过本公开中提供的方法治疗的炎症性病症包括但不限于心血管炎症、肺部炎症、肾脏炎症、动脉硬化和脓毒症。

[0158] 可通过本公开中提供的方法治疗的纤维化病症包括特发性肺纤维化、肾脏纤维化(renal fibrosis)、肾纤维化(kidney fibrosis)、眼纤维化、心脏纤维化、NASH、硬皮病、系统性硬化和肝硬化。

[0159] 在另一个实施方案中,本公开提供用于治疗肌营养不良(杜兴肌营养不良)的方法。在另一个实施方案中,本公开提供用于治疗强直性肌营养不良的方法。

[0160] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于抑制肿瘤细胞生长和转移以及血管生成,并且可用于治疗肿瘤性疾病。肿瘤性疾病包括由异常或不受控制的细胞分裂引起的任何恶性生长或肿瘤。肿瘤性疾病包括淋巴瘤、癌、白血病、肉瘤和胚细胞瘤。非限制性示例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝肿瘤、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、黑素瘤和各种类型的头颈癌。

[0161] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗心血管病症,包括高血压、心肌病、心脏重塑、动脉粥样硬化、再狭窄、心脏肥大、脑缺血、脑血管痉挛和勃起功能障碍。

[0162] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗肺部病症,包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺部疾病和哮喘。

[0163] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗中枢神经系统病症,包括神经元变性或脊髓损伤、创伤性脑损伤、脑海绵状血管畸形、亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)或多发性硬化。

[0164] 在其他实施方案中、本公开提供用于治疗肾脏疾病的方法,该肾脏疾病包括多囊肾、肾脏纤维化和糖尿病性肾脏疾病。

[0165] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗代谢疾病,包括胰岛素抵抗、高胰岛素血症、2型糖尿病、肥胖症、代谢综合征和葡萄糖耐受不良。ROCK2抑制剂可用于实现体重减轻和/或限制体重增加。在一个实施方案中,ROCK2抑制剂用于降低或预防胰岛素抵抗或恢复胰岛素敏感性。

[0166] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗眼部病症,包括高眼压症、年龄相关性黄斑变性(AMD;湿性和干性)、脉络膜新生血管(CNV)、脉络膜肿瘤、糖尿病性黄斑水肿(DME)、虹膜新生血管、葡萄膜炎、青光眼、原发性开角型青光眼、急性闭角型青光眼、色素性青光眼、先天性青光眼、正常眼压性青光眼、继发性青光眼、新生血管性青光眼、地图状萎缩和早产儿视网膜炎(ROP)。

[0167] 在另一个实施方案中,本公开提供用于治疗镰状细胞疾病的方法。

[0168] 在其他实施方案中,本文提供的ROCK2抑制剂可用于治疗(即治愈或减轻其严重程度等)病毒性感染(特别是冠状病毒感染,诸如SARS-CoV-1、SARS-CoV-2和MERS-CoV),以及用于治疗或预防由病毒性感染(包括冠状病毒感染,诸如SARS-CoV-1、SARS-CoV-2和MERS-CoV)引起的后遗症。在一些实施方案中,病毒性感染是SARS-CoV-1感染。在一些实施方案中,病毒性感染是SARS-CoV-2感染。在一些实施方案中,病毒性感染是MERS-CoV感染。在实施方案中,后遗症包括由以下项组成的组中的一者或多者:疲劳、呼吸困难(呼吸困难)、咳嗽、关节痛(骨关节痛)、肌痛、头痛、胸痛、发烧、心悸、心肌炎症、心室功能障碍、卒中、肺功能异常、纤维化(诸如肺纤维化)、肾功能障碍、皮疹、脱发、嗅觉和/或味觉功能障碍、睡眠调节异常、改变的认知损害、记忆损害、抑郁、焦虑、情绪变化及其组合。在实施方案中,后遗症包括炎症和/或纤维化。

[0169] 药物组合物

[0170] 在一方面,本公开提供用于治疗病毒性疾病的药学上可接受的组合物,该药学上可接受的组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的一种或多种本公开提供的ROCK2抑制剂。如下所述,本公开的药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适于以下的那些形式:(1)口服施用,例如,灌服剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如,针对经颊、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂,用于应用至舌的糊剂;(2)肠胃外施用,例如,通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或混悬液或缓释制剂;(3)局部应用,例如,作为乳膏、软膏或控释贴剂或喷雾应用于皮肤;(4)阴道内或直肠内施用,例如,作为栓剂、阴道栓、乳膏或泡沫剂;(5)舌下施用;(6)眼部施用;(7)透皮施用;或(8)经鼻施用。

[0171] 短语“药学上可接受的”在本文用于指在合理的医学判断范围内适合用于与具有毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的人类和动物的组织接触,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0172] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如,润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌、或硬脂酸)、溶剂或溶剂包封材料,其涉及将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分。每种载体应当与制剂的其他成分相容并且对患者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些示例包括:(1)糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)黄蓍胶粉末;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)

藻酸；(16) 无热原的水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；和(22) 药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0173] 本公开的化合物可以与常规载体和赋形剂一起配制,该常规载体和赋形剂可以根据常规实践来选择。片剂可含有赋形剂、助流剂、填充剂、粘合剂等。水性制剂以无菌形式制备,并且当旨在通过除口服施用之外的方式递送时,通常可以是等渗的。所有制剂可任选地含有赋形剂,诸如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(1986)中所述的那些。赋形剂包括抗坏血酸和其他抗氧化剂、螯合剂诸如EDTA、碳水化合物诸如葡聚糖、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。

[0174] 虽然本文公开的ROCK2抑制剂(本文称为“活性成分”)可以单独施用,但优选地将它们作为药物制剂提供。本公开的用于兽用和人类用途两者的制剂包含至少一种如上提供的活性成分,以及用于该活性成分的一种或多种可接受的载体、和任选的其他治疗成分,特别是如本文所讨论的那些额外的治疗成分。

[0175] 制剂包括适合于本文提供的施用途径的制剂。制剂可方便地以单位剂型呈现并且可通过制药领域众所周知的任何方法制备。技术和制剂通常见于Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或细碎固体载体或两者均匀并紧密地结合,然后根据需要将产物成形来制备制剂。

[0176] 适合于口服施用的本公开的制剂可以呈现为离散单位,诸如胶囊、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分;呈现为粉剂或颗粒剂;呈现为在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;或呈现为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0177] 片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压缩或模制来制得。压制片剂可以通过在适合的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(诸如粉剂或颗粒剂)的活性成分来制备。模制片剂可通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物来制得。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且任选地被配制以提供活性成分从其中的缓释或控释。

[0178] 对于眼睛或其他外部组织例如口腔和皮肤的感染,制剂优选地作为含有活性成分的局部溶液、软膏或乳膏应用。活性成分可以以例如0.075至20%w/w(包括以0.1%w/w的增量在0.1%与20%之间的范围内,诸如0.6%w/w、0.7%w/w等的活性成分),优选地0.2至15%w/w,最优选地0.5至10%w/w的量存在。当配制成软膏时,活性成分可任选地与石蜡或水可混溶的软膏基质一起使用。替代性地,活性成分可与水包油乳膏基质一起配制成乳膏。

[0179] 如果需要,乳膏基质的水相可包括例如至少30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可理想地包含增强活性成分通过皮肤或其他患病区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透增强剂的示例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0180] 本公开的乳剂的油相可由已知成分以已知方式构成。虽然该相可以仅包含乳化剂(另外称为利泄剂),但它理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包含在内。还优选地包含油和脂肪。乳化剂与或不与稳定剂一起组成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起组成所谓

的乳化软膏基质,该乳化软膏基质形成软膏制剂的油性分散相。

[0181] 适合用于本公开的制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括Tweeen®60、Span®80、鲸蜡硬脂醇、苧醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。适合用于本公开的制剂中的其他乳化剂和乳液稳定剂包括Tweeen®80。

[0182] 用于制剂的适合的油或脂肪的选择基于实现所需特性。乳膏应该优选地为不油腻、不染色和可清洗的产品,其具有适合的稠度以避免从管或其他容器中渗漏。可使用直链或支链、一元或二元烷基酯,如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡基酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、2-乙基己基棕榈酸酯或被称为Crodamol CAP的支链酯的共混物,最后三种为优选酯。取决于所需特性,这些物质可单独或组合使用。替代性地,使用高熔点脂质诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0183] 根据本公开的药物制剂包含根据本公开的组合以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其他治疗剂。含有活性成分的药物制剂可以呈适合于预期施用方法的任何形式。当用于口服使用时,例如,可以制备例如,片剂、糖锭、锭剂、水性混悬液或油混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂或酏剂。旨在用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法制备,并且此类组合物可以含有一种或多种药剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。含有与适合于片剂的制造的、无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术(包括微囊化)包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并从而在较长的时间内提供持续作用。例如,可以单独地与蜡一起使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0184] 用于口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如淀粉、甘露醇、磷酸钙或高岭土混合;或呈现为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质,诸如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0185] 本公开的水性混悬液含有与适合于制造水性混悬液的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂包括混悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶,以及分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。水性混悬液还可含有一种或多种防腐剂(诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(诸如蔗糖或糖精)。混悬剂的其他非限制性示例包括环糊精和Captisol(=磺丁基醚 β -环糊精;SEB- β -CD)。

[0186] 油混悬液可以通过将活性成分混悬于植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或矿物油(诸如液体石蜡)中来配制。口服混悬液可以含有增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(诸如上述的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂,诸如抗坏血酸来保存。

