(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-529819
(P2021-529819A)
(43)公表日　令和3年11月4日(2021.11.4)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	104Z	4C050
A61P 11/06	(2006.01)	C07D	471/04	CSP	4C065
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/06		4C072
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	11/00		4C084
A61P 9/12	(2006.01)	A61P	43/00	105	4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 85 頁）　最終頁に続く

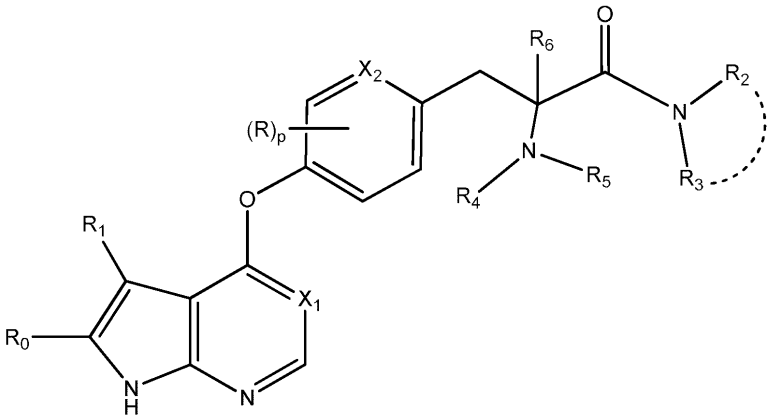
(21)出願番号　特願2021-501323 (P2021-501323)
(86)(22)出願日　令和1年7月12日 (2019.7.12)
(85)翻訳文提出日　令和3年3月11日 (2021.3.11)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/068832
(87)国際公開番号　WO2020/016129
(87)国際公開日　令和2年1月23日 (2020.1.23)
(31)優先権主張番号　18183733.7
(32)優先日　平成30年7月16日 (2018.7.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　591201985
キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
イタリア国、４３１００・パルマ、ビア・パレルモ、２６／ア
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
(72)発明者　アッチェッタ・アレッサンドロ
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　ランカーティ，ファビオ
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＲＨＯキナーゼ阻害剤としてのチロシンアミド誘導体

(57)【要約】
本発明は、二環式ジヒドロピリミジン－カルボキサミド誘導体である、Rhoキナーゼを阻害する式Ｉの化合物、このような化合物の調製方法、それを含有する医薬組成物、及びその処置的使用に関する。具体的には、本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）、及び肺動脈性高血圧症（PAH）を含む肺疾患等のROCK酵素の機序に関連する多くの障害の処置において有用であり得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化５２】

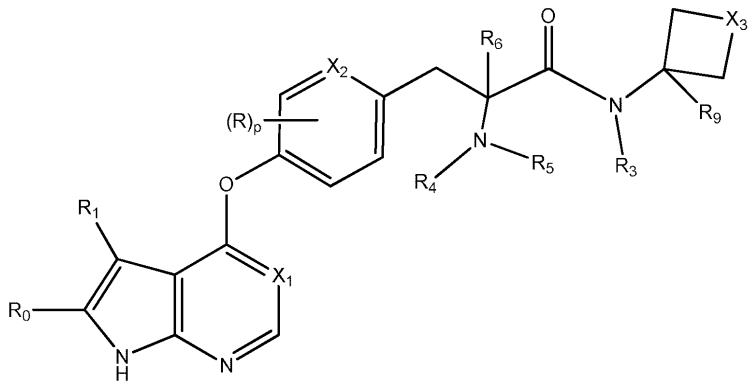


(I)

（式中、
X_1及びX_2は、各出現時に独立して、ＣＨ基又は窒素原子であり、
ｐは、ゼロ又は１～３の整数であり、
各Ｒは、存在する場合、ハロゲンであり；
R_0及びR_1は、独立して、－Ｈ、（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_{10}）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
アリール、ヘテロアリール、及び（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、次に、場合により、そして、独立して、ハロゲン、－ＯＨから選択される１個以上の基で置換され、
同一又は異なるR_2及びR_3は、－Ｈ、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、（C_1－C_6）アミノアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_{10}）シクロアルキル、（C_3－C_8）ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、ヘテロアリール（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキル）、（C_3－C_8）ヘテロシクロアルキル－（C_1－C_6）アルキルからなる群から選択され、
前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、更に、場合により、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、（C_1－C_8）アルキル、（C_3－C_6）シクロアルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_{10}）アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、（C_1－C_6）アミノアルキル、（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから独立して選択される１個以上の基によって置換されるか；あるいは
R_2及びR_3は、代わりに、これらが連結している窒素原子と共に、単環式又は二環式の飽和又は部分的に飽和した複素環式ラジカル、好ましくは４～６員の単環式ラジカルを形成し、前記複素環式ラジカルにおける少なくとも１つの更なる環炭素原子は、場合により、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、若しくはＯから独立して選択される少なくとも１つの更なるヘテロ原子によって置換される、及び／又は－オキソ（＝Ｏ）置換基を有していてもよく、前記複素環式ラジカルは、更に、場合により、スピロ二置換、及び２個の隣接する又はビシナルの原子における置換を含み、追加の５～６員の環式又は複素環式の、飽和、部分的に飽和

、又は芳香族の環を形成し；
前記複素環式ラジカルは、場合により、次に、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキニル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルカノイル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル－カルボニル、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル－カルボニル、アリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、アリールアルカノイル、アリールスルホニル、アリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ヘテロアリール－カルボニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールオキシル、シクロアルキル－イルを含む（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される１つ以上の基で更に置換され；
前記シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれは、更に、場合により、ハロゲン、－ＯＨ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルチオ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アミノアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アミノアルコキシル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニルによって置換され；
Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、各出現時に独立して、Ｈ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群において選択され、
Ｒ$_{6}$は、－Ｈ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、各出現時に独立して、Ｈ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アミノアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキルの群において選択され；
前記アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキルのいずれかは、次に、場合により、そして、独立して、ハロゲン、－ＯＨ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルから選択される１つ以上の基で置換される）
又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。
【請求項２】
Ｘ$_{1}$及びＸ$_{2}$のそれぞれがＣＨ基である、請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。
【請求項３】
式Ｉｃ：

【化５３】



Ic

（式中、
Ｘ$_3$は、－Ｏ－又は－（ＣＨ$_2$）$_n$－（式中、ｎは、１、２及び３から選択される整数である）であり、そして
Ｒ$_9$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$及び（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；
Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｒ、Ｒ$_0$、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、及びｐは、請求項１記載の通りである）
によって表される、請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。
【請求項４】
Ｘ$_1$が、ＣＨ又はＮであり、そして、Ｘ$_2$が、ＣＨ基であり；
ｐが、ゼロ又は１～３の整数であり、
各Ｒが、存在する場合、ハロゲンであり；
Ｒ$_0$が、－Ｈであり、そして、
Ｒ$_1$が、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、
Ｒ$_3$が、－Ｈであり、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$が、いずれもＨであり、
Ｒ$_6$が、－Ｈであり；
Ｒ$_9$が、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$（式中、Ｒ$_7$はＨであり、そして、Ｒ$_8$は、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、及び（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択される）である、請求項３記載の化合物並びにその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。
【請求項５】
Ｘ$_1$及びＸ$_2$が、各出現時に独立して、ＣＨ基又は窒素原子であり；
ｐが、ゼロ又は１～３の整数であり；
各Ｒが、存在する場合、フルオロであり；
Ｒ$_0$が、－Ｈであり、そして、Ｒ$_1$が、メチルであり、
Ｒ$_3$が、－Ｈ又はメチルであり、そして、Ｒ$_2$が、独立して、－Ｈ
メチル、
シクロヘキシル、シクロブチル、又はシクロペンタニルである（Ｃ$_s$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル；
ピペリジニル、ピラニル、ピロリジニルである（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）ヘテロシクロアルキル；
からなる群から選択され、
前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、更に、場合により、メチル

、エチル、イソブチル、tert－ブチル、１－イソプロピルである（C_1－C_8）アルキル；シクロプロピル若しくはシクロブチルである（C_3－C_6）シクロアルキル、フルオロプロピルである（C_1－C_6）ハロアルキル、オキセタニル若しくはテトラヒドロフラニルであるヘテロシクロアルキル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、若しくはメトキシエチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニルである－C（O）NR_7R_8；ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチルである（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル；メトキシエチルである（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルキル、シクロプロピルメチルである（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから独立して選択される１つ以上の基で置換されるか；又は

R_2及びR_3が、代わりに、これらが連結している窒素原子と共に、ピペリジン－Ｎ－イル、ピロリジン－Ｎ－イル、ピペラジン－Ｎ－イルである単環式基、

若しくは４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－イル、（３ａＲ，６ａＳ）－５－シクロプロピルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）、（１Ｓ，４Ｓ）－５－シクロプロピル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル、５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル、６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル、７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イルである二環式基を形成し；

R_4、R_5、及びR_6が、Ｈである、請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。

【請求項６】

・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；

・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（テトラヒドロフラン－３－イル）ピペリジン－４－イル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－イソブチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－エチルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；

・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド；

・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；

・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－メチルピロリ

ジン－３－イル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（７－メチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－シクロプロピルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－シクロプロピル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（３－フルオロプロピル）ピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；
・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）プロパンアミドの最初に溶出したジアステレオ異性体；
・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）プロパンアミドの２番目に溶出したジアステレオ異性体；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（４－（シクロプロピルアミノ）ピペリジン－１－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－シクロプロピル－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－１－シクロプロピルピペリジン－４－カルボキサミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（３，４－ジヒドロ－２，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－１－（７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）シクロブタン－１－カルボキサミド；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－メチルシクロペンタン－１－カルボキサミド；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（ｍ－トリルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（２－ヒドロキシエチル）シクロヘキシル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（（４－フルオロフェニル）スルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（（Ｓ）－３－（フェニルスルホニル）ピロリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，５－ジフルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（フェニルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，５－ジフルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（フェニルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロ

ロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－（２－メトキシエチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
・　（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－メチルプロパンアミド；
・　（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド；
・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミドの最初に溶出したジアステレオ異性体；
・　（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミドの２番目に溶出したジアステレオ異性体；
から選択される請求項１記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。

【請求項７】
１つ以上の薬学的に許容し得る担体又は賦形剤との混合物中に、請求項１～６のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項８】
吸入可能な粉末、噴霧剤を含有する定量エアロゾル、又は噴霧剤を含有しない吸入可能な製剤等、吸入により投与するのに好適である、請求項７記載の医薬組成物。

【請求項９】
請求項８記載の医薬組成物を含む装置であって、単一用量又は複数用量用の乾燥粉末吸入器、定量吸入器、及びソフトミストネブライザーであってよい装置。

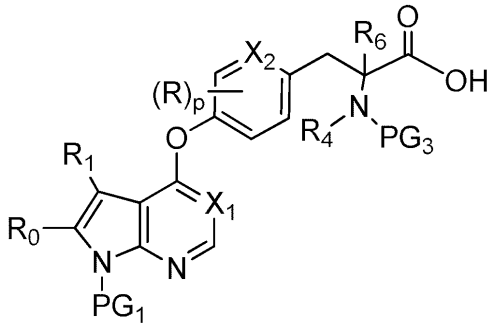
【請求項１０】
医薬として用いるための、請求項１～６のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１１】
喘息、慢性閉塞性肺疾患COPD、特発性肺線維症（IPF）、肺高血圧症（PH）、そして、具体的には肺動脈性高血圧症（PAH）からなる群から選択される肺疾患の予防及び／又は治療において使用するため、請求項１～６のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１２】
請求項１～６のいずれか一項記載の化合物と、有機硝酸塩及びNOドナー；吸入NO；可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）の刺激剤；プロスタサイクリンアナログPGI2及びプロスタサイクリン受容体の作動剤；環状グアノシン一リン酸（cGMP）及び／又は環状アデノシン一リン酸（cAMP）の分解を阻害する化合物；ヒト好中球性エラスターゼ阻害剤；シグナル伝達カスケードを阻害する化合物；血圧を下げるための活性物質；中性エンドペプチダーゼ阻害剤；浸透圧剤；ENaC遮断剤；コルチコステロイド及びケモカイン受容体の拮抗剤を含む抗炎症剤；抗ヒスタミン薬；鎮咳薬；抗生物質、及びDNase原薬、及び選択的開裂剤；Smad2及びSmad3のALK5及び／又はALK4リン酸化を阻害する剤；トリプトファンヒドロキシラーゼ１（TPH1）阻害剤及びマルチキナーゼ阻害剤からなる分類から選択される１つ以上の活性成分との組み合わせ物。