[0187] 适合于通过添加水制备水性混悬液的本公开的可分散粒剂和颗粒剂提供与分散

剂或润湿剂、混悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和混悬剂以上文公开的那些为例。还可以存在额外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0188] 本公开的药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。油相可以是植物油(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡)或这些的混合物。适合的乳化剂包括天然存在的树胶(诸如阿拉伯树胶和黄蓍树胶)、天然存在的磷脂(诸如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(诸如脱水山梨糖醇单油酸酯)以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(诸如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。乳剂还可含有甜味剂或调味剂。糖浆剂和酞剂可以与甜味剂诸如甘油、山梨醇或蔗糖一起配制。此类制剂还可含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0189] 本公开的药物组合物可以呈无菌可注射制剂的形式,诸如无菌可注射水性或油性混悬液。可根据已知技术,使用已在以上提及的那些适合的分散剂或润湿剂以及混悬剂来配制这种混悬液。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,诸如在1,3-丁二醇中的溶液,或制备为冻干粉剂。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,常规地可使用无菌不挥发性油作为溶剂或混悬介质。出于这个目的,可以使用包含合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和不挥发性油。此外,脂肪酸(诸如油酸)同样可用于可注射剂的制备。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和高渗氯化钠溶液。

[0190] 可与载体物质组合以产生单剂型的活性成分的量可以根据治疗宿主和特定施用模式而变化。例如,旨在用于向人类口服施用的定时释放制剂可以含有大约1至1000mg的活性物质以及适当且方便量的载体物质,该载体物质可占总组合物的约5%至约95%(重量:重量)。可以制备药物组合物以提供易于测量的施用量。例如,旨在用于静脉内输注的水性溶液可以包含约3至500 μ g的活性成分/毫升溶液,以便可以进行以约30mL/hr的速率输注适合的体积。

[0191] 适合于眼睛的局部施用的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或混悬于适合的载体中,尤其是用于活性成分的水性溶剂中。活性成分可以以0.5%至20%,有利地0.5%至10%,并且特别是约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0192] 适合于在口中局部施用的制剂包括:锭剂,其包含在调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分;软锭剂,其包含在惰性基质,诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;以及漱口剂,其包含在适合的液体载体中的活性成分。

[0193] 用于直肠施用的制剂可以呈现为具有包含例如可可脂或水杨酸盐的合适基质的栓剂。

[0194] 适合于肺内或经鼻施用的制剂具有例如在0.1至500微米的范围内,诸如0.5、1、30、35微米等的粒度,其通过经鼻道快速吸入或通过经口吸入施用以达到肺泡囊。适合的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适合于气雾剂或干粉剂施用的制剂可根据常规方法制备,并且可与其他治疗剂诸如化合物一起递送。

[0195] 适合于阴道施用的制剂可以呈现为栓剂、阴道栓、棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂,除了活性成分以外,其含有如本领域中已知为适当的这类载体。

[0196] 适合于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬液,其可包含混悬剂和增稠剂。

[0197] 制剂呈现在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在使用前即时添加无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和混悬液由前述种类的无菌粒剂、颗粒剂和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如上所述的日剂量或单位日亚剂量或其适当部分的活性成分的制剂。

[0198] 本公开还提供了兽用组合物,其包含至少一种如上所定义的活性成分以及用于该活性成分的兽用载体。

[0199] 兽用载体是用于施用组合物目的的材料,并且可以是固体、液体或气体材料,其在兽医领域是其他方面惰性的或可接受的,并且与活性成分相容。这些兽用组合物可以口服、胃肠外或通过任何其他所需途径施用。

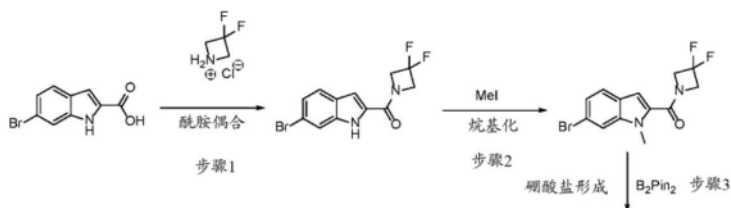
[0200] 本公开的化合物用于提供含有一种或多种本公开的化合物作为活性成分的控释药物制剂(“控释制剂”),其中控制和调节活性成分的释放以允许较低频率给药或改善给定活性成分的药代动力学或毒性特征。

[0201] 接受该治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人,和其他哺乳动物,诸如马、牛、猪和绵羊;以及一般的家禽和宠物。

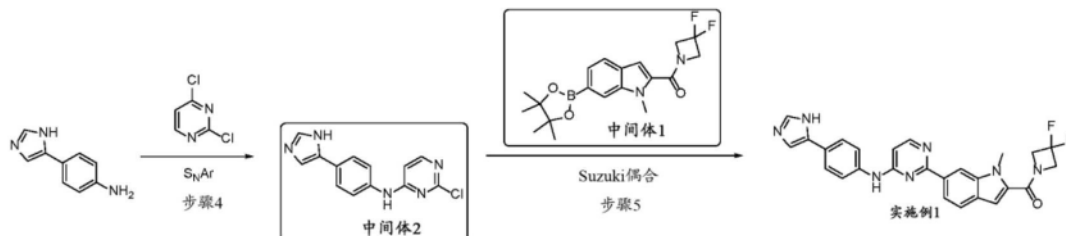
[0202] 实施例

[0203] 实施例1

[0204] 方法A.以2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺的合成为例。



[0205]



[0206] 步骤1:中间休1:6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶的合成

[0207] 将6-溴吡啶-2-甲酸(5.26g,21.91mmol,1.00当量)溶解于无水DCM中。接着在0℃向反应混合物(25.0mL)中逐滴添加草酰氯(2.04mL,24.10mmol,1.10当量),随后添加数滴DMF。将混合物在0℃搅拌1h,然后移除冷浴并在室温下继续搅拌3h。TLC分析显示起始材料完全转化,UPLC-MS分析显示质量对应于适当的酯(用MeOH淬灭样品)。将反应混合物蒸发至干,与ACN共蒸发两次。然后将所得奶油色粉末再溶解于THF(25.0mL)中并通过注射器逐滴转移至3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(2.84g,21.91mmol,1.00当量)和N,N-二异丙基乙胺(15.27mL,87.65mmol,4.00当量)于DCM(25.0mL)中的搅拌冰冷溶液中。在0℃1小时后,移除冷浴并在室温下搅拌过夜。然后添加NaHCO₃溶液,并在真空中除去DCM和THF的混合物。通过真空过滤收集沉淀,并用水洗涤,并在高真空下干燥18h,得到6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶(6.5g,90%产率)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.93-11.86(m,1H),

7.65-7.59 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=2.2, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.77 (m, $J=170.3\text{Hz}$, 4H)。UPLC-MS, m/z : $[M+H]^+=314.8$

[0208] 步骤2: 6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶的合成。

[0209] 在0℃向6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡啶(1.20g, 3.81mmol, 1.00当量)于无水DMF(15.0mL)中的溶液中分批添加NaH(0.12g, 4.57mmol, 1.20当量)。将所得混合物在相同温度下搅拌1h。然后滴加甲基碘(0.26mL, 4.19mmol, 1.10当量)。在0℃继续搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。使用TLC分析(洗脱剂10% MeOH-DCM)监测反应进程。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶(1.09g, 70%产率), 其未经纯化即用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 5.04-4.38 (m, 4H), 3.93 (s, 3H)。UPLC-MS, m/z : $[M+H]^+=330.75$

[0210] 步骤3: 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(中间体1)。

[0211] 将6-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶(0.74g, 2.25mmol, 1.00当量)、双(频哪醇合)二硼(0.85g, 3.37mmol, 1.50当量)和乙酸钾(0.66g, 6.74mmol, 3.00当量)溶解于无水二噁烷(9.0mL)中。将反应混合物用氩气吹扫4次, 然后添加1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁-钯(II)(0.05g, 0.06mmol, 0.03当量)。将反应混合物置于90℃的预热油浴中过夜。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤, 浓缩并使用快速柱色谱法(0-10% MeOH于DCM中, 梯度洗脱)纯化, 得到2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(中间体1)(0.81g, 89%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=105.5\text{Hz}$, 5H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 11H)。UPLC-MS, m/z : $[M+H]^+=377.15$ 。

[0212] 步骤4: 中间体2: 2-氯-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺的合成

[0213] 向4-(1H-咪唑-5-基)苯胺(0.89g, 5.60mmol, 1.00当量)于乙醇(9.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(1.46mL, 8.38mmol, 1.50当量), 并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加2,4-二氯嘧啶(0.83g, 5.6mmol, 1.00当量)并将反应混合物搅拌24h。将其过滤。将得到的固体滤饼再溶解于沸腾的乙醇中, 并再次过滤, 并且在高真空下干燥, 得到2-氯-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺(0.89g, 56%产率)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.14 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.60 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 4H), 6.78 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H)。UPLC-MS, m/z : $[M+H]^+=271.95$ 。

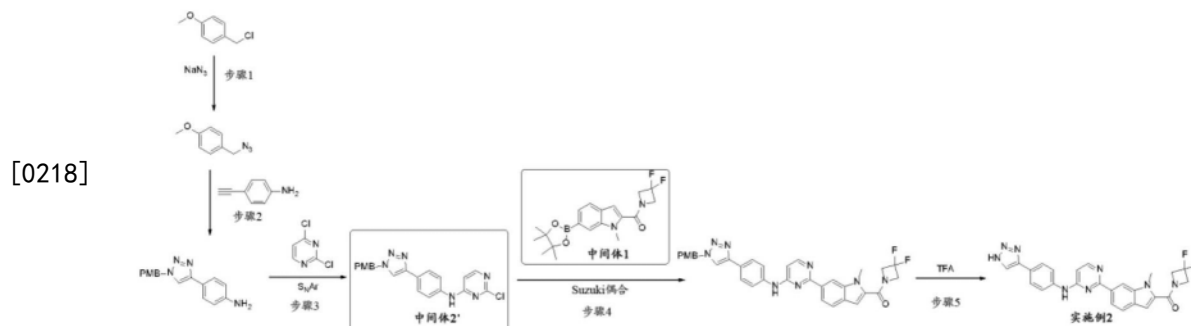
[0214] 步骤5: 2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺。

[0215] 将中间体1(0.20g, 0.49mmol, 1.40当量)、中间体2(0.10g, 0.35mmol, 1.00当量)和碳酸钠(0.07g, 0.70mmol, 2.00当量)的混合物溶解于二甲氧基乙烷(6.0mL)和水(2.0mL)的混合物中并用氩气脱气15分钟。然后, 添加四(三苯基膦)钯(0.024g, 0.021mmol, 0.06当量)并将反应混合物在110℃在微波反应器中搅拌。使用UPLC-MS分析监测反应进程, 搅拌4小时后原料完全转化。冷却后, 将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓

缩并且经由制备型HPLC(流动相: $\text{H}_2\text{O}+0.1\% \text{FA}$, $\text{ACN}+0.1\% \text{FA}$ 柱C18制备)纯化,提供黄色泡沫状化合物2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺,甲酸盐(0.060g,35%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.41(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.21(dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.81(s, 4H), 7.75(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.73(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.73(d, $J=111.7\text{Hz}$, 4H), 4.05(s, 3H)。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=486.41$ 。

[0216] 实施例2

[0217] 方法B--以2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺的合成为例。



[0219] 步骤1': 中间体2': 1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯的合成

[0220] 将4-甲氧基苄基氯(2.00g, 12.77mmol, 1.00当量)和叠氮化钠(0.99g, 15.32mmol, 1.20当量)于无水二甲基亚砜(20.0mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC分析监测反应进程(洗脱剂:9:1DCM:MeOH)。将混合物在水与EtOAc之间分配。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发至干,得到淡黄色液体状1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯(1.98g, 94%)。

[0221] 步骤2': 4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯胺的合成

[0222] 向1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯(1.98g, 12.013mmol, 1.0当量)和4-乙炔基苯胺(1.40g, 12.00mmol, 1.00当量)于无水二甲基亚砜(29.70mL)中的混合物中添加五水合硫酸铜(II)(0.60g, 2.40mmol, 0.20当量),随后添加抗坏血酸钠(0.92g, 4.80mmol, 0.40当量),并将所得混合物在室温下搅拌2h。根据UPLC-MS分析观察到起始材料完全转化。将混合物倒入冷水中。将沉淀的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到黄色固体状4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯胺(2.5g, 73%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26(s, 1H), 7.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.23(m, 2H), 7.00-6.87(m, 2H), 6.58(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.49(s, 2H), 5.19(s, 2H), 3.74(s, 3H)。UPLC-MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=281.10$ 。

[0223] 步骤3': 2-氯-N-(4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺的合成

[0224] 向4-{2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2H-1,2,3-三唑-4-基}苯胺(2.50g, 8.83mmol, 1.00当量)于乙醇(15.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基-乙胺(DIPEA)(1.999mL, 11.48mmol, 1.30当量),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加2,4-二氯嘧啶(1.31g, 8.83mmol, 1.00当量)并将反应混合物在90℃搅拌过夜。将其蒸发至干。通过FCC(0-5% MeOH于DCM中)纯化粗产物,得到黄色固体状2-氯-N-(4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺(1.43g, 40%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13(s,

1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.79 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。UPLC-MS, m/z: [M+H]⁺=392.10。

[0225] 步骤4': 2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-(4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺。

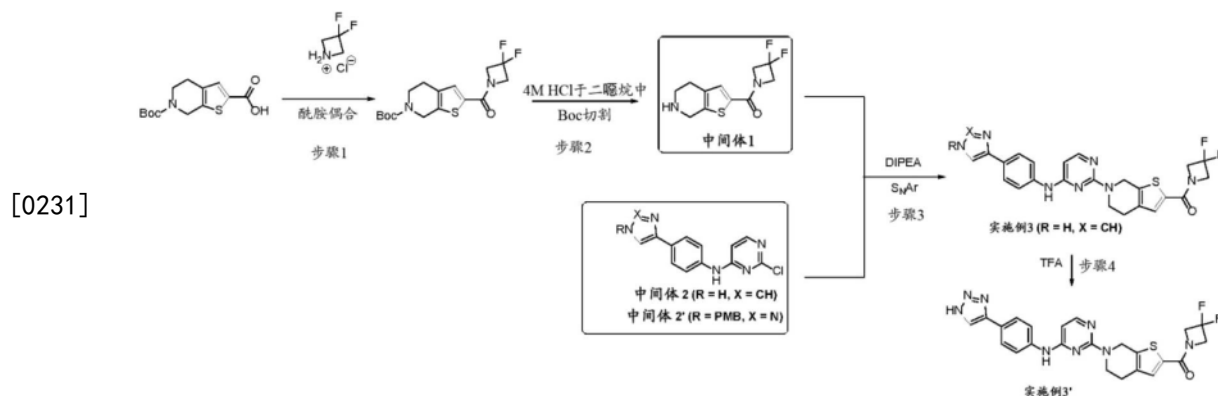
[0226] 将中间体1 (0.35g, 0.42mmol, 1.10当量)、中间体2' (0.25g, 0.38mmol, 1.00当量)和碳酸钠 (0.12g, 1.14mmol, 3.00当量)的混合物溶解于二甲氧基乙烷 (6.0mL) 和水 (2.0mL) 的混合物中并用氩气脱气10分钟。然后, 添加四(三苯基膦)钯 (0.04g, 0.04mmol, 0.10当量) 并将反应混合物在110℃在微波反应器中搅拌。使用UPLC-MS分析监测反应进程, 搅拌4小时后原料完全转化。冷却后, 将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干, 得到粗化合物2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-(4-{1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺 (0.2g), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS, m/z: [M+H]⁺=607.10。未进行¹H NMR分析。

[0227] 步骤5': 2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺。

[0228] 将2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-(4-{2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺 (0.20g, 0.20mmol, 1.00当量) 溶解于三氟乙酸 (1.06mL, 13.85mmol, 70.00当量) 中并将反应混合物在100℃搅拌过夜。在此之后, 没有观察到部分转化。将反应混合物蒸发至干并使用制备型HPLC (流动相: ACN+0.1% FA, H₂O+0.1% FA, 柱C18制备) 纯化, 得到2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺 (0.025g, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.32 (d, J=16.4Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (q, J=8.6Hz, 4H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.06 (s, 3H)。LCMS, m/z: [M+H]⁺=487.18。

[0229] 实施例3

[0230] 方法C。以2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺 (实施例3) 和2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺 (实施例3') 的合成例。



[0232] 步骤1和步骤2: 中间体1: 3,3-二氟-1-{4H,5H,6H,7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-羰基

基}氮杂环丁烷的合成

[0233] 将6-[(叔丁氧基)羰基]-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(0.20g, 0.70mmol, 1.00当量)溶解于DMF(5mL)中,接着向反应混合物中添加DIPEA(0.50mL, 2.83mmol, 4.00当量),随后添加HATU(0.32g, 0.84mmol, 1.20当量)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟并添加3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.11g, 0.85mmol, 1.20当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过添加水淬灭反应混合物并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯, [M+ACN]⁺=358.90。粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。向得到的残余物中添加2M HCl的二噁烷溶液(2.00mL, 8.20mmol, 11.00当量),并将混合物在室温下搅拌12h。将溶剂蒸发至干,并将得到的3,3-二氟-1-{4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-2-羰基}氮杂环丁烷的HCl盐(0.25g)直接用于下一步骤。UPLC-MS, m/z: [M+ACN]⁺=299.80。

[0234] 步骤3:2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺的合成。

[0235] 向中间体1(0.17g, 0.33mmol, 1.00当量)于乙腈(5.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.23mL, 1.33mmol, 4.00当量),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加中间体2(0.10g, 0.33mmol, 1.00当量)并将反应混合物在95℃搅拌过夜。观察到起始材料的低转化率(根据UPLC-MS分析)。向反应混合物中添加Cs₂CO₃(0.21g, 0.66mmol, 2.00当量),并在相同温度下再继续搅拌12hr。然后将反应混合物通过添加水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC(流动相:ACN+0.1%FA, H₂O+0.1%FA柱C18制备)纯化,提供2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-咪唑-5-基)苯基]嘧啶-4-胺(0.003g, 2%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.37(s, 1H), 8.42(s, 5H), 7.97(d, J=5.7Hz, 1H), 7.67(dd, J=26.6, 10.4Hz, 6H), 7.51(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.11(d, J=5.7Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 4.04(t, J=5.8Hz, 3H), 2.75(s, 3H)。LCMS, m/z: [M+H]⁺=493.85。