【請求項１３】
一般式VIの化合物：

【化５４】



VI

（式中、PG_1及びPG_3は、保護基であり、そして、X_1、X_2、R、R_0、R_1、R_4、R_5、R_6、及びpは、請求項１記載の通りである）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Rhoキナーゼを阻害する化合物（以下、ROCK阻害剤）に関し、具体的には、本発明は、チロシンアミド誘導体である化合物、このような化合物の調製方法、それを含有する医薬組成物、及びその処置的使用に関する。

【０００２】

本発明の化合物は、Rho関連コイルドコイル形成タンパク質キナーゼ（ROCK）のROCK-I及び／又はROCK-IIのアイソフォームの活性又は機能の阻害剤である。

【０００３】

背景技術

Rho関連コイルドコイル形成タンパク質キナーゼ（ROCK）は、セリン－スレオニンキナーゼのAGC（PKA／PKG／PKC）ファミリーに属している。ROCKの２つのヒトアイソフォームが報告されており、ROCK-I（p160 ROCK又はROKβとも呼ばれる）及びROK-II（ROKα）は、Ｎ末端のSer／Thrキナーゼドメイン、続いて、コイルドコイル構造、プレクストリン相同ドメイン、及びＣ末端のシステインリッチな領域を含有する約１６０kDaのタンパク質である（Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446-456）。

【０００４】

ROCK-II及びROCK-Iはいずれも、心臓、膵臓、肺、肝臓、骨格筋、腎臓、及び脳を含む多くのヒト及びげっ歯類の組織で発現する（上記Riento and Ridley, 2003）。肺高血圧症患者では、肺組織及び循環好中球の両方において、対照と比べてROCK活性が有意に高い（Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. Pharmacol Ther. 2013;137(3):352-64）。好中球のROCK活性と肺高血圧症の重篤度及び期間との間に有意な相関関係が確立された（Duong-Quy et al., 2013）。

【０００５】

現在、喘息、COPD、気管支拡張症、及びARDS／ALIを含む幾つかの急性及び慢性の肺疾患に関連する病状の一因となる経路の多くにROCKが関与しているという実質的な証拠が存在する。ROCKの生物学的効果に鑑みて、選択的阻害剤は、平滑筋過敏性、気管支収縮、気道炎症及び気道リモデリング、神経調節、並びに気道ウイルス感染に起因する増悪等、呼吸器疾患における多くの病理学的機序を処置する可能性がある（Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2007 Oct;1(1):25-33）。実際、Rhoキナーゼ阻害剤Y-27632は、気管支拡張を引き起こし、そして、肺好酸球輸送

及び気道過敏性を減少させる（Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. Mini-Rev. Med. Chem. 2006, 6, 339-348）。肺ROCKの活性化は、特発性肺線維症（IPF）のヒト及びこの疾患の動物モデルで実証されている。ROCK阻害剤は、これらモデルにおいて線維症を予防することができ、そして更に重要なことに、既に確立された線維症の後退を誘導することから、ROCK阻害剤が肺線維症の進行を停止させるための強力な薬理学的剤として有望であることが示唆されている（Jiang, C.; Huang, H.; Liu, J.; Wang、Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 8293-8307）。

【０００６】

Rhoキナーゼ阻害剤として、様々な化合物が文献に記載されている。例えば、同一出願人による国際公開公報第２００４／０３９７９６号、同第２００６／００９８８９号、同第２０１０／０３２８７５号、同第２００９／０７９００８号、同第２０１４／１１８１３３号、及び同第２０１８／１１５３８３号を参照。

【０００７】

心血管疾患及び呼吸器疾患、勃起不全、線維性疾患、インスリン抵抗性、腎不全、中枢神経障害、自己免疫疾患、並びに腫瘍等の多くの処置分野において、新規かつ薬理学的に改善されたROCK阻害剤の開発の可能性が残されている。

【０００８】

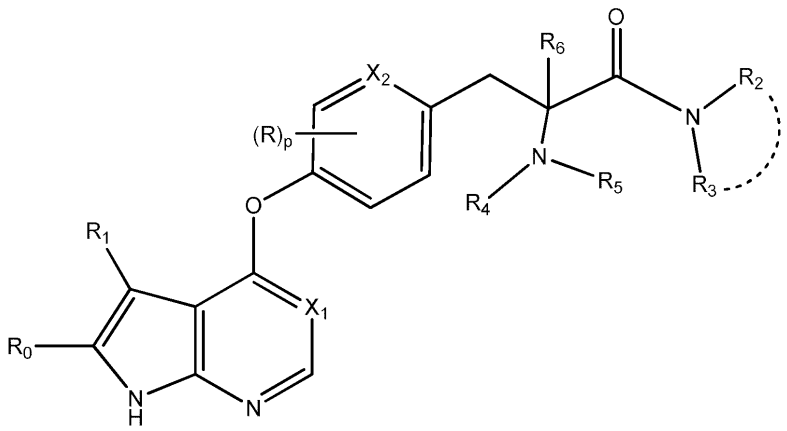
ROCK酵素によって媒介される病理学的応答の数を考慮して、多くの障害の処置において有用であり得るこのような酵素の阻害剤が継続的に必要とされている。本発明は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）、及び肺高血圧症（PH）、そして、具体的には肺動脈性高血圧症（PAH）を含む幾つかの肺疾患に対して特に有望な、処置的に望ましい特徴を有するRho関連コイルドコイル形成タンパク質キナーゼ（ROCK）のROCK-I及びROCK-IIのアイソフォームの阻害剤である新規化合物に関する。本発明者らによる同時係属中の国際出願第ＰＣＴ／ＥＰ２０１８／０５２００９号及び本発明は、このような種類の化合物を提供することによって上述の必要性に対処する。本発明の化合物は、ROCK-I及びROCK-IIのアイソフォームの阻害剤として活性であり、該阻害剤は、強力であり、そして、有利には溶解性等の他の改善された特性を示すことが好ましい。

【０００９】

発明の概要

本発明は、ROCK阻害剤として作用する、式（Ｉ）の化合物

【化１】



(I)

（式中、X_1、X_2、R、R_0、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、及びｐは、本発明の詳細な説明において以下に報告する通りである）、それを調製するためのプロセス、

１つ以上の薬学的に許容し得る担体との混合物中にそれを単独で又は１つ以上の活性成分と組み合わせて含む医薬組成物を目的とする。

【００１０】

一態様では、本発明は、医薬として使用するための式（Ｉ）の化合物に言及する。一態様では、本発明は、医薬を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。

【００１１】

更なる態様では、本発明は、ROCK酵素の異常な活性を特徴とする及び／又は活性の阻害、特に他のキナーゼよりもROCK酵素アイソフォームに対して選択的な阻害を介した阻害が望ましい、任意の疾患を処置するための医薬を調製するための本発明の化合物の使用を提供する。

【００１２】

更に、本発明は、ROCK酵素の阻害が望ましい任意の疾患を予防及び／又は治療する方法であって、このような処置を必要とする患者に、処置上有効な量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【００１３】

特に、本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）、及び肺高血圧症（PH）、そして、具体的には肺動脈性高血圧症（PAH）を含む肺疾患の予防及び／又は治療のために、単独で又は他の活性成分と組み合わせて投与してよい。

【００１４】

発明を実施するための形態

定義

用語「薬学的に許容し得る塩」とは、存在する場合、遊離の酸又は塩基性の基のいずれかを、薬学的に許容し得ることが従来意図される任意の塩基又は酸を用いて対応する付加塩に変換することにより、親化合物が好適に修飾されている、式（Ｉ）の化合物の誘導体を指す。

【００１５】

したがって、該塩の好適な例は、アミノ基等の塩基性残基の無機又は有機の酸付加塩、及びカルボキシル基等の酸残基の無機又は有機の塩基性付加塩を含み得る。

【００１６】

本発明の塩を調製するために好適に用いることができる無機塩基のカチオンは、カリウム、ナトリウム、カルシウム、又はマグネシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のイオンを含む。塩基として機能する主化合物を無機酸又は有機酸と反応させて塩を形成することによって得られるものは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、及びクエン酸の塩を含む。

【００１７】

多くの有機化合物は、その中で当該化合物が反応したり、そこから当該化合物が沈殿又は結晶化したりする溶媒と複合体を形成することができる。これら複合体は、本発明の更なる目的である「溶媒和物」として知られている。式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の多形及び結晶形は、本発明の更なる目的である。

【００１８】

用語「ハロゲン」又は「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素の原子、好ましくは塩素又はフッ素を含み、置換基としてのフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードを意味する。

【００１９】

用語「（C_1－C_6）アルキル」とは、構成炭素原子の数が１～６の範囲である直鎖状又は分枝状のアルキル基を指す。具体的なアルキル基は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、及びｔ－ブチルである。

【００２０】

「（C_1－C_6）ハロアルキル」という表現は、１つ以上の水素原子が、互いに同じで

あっても異なっていてもよい１つ以上のハロゲン原子によって置換されている、上に定義した「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル」基を指す。例は、ハロゲン化、ポリハロゲン化、及び水素原子の全てがハロゲン原子によって置換されている完全にハロゲン化されたアルキル基、例えばトリフルオロメチル基又はジフルオロメチル基を含む。

【００２１】

同様に、用語「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル」又は「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アミノアルキル」とは、１つ以上の水素原子がそれぞれ１つ以上のヒドロキシ（ＯＨ）基又はアミノ基によって置換されている、上に定義した「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル」基を指し、例はヒドロキシメチル及びアミノメチル等である。

【００２２】

アミノアルキルの定義は、１つ以上のアミノ基（－ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$）によって置換されたアルキル基（すなわち、「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル」基）を包含する。アミノアルキルの例は、Ｒ$_{7}$Ｒ$_{8}$Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル等のモノアミノアルキル基である。

【００２３】

上に定義した及び以下の置換基Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$に関して、Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$が、それらが連結している窒素原子と共に４～６員の複素環式ラジカルを形成するとき（上記Ｒ$_{2}$及びＲ$_{3}$と同様）、該複素環式ラジカルにおける少なくとも１つの更なる環炭素原子は、場合により、少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯ）によって置換されている、及び／又は－オキソ（＝Ｏ）置換基を有していてもよい。該複素環式ラジカルは、更に、場合により、環内の任意の利用可能な点、すなわち炭素原子又は置換に利用可能な任意のヘテロ原子において置換されてもよい。炭素原子における置換は、スピロ二置換に加えて、２つの隣接する炭素原子における置換を含み、いずれの場合も、このようにして追加の５～６員の複素環式環を形成する。該複素環ラジカルの例は、１－ピロリジニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、４－モルホリニル、ピペラジン－４－イル－２－オン、４－メチルピペラジン－１－イル、７－メチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－イル、（３ａＲ，６ａＳ）－５－シクロプロピルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）、（１Ｓ，４Ｓ）－５－シクロプロピル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル、７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イル等である。