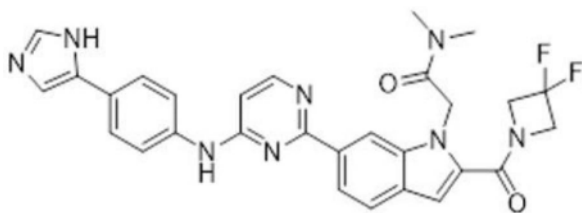
[0236] 步骤4:2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺。

[0237] 将2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-(4-{1-[4-(甲氧基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)嘧啶-4-胺(0.20g, 0.20mmol, 1.00当量)溶解于三氟乙酸(1.06mL, 13.85mmol, 70.00当量)中,并将反应混合物在100℃搅拌过夜。在此之后,没有观察到部分转化。将反应混合物蒸发至干并使用制备型HPLC(流动相:ACN+0.1%FA, H₂O+0.1%FA, 柱C18制备)纯化,得到2-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4H,5H,6H,7H-噁吩并[2,3-c]吡啶-6-基]-N-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-胺(0.025g, 26%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.50(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.00(d, J=5.7Hz, 1H), 7.83(d, J=8.7Hz, 2H), 7.75(d, J=8.7Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 6.13(d, J=5.7Hz, 1H), 4.99(s, 2H), 4.67(s, 4H), 4.05(t, J=5.7Hz, 2H), 2.76(d, J=6.0Hz, 2H)。甲酸盐。LCMS, m/z: [M+H]⁺=495.11。

[0238] 实施例4

[0239] (方法A)

[0240]

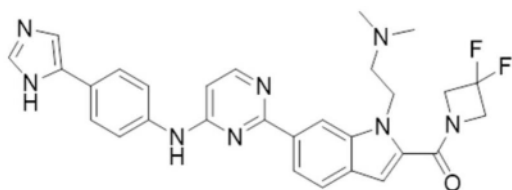


[0241] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 5H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.69 (d, $J=89.6\text{Hz}$, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=557.33$ 。

[0242] 实施例5

[0243] (方法A)

[0244]

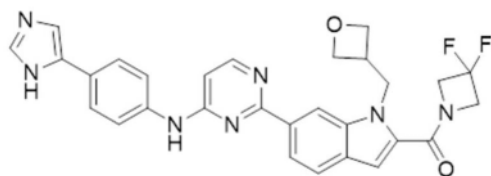


[0245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.37 (m, 6H), 2.14 (s, 6H)。两个脂族质子 CH_2 与 H_2O 重叠。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=543.23$ 。

[0246] 实施例6

[0247] (方法A)

[0248]

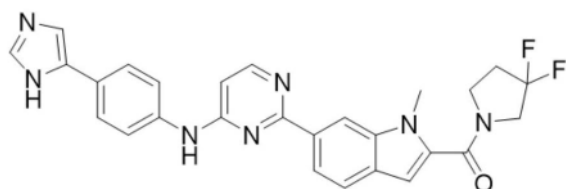


[0249] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.41 (m, 10H), 3.62-3.52 (m, 1H)。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=542.14$ 。

[0250] 实施例7

[0251] (方法A)

[0252]

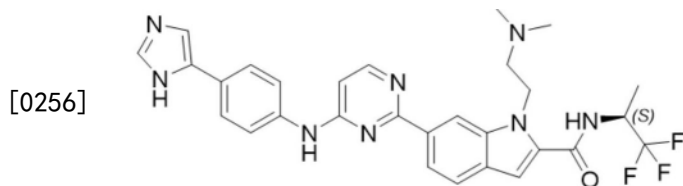


[0253] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.24-8.14 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.31-3.96 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.71 (m, 2H)。甲

酸盐。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 500.39$ 。

[0254] 实施例8

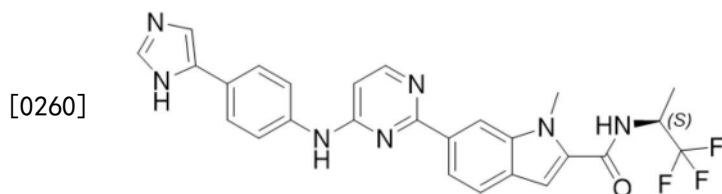
[0255] (方法A)



[0257] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 4H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.75 (m, 5H), 7.71 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dt, $J=15.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.72 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.40 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。甲酸盐 (1:4)。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 563.23$ 。

[0258] 实施例9

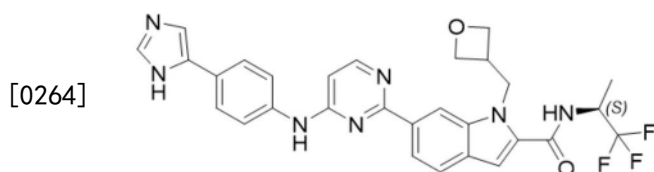
[0259] (方法A)



[0261] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.99 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.70 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.80 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.40 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。甲酸盐。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 506.18$ 。

[0262] 实施例10

[0263] (方法A)

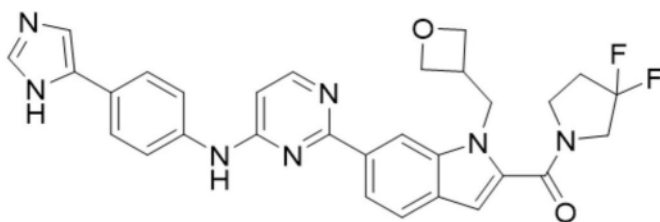


[0265] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.06 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.76 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.00 (dt, $J=15.4, 7.5\text{Hz}$, 2H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.61 (dt, $J=7.9, 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.46 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.51 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 562.51$ 。

[0266] 实施例11

[0267] (方法A)

[0268]

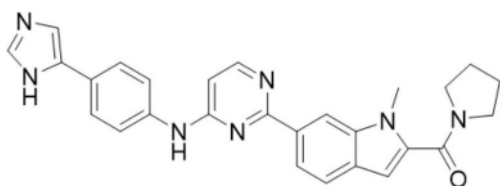


[0269] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.62 (dd, $J=7.8, 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (dd, $J=84.9, 48.3\text{Hz}$, 4H), 3.47 (s, 2H)。一个质子CH与 H_2O 重叠。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=556.14$ 。

[0270] 实施例12

[0271] (方法A)

[0272]

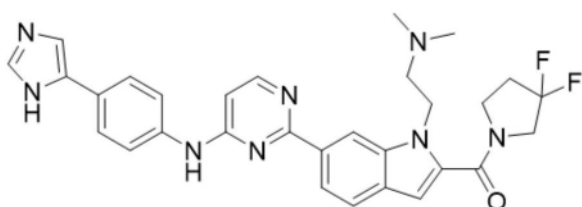


[0273] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.18 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H)。甲酸盐 (1:3)。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=464.39$ 。

[0274] 实施例13

[0275] (方法A)

[0276]

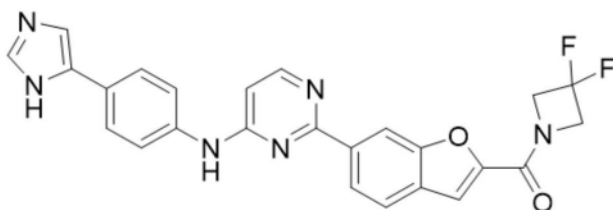


[0277] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.05 (s, 2H)。六个脂族质子 $2\times\text{CH}_3$ 与DMSO- d_6 重叠。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=557.20$ 。

[0278] 实施例14

[0279] (方法A)

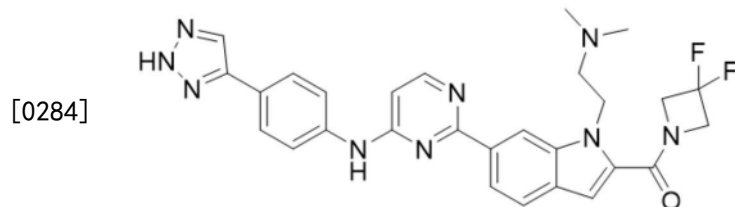
[0280]



[0281] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.70 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.77 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H)。甲酸盐 (1:2)。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=473.29$ 。

[0282] 实施例15

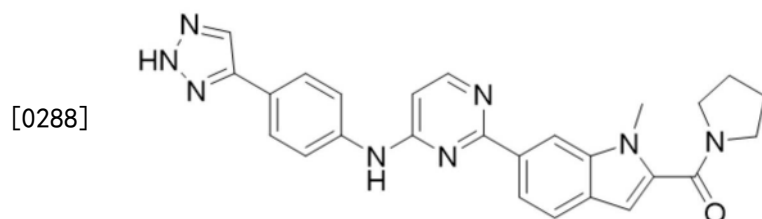
[0283] (方法B)



[0285] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 4H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.64 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 2.17 (s, 6H)。两个脂族质子 CH_2 与DMSO重叠。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=544.38$ 。

[0286] 实施例16

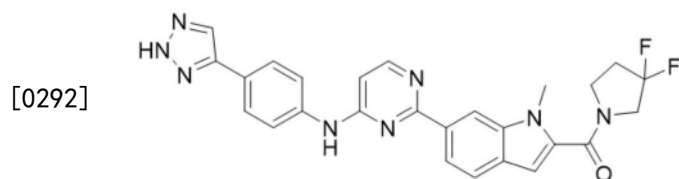
[0287] (方法B)



[0289] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.90 (s, 4H)。甲酸盐 (1:3)。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=465.37$ 。

[0290] 实施例17

[0291] (方法B)

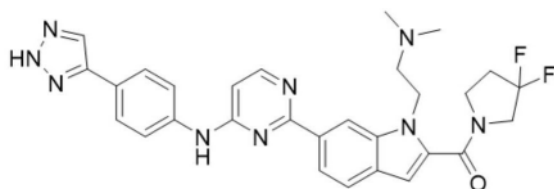


[0293] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 7.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.81 (s, 1H)。两个脂族质子 CH_2 与 H_2O 重叠。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=501.20$ 。

[0294] 实施例18

[0295] (方法B)

[0296]

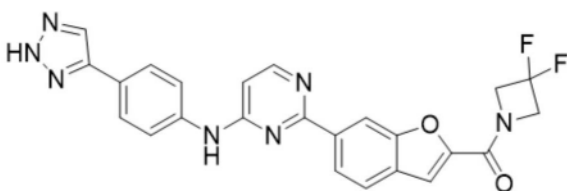


[0297] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.19 (s, 6H)。两个脂族质子 CH_2 与DMSO- d_6 重叠。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=558.16$ 。

[0298] 实施例19

[0299] (方法B)

[0300]

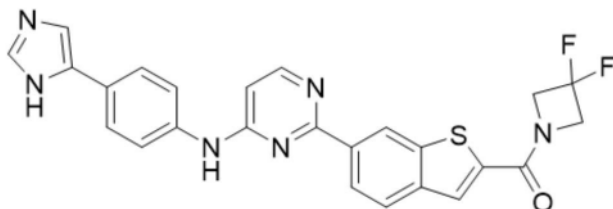


[0301] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 5H), 7.67 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H)。甲酸盐。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=474.20$ 。

[0302] 实施例20

[0303] (方法B)

[0304]

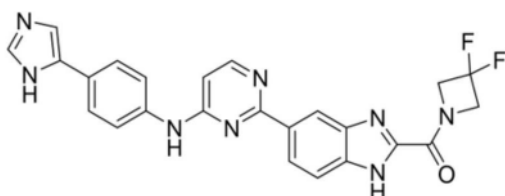


[0305] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.98 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.71 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=20.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J=199.8\text{Hz}$, 4H)。含有甲酸的残留物。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=489.10$ 。

[0306] 实施例21

[0307] (方法B)

[0308]

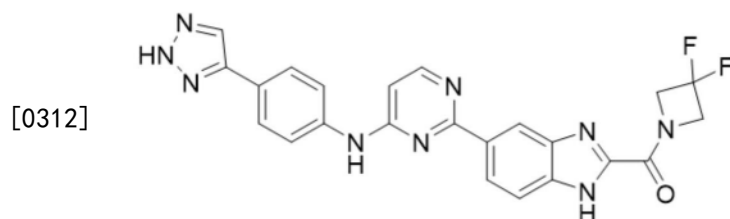


[0309] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.60 (d, $J=36.6\text{Hz}$, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, $J=34.4\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.33 (m, 2H), 8.20 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 7.81 (s, 5H), 7.71 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.62 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H)。

甲酸盐。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 472.88$ 。

[0310] 实施例22

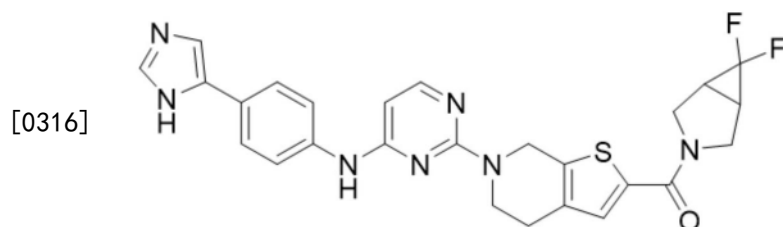
[0311] (方法B)



[0313] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.65 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.81 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.18 (t, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H), 4.62 (t, $J = 12.2\text{Hz}$, 2H)。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 474.25$ 。

[0314] 实施例23

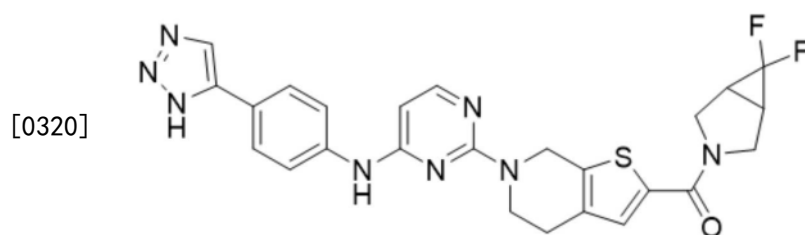
[0315] (方法C)



[0317] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.75 (s, 2H)。甲酸盐 (1:2)。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 520.11$ 。

[0318] 实施例24

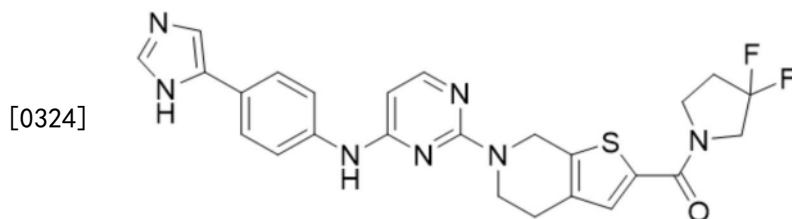
[0319] (方法C)



[0321] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.61 (s, 1H)。甲酸盐 (1:2)。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 521.09$ 。

[0322] 实施例25

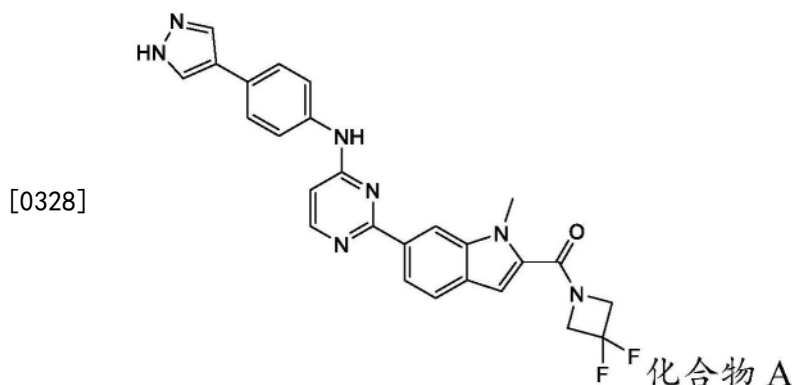
[0323] (方法C)



[0325] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.10 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (bs, 1H), 4.04 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 3H), 3.96-3.69 (m, 4H), 2.76 (s, 2H)。甲酸盐 (1:2)。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=508.42$ 。

[0326] 比较例

[0327] 对比化合物A的结构提供如下:



[0329] 其可根据W0 2019/001572中发现的方法制备。

[0330] 实施例26

[0331] ADP-Glo激酶测定 (Promega)。ADP-GloTM激酶测定是发光ADP检测测定,其允许基于激酶反应期间产生的ADP的量测量激酶活性。激酶反应在ATP、S6K底物 (KRRRLASLR) 和ROCK激酶存在下在适当的激酶反应缓冲液 (1x) 中进行。在反应终止时,通过添加ADP-GloTM试剂耗尽未消耗的ATP。接着,添加激酶检测试剂以将ADP转化为ATP,并使用荧光素酶/荧光素反应测量新合成的ATP。发光与产生的ADP成比例,且因此与激酶活性成比例。如下在384孔板中进行ADP-GloTM激酶测定。

[0332] 激酶检测试剂制备:将激酶检测缓冲液在室温 (RT) 解冻。如果存在沉淀,则将缓冲液在37℃在恒定涡旋下孵育15分钟以溶解沉淀或通过小心地从瓶中吸取上清液从缓冲液中去除沉淀。在将激酶检测缓冲液和激酶检测底物两者均平衡至室温后,将全部体积的激酶检测缓冲液转移至含有激酶检测底物的瓶中以重构冻干的底物,随后温和混合以获得均匀溶液。

[0333] 激酶反应缓冲液制备:在每次实验前新鲜制备激酶反应缓冲液。该缓冲液的配制提供于下表1中:

[0334] 表1. 用于ADP-Glo激酶测定的激酶反应缓冲液 (1x) 的配制。

[0335]

试剂:	最终浓度	储液浓度
Tris, pH 7.5	40mM	500mM水溶液
DTT	0.05mM	100mM水溶液

MgCl ₂	20mM	500mM水溶液
BSA	0.1mg/mL	5.0mg/mL

[0336] ADP-Glo试剂制备。在进行测定之前在冰上制备三种混合物:

[0337] 混合物1-在激酶反应缓冲液中含有ROCK1或ROCK2 (1x)

[0338] 混合物2-在激酶反应缓冲液中含有S6K肽 (1x)

[0339] 混合物3-在激酶反应缓冲液中含有ATP (1x)

[0340] 进行ADP-Glo激酶测定的最终条件在下表2中示出:

[0341] 表2. 用于ROCK的ADP-Glo激酶测定的最终条件 (最终体积5 μ L中的浓度)。

最终浓度:	ROCK1	ROCK2
激酶	0.1ng/ μ L	0.1ng/ μ L
S6K底物	170 μ M	170 μ M
ATP	10 μ M	40 μ M
时间点	120分钟	120分钟
DMSO	1%	1%

[0343] 测定中试剂体积比为1:1:2的激酶反应物:ADP-GloTM试剂:激酶检测试剂。对于384孔板, 体积为:5 μ L激酶反应物, 5 μ L ADP-GloTM试剂和10 μ L激酶检测试剂。