【００２４】

用語「（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル」、同様に「（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル」は、指定の数の環炭素原子を含有する飽和環状炭化水素基（対応するスピロ二置換二価基を含む）を指す。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチル、並びにアダマンタン－イル等の多環式環系を含む。

【００２５】

用語「（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル」とは、原子数が２～６の範囲である、シス又はトランスの配置の、共役している又は共役していない、１個以上の二重結合を有する直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

【００２６】

同様に、用語「（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルケニル」とは、５～７個の環炭素原子及び１個又は２個の二重結合を含有する環状炭化水素基を指す。

【００２７】

用語「（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル」とは、原子数が２～６の範囲である、１個以上の三重結合を有する直鎖状又は分枝状の炭素鎖を指す。

【００２８】

用語「（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキニル」とは、１個以上の水素原子が１個以上のヒドロキシ（ＯＨ）基によって置換されている、上に定義した「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル」基を指す。

【００２９】

用語「（C_2－C_6）アミノアルキニル」とは、１個以上の水素原子が１個以上の（－NR_7R_8）基によって置換されている、上に定義した「（C_1－C_6）アルキニル」基を指す。

【００３０】

「アリール」という表現は、少なくとも１個の環が芳香族である、６～２０個、好ましくは６～１５個の環原子を有する単環式、二環式、又は三環式の炭素環系を指す。「ヘテロアリール」という表現は、少なくとも１個の環が芳香族であり、そして、少なくとも１個の環原子がヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｓ又はＯ）である、５～２０個、好ましくは５～１５個の環原子を有する単環式、二環式、又は三環式の環系を指す。

【００３１】

アリール又はヘテロアリールの単環式環系の例は、例えば、フェニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニルのラジカル等を含む。

【００３２】

アリール又はヘテロアリールの二環式環系の例は、ナフタレニル、ビフェニレニル、プリニル、プテリジニル、ピラゾロピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾール－イル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インデニル、ジヒドロ－インデニル、ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシニル、ベンゾチアゾール－２－イル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ベンゾオキサジニルのラジカル等を含む。

【００３３】

アリール又はヘテロアリールの三環式環系の例は、フルオレニルラジカル、及び前述のヘテロアリール二環式環系のベンゾ縮合誘導体を含む。

【００３４】

同様に、「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」という表現は、フェニレン、ビフェニレン、及びチエニレン等の二価の基を指す。このような基は、一般に「アレーンジイル」基又は「ヘテロアレーンジイル」基とも命名される。例えば、ｏ－フェニレンは、ベンゼン－１，２－ジイルとも命名される。あるいは、チエニル－エンは、チオフェンジイルとも命名される。

【００３５】

「（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル」という派生した表現は、少なくとも１個の環炭素原子が少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯ）によって置換されているか、又は－オキソ（＝Ｏ）置換基を有していてもよい、飽和又は部分的に不飽和の単環式（C_3－C_6）シクロアルキル基を指す。該ヘテロシクロアルキル（すなわち、複素環式のラジカル又は基）は、更に、場合により、環内の利用可能な点、すなわち炭素原子、又は置換に利用可能なヘテロ原子において置換されてもよい。炭素原子における置換は、スピロ二置換に加えて、２つの隣接する炭素原子における置換を含み、いずれの場合も、このようにして追加の縮合した５～６員の複素環式環を形成する。（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキルの例は、オキセタニル、テトラヒドロ－フラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロ－又はテトラヒドロ－ピリジニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、２Ｈ－又は４Ｈ－ピラニル、ジヒドロ－又はテトラヒドロフラニル、ジヒドロイソオキサゾリル、ピロリジン－２－オン－イル、ジヒドロピロリルのラジカル等によって表される。

【００３６】

該複素環ラジカルの例は、１－ピロリジニル、１－メチル－２－ピロリジニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、４－モルホリニル、ピペラジン－４－イル－２－オン、４－メチルピペラジン－１－イル、１－メチルピペリジン－４－イル、４－メチルピペラジン－１－イル－２－オン、７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－

イル、２－メチル－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル、９－メチル－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル、及び（３ａＲ，６ａＳ）－５－メチル－オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２－イルである。

【００３７】

用語「アリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル」とは、構成炭素原子の数が１～６の範囲である直鎖状又は分枝状のアルキル基に連結しているアリール環、例えば、フェニルメチル（すなわち、ベンジル）、フェニルエチル、又はフェニルプロピルを指す。

【００３８】

同様に、用語「ヘテロアリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル」とは、構成炭素原子の数が１～６の範囲である直鎖状又は分枝状のアルキル基に連結しているヘテロアリール環、例えば、フラニルメチルを指す。

【００３９】

用語「アルカノイル」とは、ＨＣ（Ｏ）－又はアルキルカルボニル基（例えば、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルＣ（Ｏ）－（式中、基「アルキル」は上に定義した意味を有する））を指す。例は、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイルを含む。

【００４０】

同様に、「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニル」とは、アルキルが上に定義した意味を有する「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$基」を指す。（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニルの例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルである。

【００４１】

「アリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニル」とは、アリールによって更に置換されている、上に定義した（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニルを指す。アリール（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－スルホニルの例は、ベンジルスルホニルである。

【００４２】

用語「カルバモイル」とは、式－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$（式中、Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、上に定義した通りであり、隣接、ビシナル、及びスピロの二置換誘導体を含む）によって表されるアミノカルボニル由来の基を指す。例は、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル、ピペラジン－１－カルボニル、モルホリン－Ｎ－カルボニル、モルホリン－Ｎ－カルボニル、及びＮ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノカルボニル、Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノカルボニル、Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－Ｎ－メチルアミノカルボニル、４－メチルピペラジン－１－カルボニル、４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボニル、Ｎ－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）アミノカルボニル、（２－モルホリノ－エチル）アミノカルボニル、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－モルホリノ－エチル）アミノカルボニル、Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノカルボニル、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノカルボニル、Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル－メチル）アミノカルボニル、Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノカルボニル、Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノカルボニル、５－メチルオクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２－カルボニルである。

【００４３】

用語「ヒドロキシカルボニル」とは、末端基ＨＯＣ（Ｏ）－を指す。

【００４４】

用語「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ」又は「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルコキシル」、同様に「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ」又は「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシル」等は、酸素橋を介して分子の残部に連結している、指定の数の炭素の直鎖状又は分枝状の炭化水素を指す。「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルチオ」とは、硫黄橋を介して連結している上記炭化水素を指す。

【００４５】

「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルコキシ」又は「（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルコキシル」という派

生した表現は、酸素橋を介して連結している、上に定義したハロアルキルを指す。（C_1－C_6）ハロアルコキシの例は、トリフルオロメトキシである。

【００４６】

同様に、「（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキルオキシル」及び「（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルコキシル」という派生した表現は、それぞれ酸素橋及び鎖状のヘテロシクロアルキル－アルコキシル基を介して連結しているヘテロシクロアルキル基を指す。例は、それぞれ、（ピペリジン－４－イル）オキシ、１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ、２－（ピペリジン－４－イル）エトキシル、２－（１－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ、及び２－（４－モルホリノ）エトキシである。

【００４７】

「アリールオキシル」及び「アリール（C_1－C_6）アルコキシル」、同様に「ヘテロアリールオキシル」及び「ヘテロアリール（C_1－C_6）アルコキシル」という派生した表現は、酸素橋及び鎖状のアリール－アルコキシル基又はヘテロアリール－アルコキシル基を介して連結しているアリール基又はヘテロアリール基を指す。このような例は、それぞれ、フェニルオキシ及びベンジルオキシ及びピリジニルオキシである。

【００４８】

同様に「（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル」及び「（C_3－C_6）シクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル」という派生した表現は、指定の炭素数のアルキル基を介して分子の残部に連結している、上に定義したヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基、例えば、ピペリジン－４－イル－メチル、シクロヘキシルエチルを指す。

【００４９】

「（C_1－C_6）アルコキシ－（C_1－C_6）アルキル」という派生した表現は、指定の炭素数のアルキル基を介して分子の残部に連結している、上に定義したアルコキシ基、例えばメトキシメチルを指す。

【００５０】

「（C_1－C_6）アルコキシカルボニル」という派生した表現は、カルボニル基を介して分子の残部に連結している、上に定義したアルコキシ基、例えば、エトキシカルボニルを指す。

【００５１】

「（C_1－C_6）アルコキシカルボニル－アミノ」のような更に派生した表現は、カルボニル基、続いて、アミノ基（－NR_7－）を介して分子の残部に連結している、上に定義したアルコキシ基、例えば、tert－ブトキシ－カルボニル－アミノを指す。

【００５２】

「（C_1－C_6）アルコキシカルボニル（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル（C_1－C_6）アルキル」とは、上記の順序でつながれ、そして、指定の炭素数のアルキル基を介して分子の残部に連結している、アルコキシカルボニルヘテロシクロアルキル置換基を指す。例は、（tert－ブチルピペリジン－１－カルボキシラート）－４－イル－メチルである。

【００５３】

「（C_1－C_6）アミノアルコキシル」という派生した表現は、酸素橋を介して連結している、上に定義した（C_1－C_6）アミノアルキル基、例えば、（２－（ジメチルアミノ）エトキシを指す。

【００５４】

「（C_1－C_6）ヒドロキシアルコキシル」という表現は、酸素橋を介して分子の残部に連結している、上に定義したヒドロキシアルキル基、例えば、ヒドロキシエトキシを指す。

【００５５】

「（C_1－C_6）アミノアルキルカルバモイル」という派生した表現は、（C_1－C_6）アミノアルキル基（すなわち、－C（O）NR_7R_8（式中、例えば、R_8は（C_1－

C_6）アミノアルキルである））で置換されている、上に定義した「カルバモイル」基を指す。例は、２－（ジメチルアミノ）エチルカルバモイルである。

【００５６】

用語「アリールアルカノイル」とは、アリール及びアルキルが上に定義した意味を有する「アリールカルボニル」（すなわち、アリールＣ（Ｏ））又はアリールアルキルカルボニル基［すなわち、アリール（C_1－C_6）アルキルＣ（Ｏ）－］を指す。例は、ベンゾイル（すなわち、フェニルカルボニル）、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、又はフェニルブタノイルのラジカルによって表される。同様に、「アリールスルホニル」とは、アリールが上に定義した意味を有するアリールＳ（Ｏ）$_2$基を指す。例は、フェニルスルホニルである。

【００５７】

用語「ヘテロアリールスルホニル」とは、ヘテロアリールが上に定義した意味を有するヘテロアリールＳ（Ｏ）$_2$基を指す。例は、ピリジニルスルホニルである。

【００５８】

鎖状の置換基は、カルボニル基を介して分子の残部に連結している、上に定義した断片を指す「（C_3－C_6）シクロアルキル－カルボニル」、「（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル－カルボニル」、「ヘテロアリール－カルボニル」等の上に与えられた定義のように、構成断片からその定義が導き出される。このような基の例は、シクロプロパンカルボニル、ピロリジン－３－カルボニル、（ピリジン－３－イル）カルボニルを含む。

【００５９】

「飽和、部分的に不飽和、又は芳香族の、５員又は６員のシクロアルカン－ジイル、アリーレン－ジイル、又は複素環－ジイル」という表現は、１，２－、１，３－又は１，４－ベンゼン－ジイル；２，３－、３，４－、４，５－又は５，６－ピリジン－ジイル；３，４－、４，５－又は５，６－ピリダジンジイル；４，５－又は５，６－ピリミジン－ジイル；２，３－ピラジンジイル；２，３－、３，４－又は４，５－チオフェン－ジイル／フラン－ジイル／ピロール－ジイル；４，５－イミダゾール－ジイル／オキサゾール－ジイル／チアゾールジイル；３，４－又は４，５－ピラゾール－ジイル／イソオキサゾール－ジイル／イソチアゾール－ジイル、これらの飽和又は部分的に不飽和のアナログ等を含む、５員又は６員の好適な二置換シクロアルカン又は複素環又は芳香族の残基を指す。４，６－ピリミジン－ジイル等の他の非ビシナル二置換残基（ジラジカル）も含まれる。