[0344] 生成ATP转化为ADP的标准曲线。为了评估在激酶反应中产生的ADP的量, 基于在激酶反应中使用的ATP浓度制备表示对应于ATP至ADP的转化的发光的标准曲线。这些转化曲线表示在范围为100%转化至0%转化的指定转化百分比下反应中可用的ATP和ADP的量。用于产生ATP-ADP转化曲线的标准样品是通过将适当体积的ATP和ADP储备溶液合并而产生的。

[0345] 激酶抑制剂的IC₅₀值的测定

[0346] 每个板含有阳性对照 (1 μ M化合物A对于ROCK2和1 μ MRKI-1447对于ROCK1); 溶媒对照 (1% DMSO); 空白对照 (激酶反应缓冲液 (1x)); 低对照 (底物和ATP, 无激酶); 和自磷酸化对照 (激酶和ATP, 无底物)。将测试化合物和参考化合物在100% DMSO中稀释以获得10mM储备溶液。以8倍系列稀释液一式两份测试每种化合物。反应中DMSO的最终浓度为1% (至多50nL)。

[0347] 将5 μ L/孔激酶反应缓冲液 (1x) 分配到空白对照孔。将2 μ L/孔激酶反应缓冲液 (1x) 分配到不含蛋白质的 (低对照) 和不含底物 (自磷酸化) 的对照孔。将板用粘合膜密封, 然后短暂旋转 (1分钟, 1000rpm)。

[0348] 将2 μ L/孔激酶 (2.5x) 溶液分配到测定板的相关孔中。将板用粘合膜密封, 然后短暂旋转 (1分钟, 1000rpm)。

[0349] 将2 μ L/孔S6K底物 (2.5x) 溶液分配到测定板的相关孔中。将板用粘合膜密封, 然后短暂旋转 (1分钟, 1000rpm)。

[0350] 将1 μ L/孔ATP (5x) 溶液分配到测定板的相关孔中。反应的最终体积为15 μ L。将板用粘合膜密封, 然后短暂旋转 (1分钟, 1000rpm)。

[0351] 将板在25 $^{\circ}$ C以450rpm振荡速度孵育120分钟。

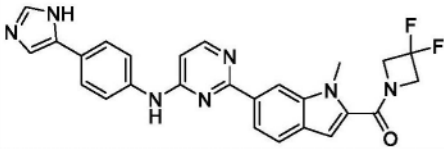
[0352] 孵育完成后, 终止激酶反应, 从激酶反应中耗尽残留的ATP并将ADP转化为ATP, 这在荧光素酶/荧光素反应中测量。分配5 μ LADP-GloTM试剂以停止激酶反应并耗尽未消耗的

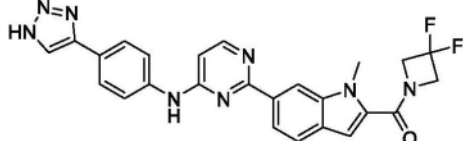
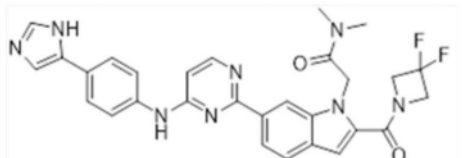
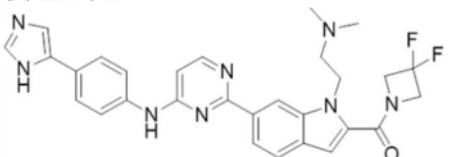
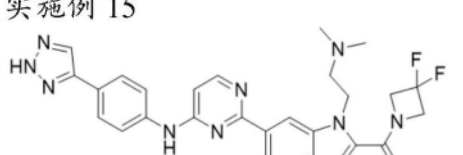
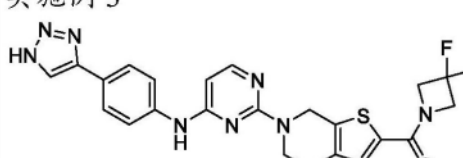
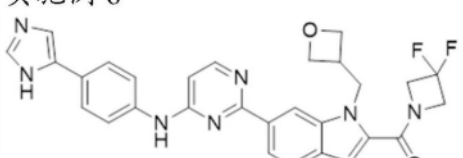
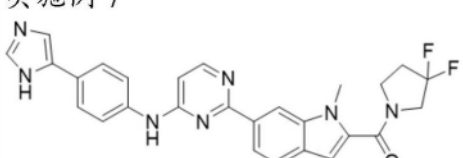
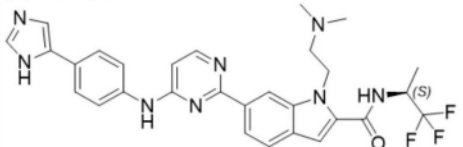
ATP。将板用粘合膜密封,随后短旋转(1分钟,1000rpm),并在25℃以450rpm振荡速度孵育40分钟。

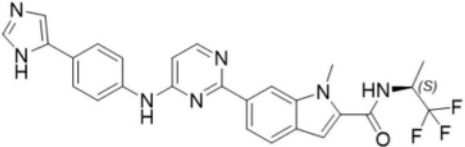
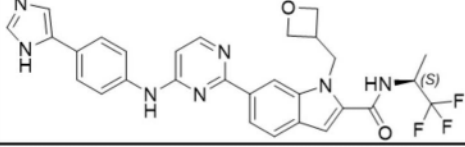
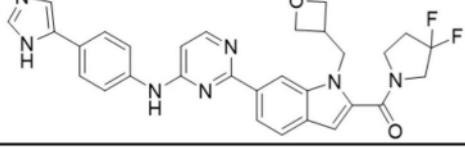
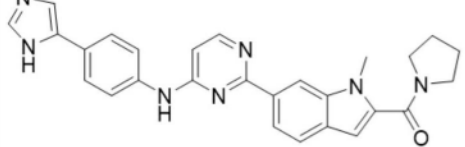
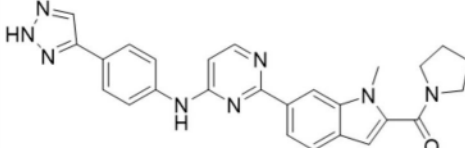
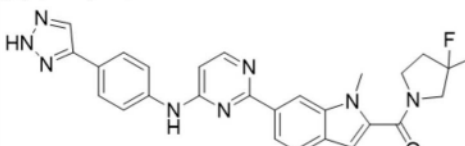
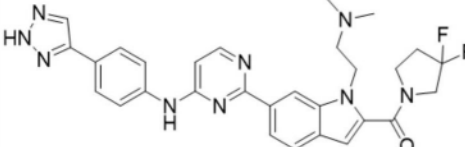
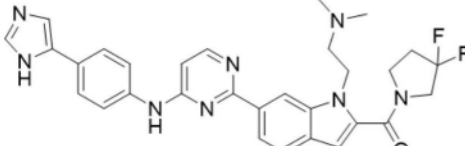
[0353] 分配10 μ l激酶检测试剂以将ADP转化为ATP并引入荧光素酶和荧光素以检测ATP。将板用粘合膜密封,随后短旋转(1分钟,1000rpm),并在25℃以450rpm振荡速度孵育60分钟。

[0354] 5分钟暗适应后,使用PHERAstar FSX多模式读板仪(BMG Labtech)测量发光。

[0355] 在标准化后使用GraphPad Prism 7.04软件,使用4参数模型计算IC₅₀参数:Log(抑制剂)与响应-可变斜率。

实施例编号 结构	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	ROCK1 IC ₅₀ (nM)
化合物 A	2.29	3212.91
[0356] 实施例 1 	473	> 50000

实施例编号 结构	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
实施例 2 	36.67	> 50000
实施例 4 	1000	> 50000
实施例 5 	10000	> 50000
实施例 15 	748.53	280.91
实施例 3' 	961.37	2734.53
实施例 6 	958.42	1987.20
实施例 7 	1371.63	2104.54
实施例 8 	2761.14	10744.61

实施例编号 结构	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
实施例 9 	658.67	745.57
实施例 10 	1810.41	4004.45
实施例 11 	3574.74	3681.29
实施例 12 	10000	2279.88
实施例 16 	2085.65	792.36
实施例 17 	360.28	437.20
实施例 18 	898.35	23249.09
实施例 13 	10000	4293.96

[0358]

[0362] Rho激酶 (ROCK) 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的成员,经常因其通过对细胞骨架的影响在细胞形态、运动性和形状中的作用而被研究。尽管ROCK的两种同种型ROCK1和ROCK2在它们的激酶结构域内共享超过90%的同源性,但是这些蛋白质的功能不是冗余的,并且取决于其中ROCK表达和活化的细胞系统。最近的研究表明ROCK2而不是ROCK1经由STAT3依赖性机制调节称为Th17细胞的T细胞的促炎性IL-17产生谱系。Th17细胞的失调活化和STAT3磷酸化已被认为与炎性多血症以及纤维化病理的发病机理有关。此外,选择性ROCK2抑制通过增加STAT5磷酸化和IL-10分泌来改变促炎性Th17与免疫抑制性调节性T细胞 (Treg) 之间的平衡。

[0363] 通过使用抗CD3和CD28的刺激性抗体 (抗CD3/CD28) 与IL-1 β 和TGF- β 的组合 (Th17-偏移条件),我们发现新的选择性ROCK2抑制剂,诸如实施例1和实施例2的化合物,以剂量依赖性方式稳健地下调Th17偏移的人CD4⁺T细胞中的IL-17分泌,EC50分别在838nM和764nM下 (参见图2A和图2B)。在该研究中,用指定剂量的ROCK2抑制剂处理外周血CD4⁺T细胞,然后用抗CD3/28mAb、IL-1 β (50ng/mL) 和TGF- β (5ng/mL) 刺激48小时。通过ELISA分析上清液的IL-17。显示了三个不同实验的一个代表。

[0364] 已显示IL-17以及其他促炎性细胞因子的诱导和表达取决于某些转录因子 (包括STAT3) 的活化和磷酸化。在Th17-偏移条件期间用选择性ROCK2抑制剂处理人CD4⁺T细胞导致STAT3磷酸化的剂量依赖性降低 (图3),这与实施例1和实施例2的化合物在相同刺激条件下下调IL-17分泌以及pCofilin (经典下游ROCK靶标) 的能力一致 (图4)。在这些研究中,用指定剂量的抑制剂处理外周血CD4⁺T细胞,然后用抗CD3/28mAb, IL-1 β (50ng/mL) 和TGF- β (5ng/mL) 刺激2小时。制备细胞裂解物并通过蛋白质印迹进行分析。显示了三个不同实验的一个代表。

[0365] 实施例27

[0366] 选择性ROCK2抑制剂下调成纤维细胞中的促纤维发生基因表达

[0367] ROCK由小GTP酶Rho响应于多种促纤维化信号而活化,并调节细胞骨架动力学、不同下游细胞内靶标的活化和关键促纤维化基因 (诸如纤连蛋白、平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和胶原蛋白3 (Col3A1)) 的表达。通过使用不同剂量的选择性ROCK2抑制剂预处理的MRC-5人成纤维细胞,我们发现实施例1和实施例2的化合物两者均剂量依赖性地下调通过PCR测定的TGF- β 诱导的纤连蛋白, α -SMA和Col3A1基因表达 (图5) 以及通过ELISA测定的上清液中的Col1A蛋白产生 (图6)。这些数据进一步证实选择性ROCK2抑制具有直接稳健的抗纤维化作用。

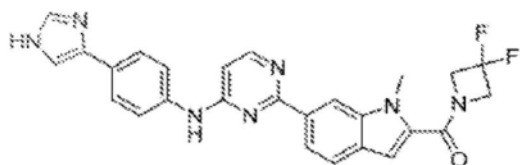
[0368] 在这些研究中,人肺成纤维细胞MRC-5细胞从美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 获得并在补充有10%胎牛血清的MEM中培养。将细胞以50,000/mL/孔接种在24孔细胞培养板中。第二天,将细胞在含有0.5% FBS的MEM中饥饿过夜。将TGF- β 1 (2.5ng/mL) 和各种浓度的实施例1和实施例2的化合物应用于细胞48小时。分离细胞mRNA并通过RT-PCR分析指定基因 (纤连蛋白、 α SMA和col3A) 的mRNA表达 (图5)。通过ELISA测量上清液中分泌的前胶原蛋白1a (Col1A1) (图6)。

[0369] 实施例28

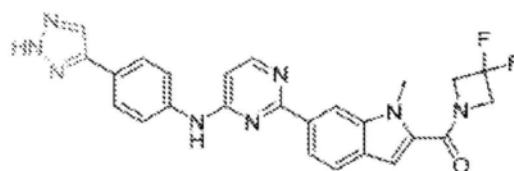
[0370] 选择性ROCK2抑制剂有效地下调人脂肪细胞中的分化

[0371] 脂肪形成是一个多步骤的复杂过程,从前体干细胞发展为合成和储存脂肪的脂肪

细胞。脂肪细胞功能的失调被证明涉及广泛的代谢疾病(诸如2型糖尿病、肥胖症等)的发病机理。ROCK已被认为与脂肪细胞分化的调节有关,然而对脂肪形成和其他代谢途径的同种型特异性贡献没有被很好地表征。最近的数据表明KD025,一种选择性ROCK2抑制剂,通过降低关键的脂肪生成/脂质生成基因(诸如PPAR γ 、C/EBP α 和Glut4)的表达,在小鼠3T3-L1前脂肪细胞和人脂肪来源的干细胞两者中下调脂肪细胞分化。通过使用原代人脂肪细胞,我们发现新的选择性ROCK2抑制剂实施例1和实施例2以剂量依赖性方式下调脂肪形成(图7),进一步证实了细胞中ROCK2靶向的抗代谢潜力。在该研究中,人皮下脂肪细胞生长至汇合,之后在指定浓度的实施例1和实施例2存在下通过脂肪生成混合物(0.1 μ M地塞米松、1 μ M胰岛素、200 μ M吡啶美辛、250 μ M异丁基甲基黄嘌呤(IBMx))诱导分化,持续10天。将分化的细胞通过油红染色,用异丙醇提取油红并通过在492nm下的吸光度测量。

**实施例1**ROCK2 IC_{50} = 473 nMROCK1 IC_{50} > 50000 nMIL-17 IC_{50} = 838 nMKS = 2.2 μ g/ml内在清除率(大鼠) < 38.5 μ l/min/mg内在清除率(人) < 38.5 μ l/min/mg

F {小鼠} = 14 %

 P_{app} (A 至 B) < 0.54×10^{-6} cm/s P_{app} (B 至 A) < 0.13×10^{-6} cm/s外排比 = **0.25****实施例2**ROCK2 IC_{50} = 36 nMROCK1 IC_{50} > 50000 nMIL-17 IC_{50} = 764 nMKS = 2.69 μ g/ml内在清除率(大鼠) < 38.5 μ l/min/mg内在清除率(人) < 38.5 μ l/min/mg

F {小鼠} = 49 %

 P_{app} (A 至 B) < 0.199×10^{-6} cm/s P_{app} (B 至 A) < 0.062×10^{-6} cm/s外排比 = **0.31**