【００６０】

「環系」という表現は、アリール、（C_3－C_{10}）シクロアルキル、（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリール等の、飽和、部分的に不飽和、又は不飽和であってよい単環式又は二環式又は多環式の環系を指す。

【００６１】

オキソ部分は、他の一般的な表現、例えば（＝Ｏ）の代わりに（Ｏ）によって表される。したがって、一般式の観点では、カルボニル基は、本明細書では好ましくは、－ＣＯ－、－（ＣＯ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－等の他の一般的な表現の代わりに－Ｃ（Ｏ）－として表される。一般に、括弧付き基は、鎖に含まれない側基であり、そして、有用であると考えられる場合には、線形化学式の曖昧さの解消に役立てるために括弧が使用される。例えば、スルホニル基－SO_2－は、例えばスルフィン酸基－Ｓ（Ｏ）Ｏ－に対する曖昧さを解消するために－Ｓ（Ｏ）$_2$－と表してもよい。

【００６２】

「ｐは０又は１～３の整数である」という記載のように数値添字が使用されているとき、「ｐは０である」という記載（値）は、置換基Ｒが存在しない、すなわち、環に置換基Ｒが存在しないことを意味する。

【００６３】

式Ｉの化合物中に塩基性アミノ基又は第四級アンモニウム基が存在する場合は常に、塩化物、臭化物、ヨウ化物、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ

酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩、及びナフタレンジスルホン酸塩から選択される生理学的に許容し得るアニオンが存在していてよい。同様に、ＣＯＯＨ基等の酸性基の存在下では、例えばアルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオンを含む、対応する生理学的カチオン塩が、同様に存在していてよい。

【００６４】

式（Ｉ）の化合物は、１個以上の不斉中心を含むとき、光学立体異性体として存在し得る。

【００６５】

本発明の化合物が少なくとも１個の不斉中心を有する場合、それに応じて、鏡像異性体として存在し得る。本発明の化合物が２個以上の不斉中心を有する場合、更にジアステレオ異性体としても存在し得る。このような単一の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び任意の比率でのこれらの混合物は全て、本発明の範囲内に包含されることを理解されたい。不斉中心を有する炭素についての絶対配置（Ｒ）又は（Ｓ）は、基の優先順位に基づいてCahn-Ingold-Prelog命名規則に基づいて割り当てられる。

【００６６】

「単一立体異性体」、「単一ジアステレオ異性体」、又は「単一鏡像異性体」は、化合物の化学名の近傍で報告された場合、その異性体が単一のジアステレオ異性体又は鏡像異性体として（例えば、クロマトグラフィーを介して）単離されたが、関連する不斉中心における絶対配置は決定されていない／割り当てられていないことを示す。

【００６７】

アトロプ異性体は、回転に対する立体ひずみ障壁が配座異性体の単離を可能にするのに十分に高い場合、単結合を中心とした束縛回転から生じる（Bringmann G et al, Angew. Chemie Int. Ed. 44 (34), 5384-5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661）。

【００６８】

Okiは、アトロプ異性体を、所与の温度において１０００秒を超える半減期で相互転換する配座異性体と定義した（Oki M, Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983）。

【００６９】

アトロプ異性体は、多くの場合熱的に平衡化され得るという点で他のキラル化合物とは異なるが、一方、他の形態のキラル異性化は、通常、化学的にのみ可能である。

【００７０】

アトロプ異性体の分離は、選択的結晶化等のキラル分割法により可能である。アトロポ－エナンチオ選択的又はアトロポ選択的な合成では、一方のアトロプ異性体が他方を犠牲にして形成される。アトロポ選択的合成は、プロリンに由来する不斉触媒であるCorey Bakshi Shibata（CBS）触媒のようなキラル補助剤の使用によって、又は異性化反応が一方のアトロプ異性体にとって他方よりも有利な場合、熱力学的平衡化に基づくアプローチによって実施することができる。

【００７１】

式（Ｉ）の化合物のラセミ形態、並びに個々のアトロプ異性体（その対応する鏡像異性体を実質的に含まない）及び立体異性体リッチなアトロプ異性体混合物は、本発明の範囲に含まれる。

【００７２】

本発明は、更に、式（Ｉ）の化合物の対応する重水素化誘導体に関する。

【００７３】

式Ｉの化合物について上に記載した及び下に記載する全ての好ましい基又は実施態様は、互いに組み合わせてもよく、そして、必要な変更を加えて同様に適用してよい。

【００７４】

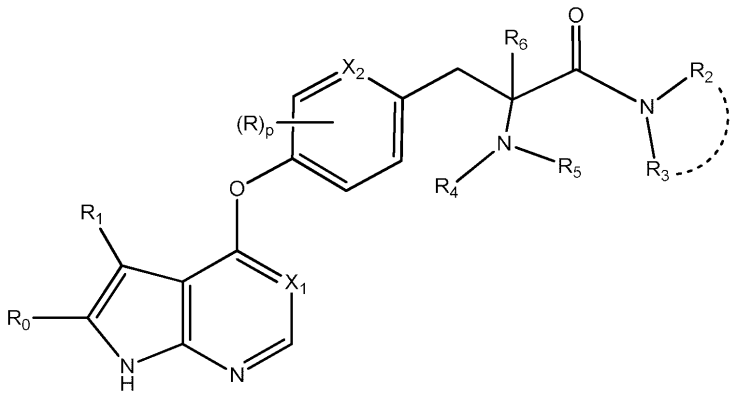
本発明は、Rhoキナーゼ（ROCK）の阻害剤として作用する化合物のクラスを目的とする。

【００７５】

このクラスの化合物は、ROCK酵素の活性又は機能を阻害し、そして、より具体的には、

Rho関連コイルドコイル形成タンパク質キナーゼ（ROCK）のROCK-I及びROCK-IIのアイソフォームの阻害剤である。本発明は、式（Ｉ）の化合物

【化２】



（式中、

Ｘ$_1$及びＸ$_2$は、各出現時に独立して、ＣＨ基又は窒素原子であり、

ｐは、ゼロ又は１～３の整数であり

各Ｒは、存在する場合、ハロゲンであり；

Ｒ$_0$及びＲ$_1$は、独立して、

－Ｈ、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、

アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）ヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され

アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、次に、場合により、そして、独立して、

ハロゲン、－ＯＨ

から選択される１個以上の基で置換され、

同一又は異なるＲ$_2$及びＲ$_3$は、

－Ｈ、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アミノアルキル、

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、

（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）ヘテロシクロアルキル、

アリール、

ヘテロアリール、

アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

ヘテロアリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）ヘテロシクロアルキル－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル

からなる群から選択され、

該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、更に、場合により、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アミノアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ア

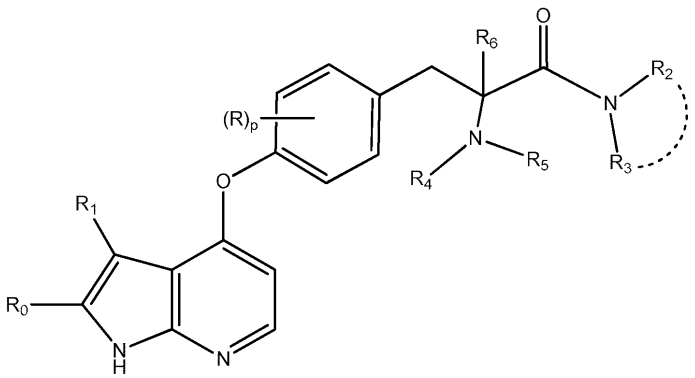
ルコキシ（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから独立して選択される１個以上の基によって置換されるか；あるいは
　R_2及びR_3は、代わりに、これらが連結している窒素原子と共に、単環式又は二環式の飽和又は部分的に飽和した複素環式ラジカル、好ましくは４～６員の単環式ラジカルを形成し、該複素環式ラジカルにおける少なくとも１つの更なる環炭素原子は、場合により、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、若しくはＯから独立して選択される少なくとも１つの更なるヘテロ原子によって置換されている、及び／又は－オキソ（＝Ｏ）置換基を有していてもよく、該複素環式ラジカルは、更に、場合により、スピロ二置換、及び２個の隣接する又はビシナルの原子における置換を含み、追加の５～６員の環式又は複素環式の、飽和、部分的に飽和、又は芳香族の環を形成し；
　該複素環式ラジカルは、場合により、更に
ハロゲン、
－ＯＨ、
－NR_7R_8、
－$CH_2NR_7R_8$、
（C_1－C_6）アルキル、
（C_1－C_6）アルキル－スルホニル、
（C_1－C_6）ハロアルキル、
（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、
（C_2－C_6）アルケニル、
（C_2－C_6）アルキニル、
（C_2－C_6）ヒドロキシアルキニル、
（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルキル、
（C_1－C_6）アルカノイル、－Ｃ（Ｏ）NR_7R_8、
（C_3－C_6）シクロアルキル－カルボニル、
（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル－カルボニル、
アリール（C_1－C_6）アルキル、
アリールアルカノイル、
アリールスルホニル、
アリール（C_1－C_6）アルキル－スルホニル、
ヘテロアリール（C_1－C_6）アルキル、
ヘテロアリール－カルボニル、
ヘテロアリールスルホニル
ヘテロアリールオキシル、
シクロアルキル－イルを含む（C_3－C_6）シクロアルキル、
（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキル
（C_3－C_6）ヘテロシクロアルキル－（C_1－C_6）アルキル、
アリール及びヘテロアリール
からなる群から選択される１個以上の基で置換され、
　該シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれは、更に、場合により、ハロゲン、－ＯＨ、（C_1－C_8）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_{10}）アルコキシ、（C_1－C_6）アルキルチオ、（C_1－C_6）アミノアルキル、（C_1－C_6）アミノアルコキシル、－Ｃ（Ｏ）NR_7R_8、（C_1－C_6）アルキル－スルホニルによって置換され；
　R_4及びR_5は、各出現時に独立して、
Ｈ、
（C_1－C_6）アルキル
からなる群において選択され、
　R_6は、－Ｈ、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、各出現時に独立して、
Ｈ、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アミノアルキル、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシル、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル
の群において選択され、
該アリール、ヘテロアリール、及び（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキルのいずれかは、次に、場合により、そして、独立して、
ハロゲン、
－ＯＨ、
（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル
から選択される１個以上の基で置換される）
又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物に関する。

【００７６】

好ましい実施態様では、本発明は、式Ia：

【化３】



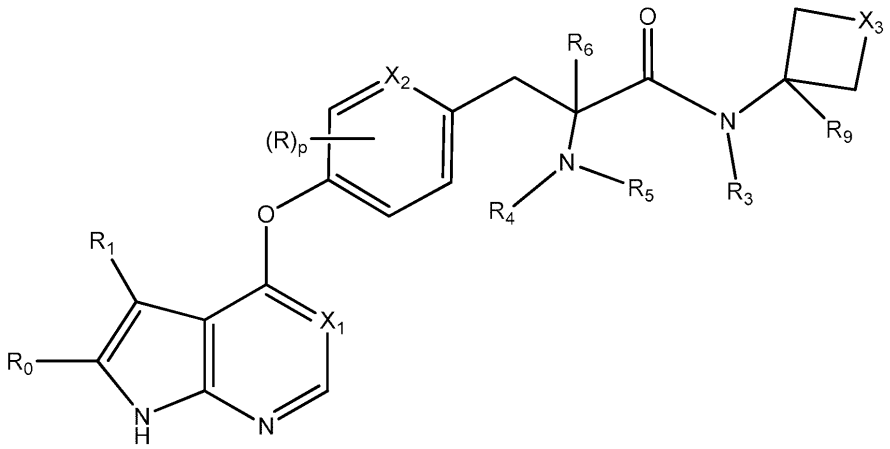
Ia

によって表される、Ｘ$_{1}$及びＸ$_{2}$のそれぞれがＣＨである、上に定義した式（Ｉ）の化合物を目的とする。

【００７７】

第２の好ましい実施態様では、本発明は、
式Ic：

【化４】



Ic

（式中、
Ｘ$_3$は、－Ｏ－又は－（ＣＨ$_2$）$_n$－（式中、ｎは、１、２及び３から選択される整数である）であり、そして
Ｒ$_9$は、
－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$及び（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル
からなる群から選択され；
他の変数は全て、上に定義した通りである）
によって表される、上に定義した式（Ｉ）の化合物を目的とする。

【００７８】

この実施態様において好ましいのは、上に定義した式（Ic）の化合物
（式中、
Ｘ$_1$は、ＣＨ又はＮであり、そして、Ｘ$_2$は、ＣＨ基であり；
ｐは、ゼロ又は１～３の整数であり
各Ｒは、存在する場合、ハロゲンであり；
Ｒ$_0$は、－Ｈであり、そして、
Ｒ$_1$は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、
Ｒ$_3$は、－Ｈであり、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、いずれもＨであり、
Ｒ$_6$は、－Ｈであり；
Ｒ$_9$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_7$Ｒ$_8$（式中、Ｒ$_7$はＨであり、そして、Ｒ$_8$は、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、及び（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから選択される）である）
又はその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物である。

【００７９】

本発明に係る化合物の好ましい群は、式（Ｉ）の化合物
（式中、
Ｘ$_1$及びＸ$_2$は、各出現時に独立して、ＣＨ基又は窒素原子であり；
ｐは、ゼロ又は１～３の整数であり；
各Ｒは、存在する場合、フルオロであり；
Ｒ$_0$は、－Ｈであり、そして、Ｒ$_1$は、メチルであり、
Ｒ$_3$は、－Ｈ又はメチルであり、そして、Ｒ$_2$は、独立して、
－Ｈ、
メチル、

シクロヘキシル、シクロブチル又はシクロペンタニルである（C_3－C_{10}）シクロアルキル、ピペリジニル、ピラニル又はピロリジニルである（C_3－C_8）ヘテロシクロアルキル
からなる群から選択され、
該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、更に、場合により、メチル、エチル、イソブチル、tert－ブチル、１－イソプロピルである（C_1－C_8）アルキル；シクロプロピル若しくはシクロブチルである（C_3－C_6）シクロアルキル、フルオロプロピルである（C_1－C_6）ハロアルキル、オキセタニル若しくはテトラヒドロフラニルであるヘテロシクロアルキル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル若しくはヒドロキシエチルアミノカルボニルである－C（O）NR_7R_8；ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチルである（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル；メトキシエチルである（C_1－C_6）アルコキシ（C_1－C_6）アルキル、シクロプロピルメチルである（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルから独立して選択される１つ以上の基によって置換されているか；又は
R_2及びR_3は、代わりに、これらが連結している窒素原子と共に、ピペリジン－Ｎ－イル、ピロリジン－Ｎ－イル、ピペラジン－Ｎ－イルである単環式基；
若しくは４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－イル、（３ａＲ，６ａＳ）－５－シクロプロピルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）、（１Ｓ，４Ｓ）－５－シクロプロピル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル、５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル、６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル、７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イルである二環式基を形成し；
R_4、R_5、及びR_6は－Ｈである）
並びにその薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物である。

【００８０】

本発明はまた、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、単独で又は１つ以上の更なる活性成分と組み合わせて、１つ以上の薬学的に許容し得る担体又は賦形剤との混合物中に含む医薬組成物を提供する。

【００８１】

一態様では、本発明は、医薬として使用するための式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００８２】

更なる態様では、本発明は、ROCK酵素の機序に関連する障害を処置する、特に肺疾患等の障害を処置するための医薬の製造における化合物（Ｉ）又はその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

【００８３】

特に、本発明は、喘息、慢性閉塞性肺疾患COPD、特発性肺線維症（IPF）、肺高血圧症（PH）、そして、具体的には肺動脈性高血圧症（PAH）からなる群から選択される肺疾患の予防及び／又は治療において使用するための式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００８４】

更に、本発明は、ROCK酵素の機序に関連する障害を予防及び／又は治療する方法であって、このような処置を必要とする患者に、処置上有効な量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【００８５】

特に、本発明は、障害が、喘息、慢性閉塞性肺疾患COPD特発性肺線維症（IPF）、肺高血圧症（PH）、そして、具体的には肺動脈性高血圧症（PAH）である予防及び／又は治療の方法を提供する。

【００８６】

特定の実施態様によれば、本発明は、以下の表に列挙する化合物及びその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【００８７】
【表１】

実施例番号	化学名
1	(S)-2-アミノ-N-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
2	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド
3	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド
4	(S)-2-アミノ-N-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
5	(S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
6	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド
7	(S)-2-アミノ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
8	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド
9	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
10	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-((R)-1-メチルピロリジン－3-イル)プロパンアミド
11	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(7-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパン-1-オン
12	(S)-2-アミノ-1-((3aR,6aS)-5-シクロプロピルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
13	(S)-2-アミノ-1-((1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
14	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド
15	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド
16	(S)-2-アミノ-N-(1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
17	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)プロパンアミドの最初に溶出されたジアステレオ異性体（第１ジアステレオ異性体）

実施例番号	化学名
18	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)プロパンアミドの 2 番目に溶出されたジアステレオ異性体（第２ジアステレオ異性体）
19	(S)-2-アミノ-1-(4-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
20	(S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
21	(S)-4-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-1-シクロプロピルピペリジン e-4-カルボキサミド
22	(S)-2-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン－2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
23	(S)-2-アミノ-1-(5,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(6H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
24	(S)-2-アミノ-1-(6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
25	(S)-2-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン－2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
26	(S)-2-アミノ-1-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン－6(5H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン
27	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド
28	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-メチルシクロペンタン-1-カルボキサミド
29	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド
30	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)プロパンアミド
31	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-(m-トリスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
32	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキシアミド
33	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-メチルシクロヘキサンカルボキシアミド
34	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキシル)プロパンアミド

実施例番号	化学名
35	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)プロパンアミド
36	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド
37	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
38	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-((S)-3-(フェニルスルホニル)ピロリジン－1-イル)プロパン-1-オン
39	(S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
40	(S)-2-アミノ-3-(4-((3-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド
41	(S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-(フェニルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
42	(S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-(フェニルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
43	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-(2-メトキシエチル)シクロヘキサンカルボキシアミド
44	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサンカルボキシアミド
45	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N,N-dimethyl プロパンアミド
46	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-メチルプロパンアミド
47	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド
8a	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)プロパンアミドの最初に溶出された単一ジアステレオ異性体（第１ジアステレオ異性体）
8b	(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)プロパンアミドの２番目に溶出された単一ジアステレオ異性体（第２ジアステレオ異性体）

【００８８】

上に列挙した化合物の全てを含む本発明の化合物は、以下の一般的な方法及び手順を用いて、又は当業者が容易に利用可能なわずかに改変されたプロセスを用いることによって、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。本発明の特定の実施態様を本明細書に図示又は説明することができるが、当業者であれば、本明細書に記載の方法を用いて、又は他の公知の方法、試薬、及び出発物質を用いることによって、本発明の全ての実施態様又は態様を調製できることを認識するであろう。典型的な又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合、特に記載がない限り、他のプロセス条件を使用することもできる。最適な反応条件は

、使用される具体的な反応物質又は溶媒によって変動し得るが、このような条件は、ルーチンな最適化手順によって当業者が容易に決定することができる。

【００８９】

したがって、以下に記載し、そして、以下のスキームで報告する調製のプロセスは、本発明の化合物を調製するために利用可能な合成方法の範囲を制限するものとみなされるべきではない。

【００９０】

場合によっては、感受性又は反応性の部分をマスク又は保護するために、一般的な化学の原理（Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts）に従って、一般的に知られている保護基（PG）を使用することができる工程が必要になる。

【００９１】

以下に記載し、そして、以下のスキームで報告する調製のプロセスは、本発明の化合物を調製するために利用可能な合成方法の範囲を制限するものとみなされるべきではない。

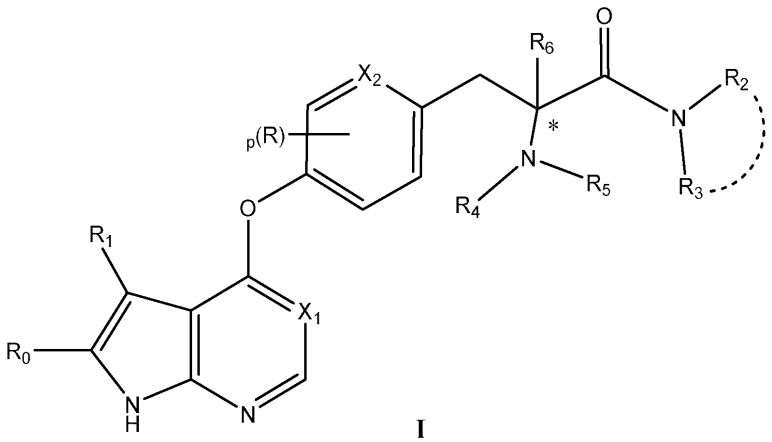
【００９２】

本明細書において上に列挙した全ての化合物を含む式Ｉの化合物は、通常、以下のスキームに示す手順に従って調製することができる。具体的な詳細又は工程が一般的なスキームと異なる場合には、具体例及び／又は追加のスキームに詳細に記載されている。

【００９３】

式Ｉの化合物は、以下の図においてアスタリスク＊印の付いた少なくとも１つの不斉中心を含む。

【化５】



I

【００９４】

鏡像異性的に純粋な化合物は、鏡像異性的に純粋な出発物質及び中間体を用いて、以下に記載する反応に従って調製することができる。－ＮＲ$_4$Ｒ$_5$を有している炭素（上の図ではアスタリスク印が付いている）における式Ｉの鏡像異性的に純粋な化合物の調製は、以下のスキームにみられるように、鏡像異性的に純粋な中間体IV及びXIIを用いて達成され得る。これら中間体は、市販されていてもよく、市販の原料から容易に生成することもできる。

【００９５】

別のアプローチでは、キラルクロマトグラフィーを用いて対応するラセミ体から鏡像異性的に純粋な化合物を調製することもできる。式Ｉの化合物において２つ以上の不斉中心が存在する場合は常に、その構造は、異なる立体異性体によって特徴付けられる。立体化学的に純粋な化合物は、ジアステレオ異性体混合物からのキラル分離によって、又はジアステレオ異性体のクロマトグラフィーによる分離、続いて、単一の立体異性体への更なるキラル分離によって段階的に得ることができる。

【００９６】

式Ｉの化合物（式中、Ｒ$_5$は、Ｈである）は、以下に記載する通りスキーム１に従って

調製することができる。スキーム１は、実施例１～３９、４１、及び４３～４７を調製するための少なくとも１つの非限定的な合成経路を提供する。

【００９７】

二環式中間体IIの５員環のNHを保護するための典型的な保護基（PG_1）は、２－［（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（SEM）、４－トルエンスルホニル（Ts）、及びｐ－メトキシベンジル（PMB）であってよく、決して他の保護基の使用を制限するものではない。中間体IIIは、対応する中間体IIと、PG_1の導入に好適な試薬、例えば、Ts-Cl（塩化トシル）、SEM-Cl（［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルクロリド）、又はPMB-Br（ｐ－メトキシベンジルブロミド）とから調製することができる。上記成分間の反応は、DMF、DCM、又はMeCN等の極性有機溶媒中、NaH又はDIPEA等の塩基の存在下、RT以下で行ってよい。