图1

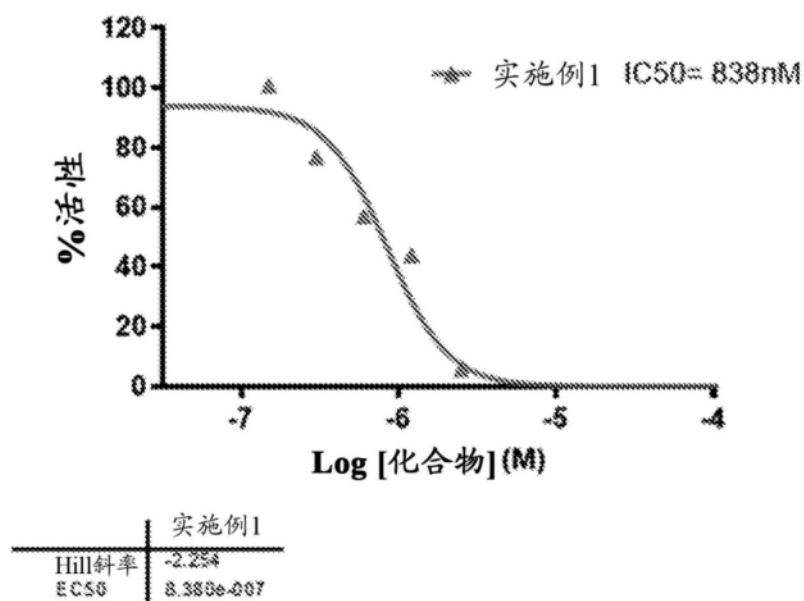
IL-17抑制

图2A

IL-17抑制

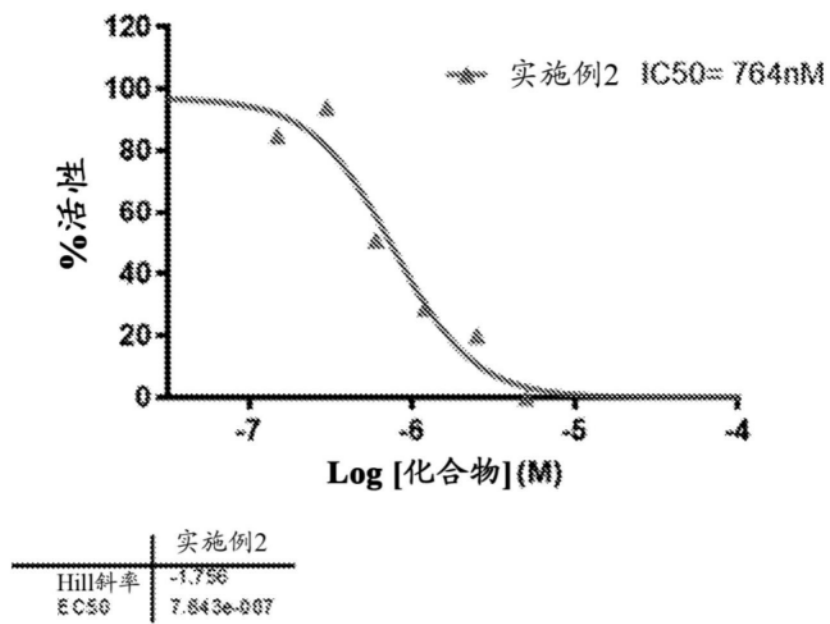


图2B

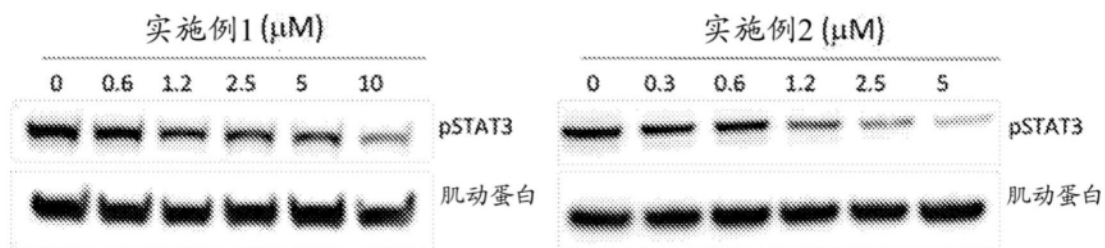


图3

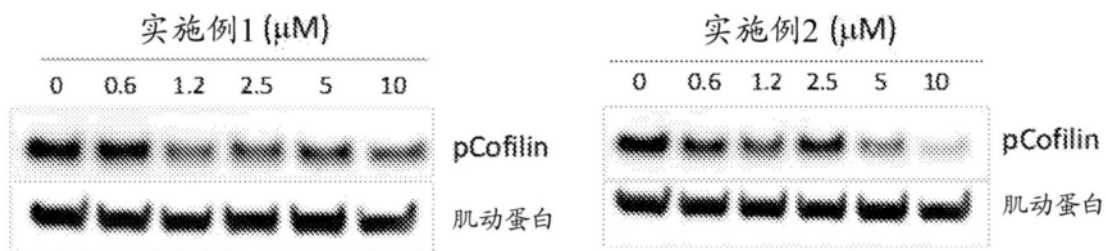


图4

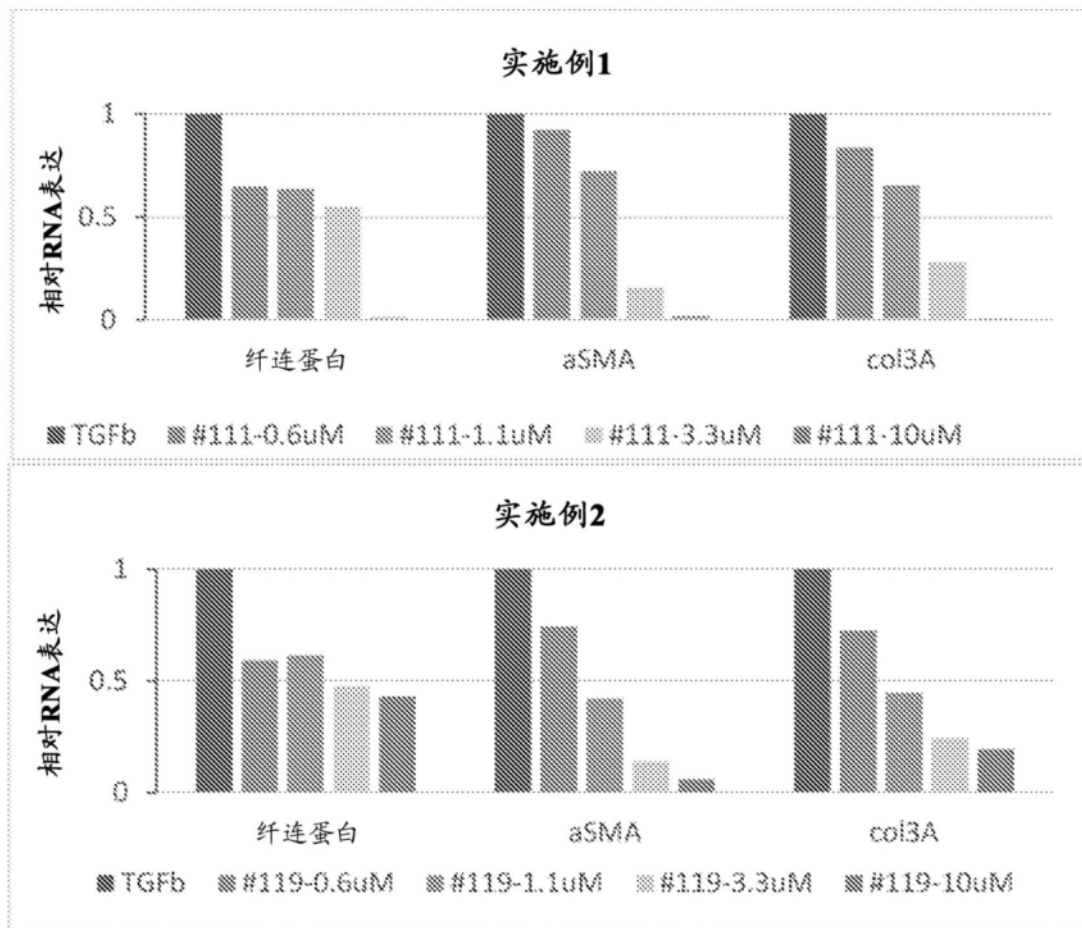


图5

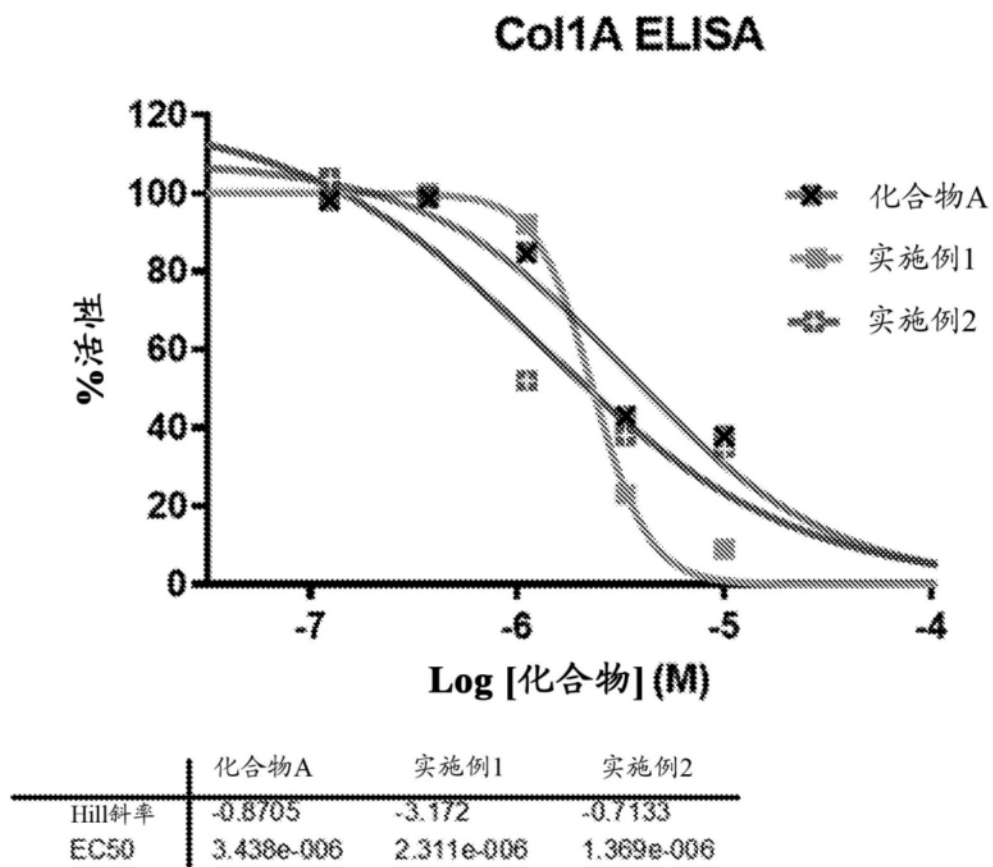


图6

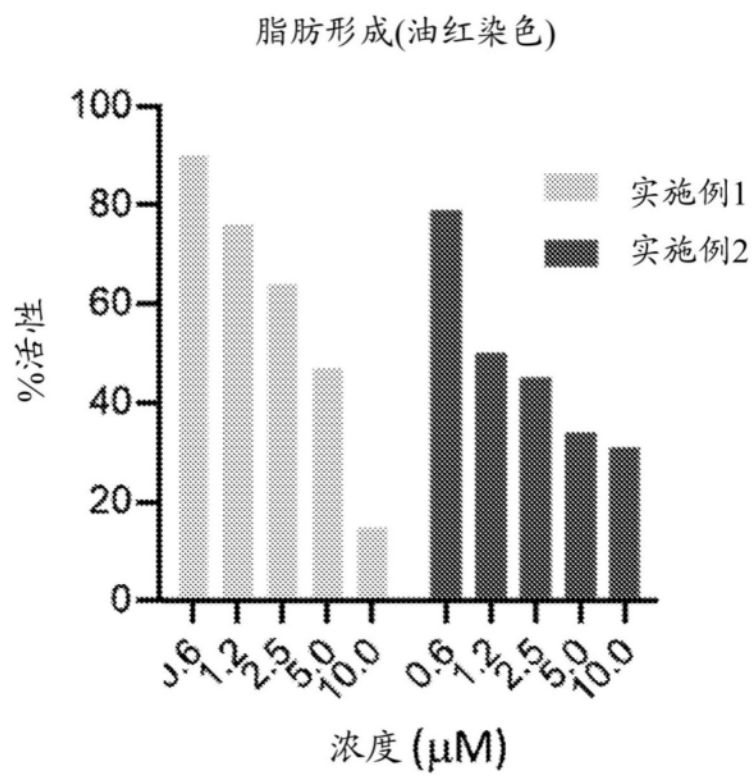


图7