【００９８】

中間体IVのカルボン酸は、好適には、PG_2でエステルとして保護されていてもよく（例えば、メチルエステルとして）、そして、PG_3でカルバマートとして保護されたアミノ基（例えば、Boc基）であってもよい。これら転換は、保護されていないチロシン様誘導体から出発する一般的に公知の方法を用いることによって達成することができる。

【００９９】

パラジウム触媒によるＯ－アリール化を介して、中間体III及びIVから中間体Ｖを得ることができる。例えば、トルエン又はTHF等の好適な有機溶媒中、K_2CO_3等の無機塩基の存在下で、Pd_2dba_3／XPhos等の好適なパラジウム触媒系又は別のパラジウム源／ホスフィンベースの配位子を用いて、高温（約１００℃）で数時間、ハロゲン化アリール中間体III及びフェノール誘導体IVを反応させることによって、反応を実施してよい。

【０１００】

異なるアプローチでは、中間体VIIIから出発する２段階合成で中間体Ｖを得ることもできる。中間体VIIを与えるための、中間体VIIIのニトロ基の中間体IVのフェノールによるイプソ置換は、DMSO等の高沸点有機溶媒中、１００℃以上の温度、そして、K_2CO_3等の無機塩基の存在下で実施してよい。Pd/C及びTEA等の有機塩基の存在下、水素雰囲気下でVIIを反応させることにより、不均一パラジウム触媒による水素付加を用いて塩素原子を除去することにより、中間体VIIを中間体Ｖに変換することができる。中間体VIIIは、上記のように、対応する保護されていない複素環から中間体IIIと同様に調製することができる。

【０１０１】

THF及び／又はメタノール等の有機溶媒と水との混合物中LiOH又は$Ba(OH)_2$等の無機塩基を使用して、通常RTで、そして、１時間～一晩までの範囲の時間加水分解することによって、他の保護（PG_1：SEM、Ts、又はPMB、そして、PG_3：Boc）に影響を与えることなく中間体ＶからPG_2（PG_2がメチルである場合）を除去して中間体VIを与えることができる。場合によっては、合成の便宜上、加水分解を５０℃以上の温度で実施し、そして、同時にPG_1を切断して、中間体VIaを与えてもよい。中間VIaは、中間VIと同様の方法で使用することができる。

【０１０２】

中間体Ｘ（又はXa）を与えるための中間体VI（又はVIa）と中間体IXとの反応は、好適なアミドカップリング反応条件下で行ってよい。例えば、DCM又はDMF等の好適な有機溶媒中、そして、通常RT前後の温度で数時間～一晩の範囲の時間、中間体VI（又はVIa）及びIXを、COMU又はHATU等の活性化剤の存在下で、DIPEA又はTEA等の有機塩基と反応させてよい。

【０１０３】

あるいは、中間体Ｖの調製について上記したのと同様の方法で、パラジウム触媒によるＯ－アリール化を介して中間体XI及び中間体IIIから中間体Ｘを調製してもよい。場合によっては、中間体ＸにおいてX_1＝Ｎの場合、DMSO等の極性有機溶媒中、K_2CO_3等の無機塩基の存在下で中間体III（式中、X_1＝Ｎ）及び中間体XIを加熱することによって、Ｏ

－アリール化を別の条件で実施してもよい。

【０１０４】

別のアプローチでは、中間体VIII及び中間体IVの反応について上記したのと同様の方法でイプソ置換を用い、続いて、中間体Ｖを与えるために中間体VIIについて記載した通りに水素付加することによって、中間体XI及び中間体VIIIから中間体Ｘを調製することができる。

【０１０５】

中間体XIは、中間体VI及びIXからの中間体Ｘの調製について上記したのと同様の方法で、中間体XIIを中間体IXとアミドカップリングさせることによって得ることもできる。

【０１０６】

式Ｉ（式中、R_5はＨである）の化合物を与えるための、中間体Ｘ（又はPG_3のみを有するXa）からのPG_1及びPG_3の除去は、使用される切断条件に応じて段階的に又は同時に行ってよい（Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts）。例えば、DCM等の有機溶媒中TFAの混合物を用いた酸性切断は、Boc及びPMBの両方を脱保護することができるが、SEMは、濃メタノール性アンモニア又はLiOH中における追加の処理を必要とする場合がある。トシル基（Ts）は、５０℃以上の温度で水／メタノール中LiOH等の無機塩基の溶液中において加水分解してよい。

【０１０７】

中間体ＸのR_2又はR_3の置換基は、式Ｉの化合物を与えるためにPG_1及びPG_3を脱保護する前に、更に加工（elaborated）されてもよい。例えば、R_2がメチル－１－シクロヘキサニルカルボキシラートラジカルであり、そして、R_3がＨである場合、メチルエステルの加水分解及びアミドカップリングを含む２段階プロセスで、R_2のメチルエステルを対応するアミドに容易に変換することができる。

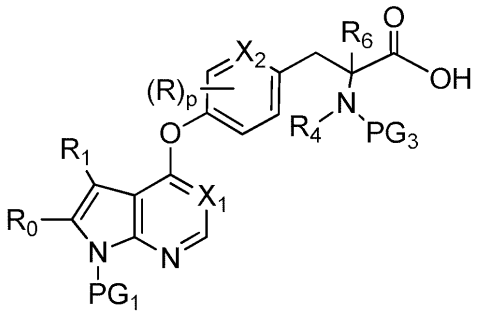
【０１０８】

したがって、本発明はまた、一般式Ｉの化合物を調製するプロセスであって、アミンカップリング条件下で一般式VIの化合物を一般式IXの化合物と反応させ、続いて、保護基を除去することを含むプロセスを目的とする。

【０１０９】

本発明はまた、一般式VIの化合物

【化６】



VI

（式中、PG_1及びPG_3は、保護基である）

も目的とする。

【０１１０】

好ましいのは、式VIの化合物（式中、X_1、X_2、R、R_0、R_1、R_4、R_5、R_6、及びｐは、式（Ｉ）の第１の実施態様に従って、又は好ましくは式（Ib）若しくは（Ic）の好ましい実施態様に従って定義される通りである）である。

【０１１１】

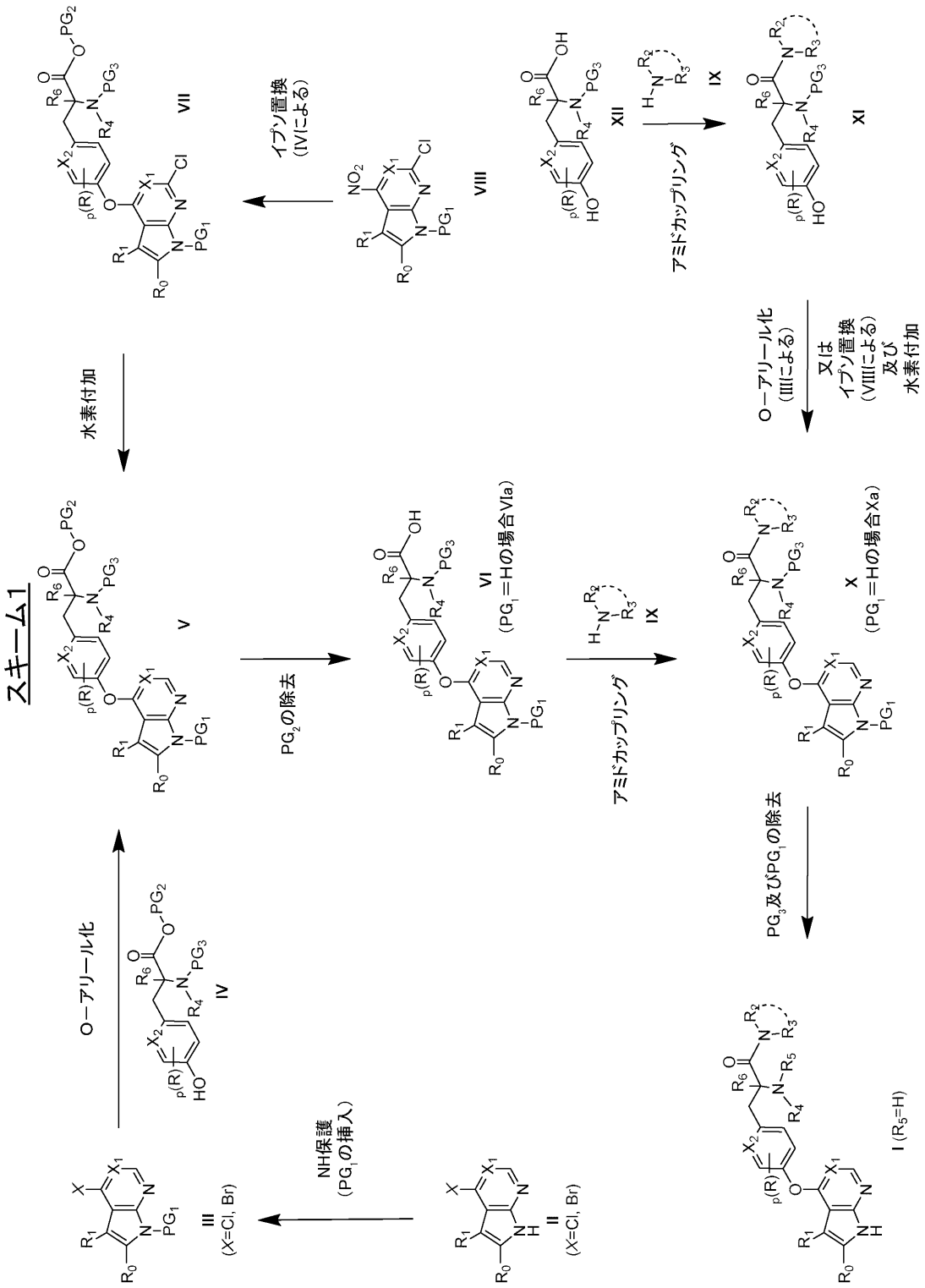
本発明はまた、式Ｉの化合物の調製における中間体としての式VIの化合物の使用を目的とする。

【０１１２】

本発明はまた、上記のプロセスに従った式Ｉの化合物の調製における中間体としてのVIの使用も目的とする。

【０１１３】

【化７】



【０１１４】

別のアプローチでは、式Ｉの化合物（式中、Ｒ５＝Ｈ、Ｒ１はアルキル又はシクロアルキルである）は、実施例４０及び４２を調製するための少なくとも１つの非限定的な合成

経路を提供するスキーム２に従って調製することができる。

【０１１５】

MeCN等の有機溶媒中、そして、RT前後の温度で数時間実施される、対応するNXS（Ｎ－ハロスクシンイミド、Ｘ：Cl、Br、又はＩ)による求電子性ハロゲン化によって、中間体Ｖ（式中、$Ｒ_{1}$はＨである）を中間体XIIIに変換することができる。

【０１１６】

パラジウム触媒によるスズキクロスカップリング等の金属触媒によるクロスカップリング、又は以下の参考文献に記載されている他の方法を用いて$Ｒ_{1}$基を導入することにより、中間体XIIIを中間体Ｖ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）に変換することができる（Strategic application of named reactions in organic synthesis, L. Kurti, B. Czako, Ed.2005)。例えば、$Ｒ_{1}$を挿入するためのスズキカップリングは、水／DMF又はTHF等の有機溶媒の混合物中、中間体XIII及び好適なボロン酸又はピナコラート誘導体を、$PdCl_{2}(dppf)_{2}$DCM付加物又はPdXPhos G2等のPd触媒の存在下、アルカリ性の炭酸塩又はリン酸塩等の無機塩基と、約８０℃～１００℃又はそれ以上の温度で数時間反応させることによって実施することができる。スキーム１の中間体Ｖの中間体VIへの変換（PG_{2}の除去）、次いで、中間体VIの中間体Ｘへの変換（PG_{2}の除去）について既に説明したのと同じ反応を用いて、PG_{2}の除去及びアミドカップリングを含む２段階プロセスで、中間体Ｖ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）を中間体Ｘ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）に変換することができる。

【０１１７】

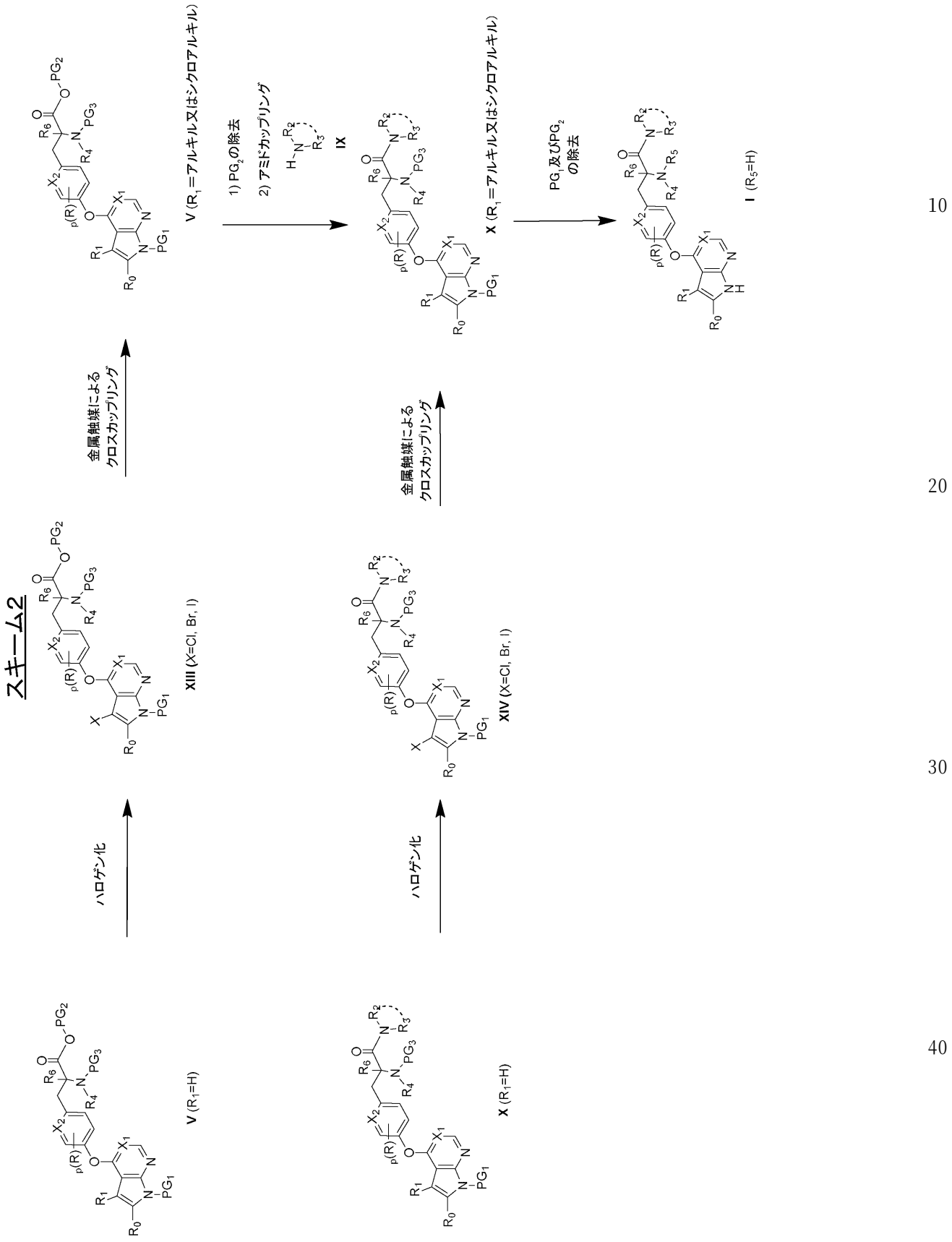
異なるアプローチでは、中間体XIIIの中間体Ｖ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）への変換について前に説明したスズキ等の金属触媒によるクロスカップリングによって、中間体XIVから中間体Ｘ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）を得ることができる。Ｖ（式中、$Ｒ_{1}$はＨである）のXIIIIへの変換について既に上記したのと同様の方法で、ハロゲン化によって中間体Ｘ（式中、$Ｒ_{1}$は、Ｈである）から中間体XIVを得ることができる。

【０１１８】

中間体Ｘ（式中、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）の式Ｉの化合物（式中、$Ｒ_{5}$＝Ｈ、$Ｒ_{1}$は、アルキル又はシクロアルキルである）への変換は、スキーム１に既に記載した通り実施してよい。

【０１１９】

【化８】



【０１２０】

本発明の化合物は、キナーゼ活性、特にRhoキナーゼ活性の阻害剤である。一般に言えば、ROCK阻害剤である化合物は、ROCK酵素の機序に関連する多くの障害の処置において有

用であり得る。

【０１２１】

一実施態様では、本発明の化合物によって処置することができる障害は、緑内障、炎症性腸疾患（IBD）、並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）等の間質性肺疾患、及び肺動脈性高血圧症（PAH）から選択される肺疾患を含む。

【０１２２】

別の実施態様では、本発明の化合物によって処置することができる障害は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、及び特発性肺線維症（IPF）等の間質性肺疾患、及び肺動脈性高血圧症（PAH）からなる群から選択される。

【０１２３】

更なる実施態様では、障害は、特発性肺線維症（IPF）及び肺動脈性高血圧症（PAH）から選択される。

【０１２４】

本発明の処置方法は、安全かつ有効な量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。本明細書で使用するとき、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは他の薬学的に活性な剤に関して「安全かつ有効な量」とは、患者の病態を処置するのに十分であるが、重篤な副作用を回避するのに十分に少ない該化合物の量を意味し、そして、それにもかかわらず、当業者がルーチン的に決定することができる。式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、１回投与されてもよく、又は所与の期間にわたって様々な時間間隔で多数の用量が投与される投与レジメンに従って投与されてもよい。典型的な日用量は、選択された具体的な投与経路に応じて変動し得る。

【０１２５】

本発明はまた、例えばRemington’s Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.に記載されているもの等、１つ以上の薬学的に許容し得る担体又は賦形剤との混合物で式（Ｉ）の化合物の医薬組成物を提供する。

【０１２６】

本発明の化合物及びその医薬組成物の投与は、患者の必要性に応じて、例えば、経口投与、経鼻投与、非経口投与（皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮内投与、及び点滴によって）、吸入によって、直腸投与、経膣投与、局所投与、経皮投与、及び眼球投与によって行うことができる。

【０１２７】

錠剤、ジェルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、ロゼンジ、及びバルク粉末等の固体形態を含む様々な固体経口剤形を、本発明の化合物の投与に使用することができる。本発明の化合物は、単独で投与してもよく、様々な薬学的に許容し得る担体、希釈剤（例えば、ショ糖、マンニトール、ラクトース、デンプン）、及び懸濁剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、着色剤、香味剤、滑沢剤等を含む公知の賦形剤と組み合わせて投与してもよい。持続放出性のカプセル、錠剤、及びゲルも有利である。

【０１２８】

また、水溶液及び非水溶液、乳剤、懸濁剤、シロップ、及びエリキシル剤を含む様々な液体経口剤形を、本発明の化合物の投与に使用することもできる。このような剤形はまた、水等の好適な公知の不活性希釈剤、及び防腐剤、湿潤剤、甘味料、香料等の好適な公知の賦形剤、並びに本発明の化合物を乳化及び／又は懸濁させるための剤を含有していてもよい。本発明の化合物は、例えば、等張性滅菌溶液の形態で静脈内に注射してもよい。他の調製品も可能である。

【０１２９】

本発明の化合物を直腸投与するための坐剤は、カカオバター、サリチル酸塩、及びポリエチレングリコール等の好適な賦形剤を該化合物と混合することによって調製することができる。

【０１３０】

活性成分に加えて好適な担体等を含有する、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー処方の形態であってよい、膣内投与のための製剤も知られている。

【０１３１】

局所投与については、医薬組成物は、皮膚、目、耳、又は鼻への投与に好適なクリーム、軟膏、リニメント、ローション、乳剤、懸濁剤、ゲル、液剤、ペースト、散剤、スプレー、及び滴下剤（drop）の形態であってよい。局所投与はまた、経皮パッチ等の手段を介する経皮投与を含んでいてもよい。

【０１３２】

呼吸器の疾患の処置については、本発明に係る化合物は、好ましくは吸入により投与される。

【０１３３】

吸入可能な調製品は、吸入可能な粉末、噴霧剤を含有する定量エアロゾル、又は噴霧剤を含有しない吸入可能な製剤を含む。

【０１３４】

乾燥粉末としての投与については、先行技術から公知の単一用量又は複数用量用の吸入器を利用してよい。その場合、粉末は、ゼラチン、プラスチック若しくは他のカプセル、カートリッジ、又はブリスターパックに充填されていてもよく、リザーバーに充填されていてもよい。

【０１３５】

通常非毒性でありかつ本発明の化合物に対して化学的に不活性な希釈剤又は担体、例えば、ラクトース又は吸入性画分を改善するのに好適な任意の他の添加剤を本発明の粉末状化合物に添加してもよい。

【０１３６】

ヒドロフルオロアルカン等の噴霧剤ガスを含有する吸入エアロゾルは、本発明の化合物を溶液で又は分散した形態で含有し得る。また、噴霧剤駆動型製剤は、共溶媒、安定剤、及び場合により他の賦形剤等の他の成分を含有していてもよい。

【０１３７】

本発明の化合物を含む噴霧剤を含有しない吸入可能な製剤は、水性、アルコール性、又は水アルコール性の媒体の溶液又は懸濁液の形態であってよく、そして、先行技術から公知のジェットネブライザー若しくは超音波ネブライザー、又はRespimat（登録商標）等のソフトミストネブライザーによって送達され得る。

【０１３８】

本発明の化合物は、単独の活性剤として、又は有機硝酸塩及びNOドナー；吸入NO；可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）の刺激剤；プロスタサイクリンアナログPGI2及びプロスタサイクリン受容体の作動剤；環状グアノシン一リン酸（cGMP）及び／又は環状アデノシン一リン酸（cAMP）の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ（PDE）１、２、３、４及び／又は５の阻害剤、特にPDE5阻害剤；ヒト好中球性エラスターゼ阻害剤；シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、例えば、チロシンキナーゼ及び／又はセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤；抗血栓剤、例えば、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤、又は線維素溶解促進物質；血圧を下げるための活性物質、例えば、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシンII拮抗剤、ACE阻害剤、エンドセリン拮抗剤、レニン阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤、α受容体遮断剤、β受容体遮断剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤；中性エンドペプチダーゼ阻害剤；浸透圧剤；ENaC遮断剤；コルチコステロイド及びケモカイン受容体の拮抗剤を含む抗炎症剤；抗ヒスタミン薬；鎮咳薬；抗生物質、例えば、マクロライド、及びDNase原薬、及び組換えヒトデオキシリボヌクレアーゼＩ（rhDNase）等の選択的開裂剤；Smad2及びSmad3のALK5及び／又はALK4リン酸化を阻害する剤；トリプトファンヒドロキシラーゼ１（TPH1）阻害剤及びマルチキナーゼ阻害剤から選択される他の薬学的活性成分と組み合わせて（すなわち、一定用量の組み合わせで投与される共処置剤として、又は別々に処方される活性成分の併用療法において）投与してよい。

【０１３９】

好ましい実施態様では、本発明の化合物は、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル等のホスホジエステラーゼＶ；有機硝酸塩及びNOドナー（例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミン又はSIN-1、及び吸入NO）；イロプロスト、トレプロスチニル、エポプロステノール、及びベラプロスト等の合成プロスタサイクリンアナログPGI2；セレキシパグ及び国際公開第２０１２／００７５３９号の化合物等のプロスタサイクリン受容体の作動剤；リオシグアト等の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）の刺激剤、並びにイマチニブ、ソラフェニブ、及びニロチニブ等のチロシンキナーゼ、並びにエンドセリン拮抗剤（例えば、マシテンタン、ボセンタン、シタクセンタン、及びアンブリセンタン）と組み合わせて投与される。

【０１４０】

本発明の化合物の投与量は、処置される具体的な疾患、症状の重篤度、投与経路、投与間隔の頻度、利用される具体的な化合物、化合物の有効性、毒性プロファイル、及び薬物動態プロファイルを含む様々な要因に依存する。

【０１４１】

有利には、式（Ｉ）の化合物は、例えば、０．００１～１０００mg／日、好ましくは０．１～５００mg／日に含まれる投与量で投与してよい。

【０１４２】

式（Ｉ）の化合物を吸入経路によって投与する場合、該化合物は、好ましくは、０．００１～５００mg／日、好ましくは０．１～１００mg／日に含まれる投与量で与えられる。

【０１４３】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、吸入可能な粉末、噴霧剤を含有する定量エアロゾル、又は噴霧剤を含有しない吸入可能な製剤等、吸入によって投与するのに好適である。

【０１４４】

本発明はまた、本発明に係る化合物を含む医薬組成物を含む装置であって、単一用量又は複数用量用の乾燥粉末吸入器、定量吸入器、及びソフトミストネブライザーであってよい装置を目的とする。

【０１４５】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明する。

【０１４６】

中間体及び実施例の調製

一般的な実験の詳細

クロマトグラフィーによる精製とは、CombiFlash（登録商標）Companion精製システム又はBiotage SP1精製システムを使用した精製を指す。Siカートリッジを使用して生成物を精製した場合、これは、平均サイズ５０μm及び公称６０Åの多孔度を有する不規則形状粒子を含む非結合活性シリカを含有するIsolute（登録商標）プレパックドポリプロピレンカラムを指す。必要な生成物（TLC及び／又はLCMS分析によって同定）を含有する画分をプールし、そして、真空中で濃縮した。SCX-2カートリッジを使用した場合、「SCX-2カートリッジ」とは、非末端保護プロピルスルホン酸官能化シリカ強カチオン交換吸着剤を含有するIsolute（登録商標）プレパックドポリプロピレンカラムを指す。精製（MDAPによる精製）にHPLCを使用した場合、必要な生成物（TLC及び／又はLCMS分析によって同定）を含有する画分をプールし、そして、Biotage EV10エバポレーターを使用して溶媒を除去した。あるいは、プールした生成物画分を凍結乾燥した。

【０１４７】

４００MHzで動作する５mmの逆検出三重共鳴プローブを備えるVarian Unity Inova 400分光計、又は４００MHzで動作する５mmの逆検出三重共鳴TXIプローブを備えるBruker Avance DRX 400分光計、又は３００MHzで動作する標準的な５mmの二重周波数プローブを備えるBruker Avance DPX 300分光計、又は３００MHzで動作する５mmの二重プローブを備えるBruker Fourier 300分光計、又は６００MHzで動作する５mmのプローブを備えるBruker AVANCE III HD 600分光計で、NMRスペクトルを得た。シフトは、テトラメチルシランに対す

るppmで与える。

【０１４８】

LCMS方法１

４０℃で維持されたC18逆相カラム（ACQUITY UPLC BEH C18 １．７μm、１００×２．１mm）を備えるAcquity UPLC（バイナリーポンプ／PDA検出器）＋ZQ質量分析計、Ａ：水＋０．１％ ギ酸；Ｂ：MeCN＋０．１％ ギ酸で溶出。

【表２】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１４９】

LCMS方法２

４０℃で維持されたC18逆相カラム（ACQUITY UPLC BEH C18 １．７μm、１００×２．１mm）を備えるAcquity i-Class（クォータナリポンプ／PDA検出器）＋Quattro Micro質量分析計、Ａ：水＋０．１％ ギ酸で溶出；Ｂ：MeCN＋０．１％ ギ酸で溶出。

【表３】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５０】

LCMS方法３

４０℃で維持されたC18逆相カラム（Acquity UPLC CSH C18 １．７μm、５０×２．１mm）を備えるAcquity H-Class（クォータナリポンプ／PDA検出器）＋QDa質量分析計、Ａ：水＋０．１％ ギ酸；Ｂ：MeCN＋０．１％ ギ酸で溶出。

【表４】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.00	1.0	97	3
4.00	1.0	1	99
4.4	1.0	1	99
4.5	1.0	97	3
5.0	1.0	97	3

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５１】

LCMS方法４

C18逆相カラム（Acquity UPLC BEH Shield RP18 １．７μｍ １００×２．１mm）を備えるUPLC＋Waters DAD＋Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS、Ａ：１０mM 重炭酸アンモニウム（炭酸水素アンモニウム）を含む水；Ｂ：MeCNで溶出。

【表５】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.0	0.5	95	5
1.2	0.5	95	5
3.5	0.5	0	100
4.9	0.5	0	100
5.0	0.5	95	5
6.0	0.5	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５２】

LCMS方法５　C18逆相カラム（Acquity UPLC BEH Shield RP18 １．７μｍ １００×２．１mm）を備えるUPLC＋Waters DAD＋Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS、Ａ：１０mM 重炭酸アンモニウム（炭酸水素アンモニウム）を含む水；Ｂ：MeCNで溶出。

【表６】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.0	0.4	95	5
0.4	0.4	95	5
6.0	0.4	5	95
6.8	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５３】
LCMS方法６
C18逆相カラム(Acquity UPLC HSS C18 １．８μｍ １００×２．１mm)を備えるUPLC＋Waters DAD＋Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS、Ａ：０．１％ ギ酸を含む水；Ｂ：０．１％ ギ酸を含むMeCNで溶出。
【表７】

勾配:

勾配－時間	流量 (mL / 分)	%A	%B
0.0	0.5	95	5
1.2	0.5	95	5
3.5	0.5	0	100
4.9	0.5	0	100
5.0	0.5	95	5
6.0	0.5	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー(陽／陰イオン)。

【０１５４】
LCMS方法７
５０℃で維持されたC18逆相カラム（Acquity BEH C18 １．７μm、５０×２．１mm）を備えるAcquity H-Class（クォータナリポンプ／PDA検出器）＋QDa質量分析計、Ａ：水＋０．１％ ギ酸；Ｂ：MeCN＋０．１％ ギ酸で溶出。
【表８】

勾配:

勾配－時間	流量 (mL / 分)	%A	%B
0.00	1	97	3
1.50	1	1	99
1.90	1	1	99
2.00	1	97	3
2.50	1	97	3

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー(陽／陰イオン)。

【０１５５】
LCMS方法８
C18逆相カラム(Acquity UPLC HSS C18 １．８μｍ １００×２．１mm)を備えるUPLC＋Waters DAD＋Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS、Ａ：０．１％ ギ酸を含む水；Ｂ：０．１％ ギ酸を含むMeCNで溶出。

【表９】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.0	0.4	95	5
8.0	0.4	95	5

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５６】

LCMS方法９

４０℃で維持されたC18逆相カラム（Acquity UPLC CSH C18 １．７μm、５０×２．１mm）を備えるAcquity H-Class（クォータナリポンプ／PDA検出器）＋QDa質量分析計、Ａ：水＋０．１％ ギ酸；Ｂ：MeCN＋０．１％ ギ酸で溶出。

【表１０】

勾配:

勾配－時間	流量（mL / 分）	%A	%B
0.0	1.0	97	3
1.5	1.0	1	99
1.9	1.0	1	99
2.0	1.0	97	3
2.5	1.0	97	3

検出－MS、UV PDA

MS イオン化方法－エレクトロスプレー（陽／陰イオン）。

【０１５７】

MDAP方法

RT及び流量２０mL／分で維持されたカラムを備えるAgilent Technologies 1260 Infinity精製システム。カラム、溶出液、及び勾配については、個々の実験の説明において指定する。

【０１５８】

SFC方法

超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）は、Waters Thar Prep100分取SFCシステム（P200 CO_2 ポンプ、2545モディファイアポンプ、2998 UV/VIS検出器、Stacked Injection Moduleを備える2767リキッドハンドラー）又はWaters Thar Investigator半分取システム（Waters Fluid Delivery Module、2998 UV/VIS検出器、Waters Fraction Collection Module）のいずれかを用いて実施した。使用したカラム及び定組成法は、各化合物について指定し、そして、与えられた方法を用いて単一鏡像異性体を分析した。化合物のうちの幾つかは、必要とされる％ee純度を達成するために、第２の精製プロセスを経ている場合がある。

【０１５９】

使用される略記：

Boc＝tert－ブトキシカルボニル；COMU（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチ

リデンアミノオキシ）－ジメチルアミノ－モルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート；DCE＝１，２－ジクロロエタン；DCM＝ジクロロメタン；DEA＝ジエチルアミン；DIPEA＝ジ－イソプロピルエチルアミン；DMF＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；DMSO＝ジメチルスルホキシド；ｈ＝時間；HATU＝（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート）；HPLC＝高性能液体クロマトグラフィー；IMS＝工業用加メチルエタノール；LCMS＝液体クロマトグラフィー－質量分析法；MDAP＝質量指向自動精製；MeCN＝アセトニトリル；NIS＝Ｎ－ヨードスクシンイミド；$Pd_2(dba)_3$＝トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）；$Pd(dppf)Cl_2$.DCM＝ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、ジクロロメタンとの錯体；PdXphos G2＝クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）；Rt＝保持時間；RT＝室温；SCX＝強カチオン交換；SFC＝超臨界流体クロマトグラフィー；TEA＝トリエチルアミン；TFA＝トリフルオロ酢酸；THF＝テトラヒドロフラン；XPhos＝２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル。

【０１６０】

以下の手順では、出発物質のうちの幾つかは、工程番号における表示と共に「中間体」又は「実施例」の番号を通して識別される。これは、単に、化学分野の当業者を支援するために与えられるものである。

【０１６１】

「同様」又は「類似」の手順とは、このような手順が、例えば、反応温度、試薬／溶媒の量、反応時間、後処理条件、又はクロマトグラフィー精製条件等がわずかな変化していてもよいことを意味する。

【０１６２】

実施例の化合物の立体化学は、指定されている場合、出発物質の分解された不斉中心における絶対配置が、その後のあらゆる反応条件全体を通して維持されることを前提に割り当てられている。

【０１６３】

ee％（鏡像異性体過剰率）は、例えば実施例８について報告される通り、容易に利用可能なキラルLC又はSFC法によって測定した。この方法は、ee％を求めるために使用される分析方法の一例としてみなすべきである。

【０１６４】

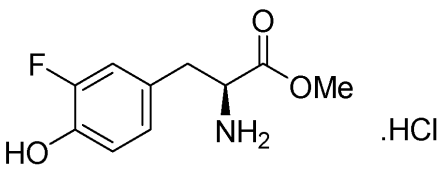
特に断りのない限り、化合物名において絶対配置（Ｒ）又は（Ｓ）が報告されている場合、ee％は９０％以上であるとみなさなければならない。ee％の測定値が９０未満である実施例については、正確な値を報告した。ee%の測定値が決定されなかった場合は、n.d.（未決定）と表記した。

【０１６５】

実施例１

工程Ａ

【化９】



メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）プロパノアートヒドロクロリド（中間体1A-a）

塩化チオニル（３６．６mL、０．５mol）を、撹拌しながら０℃で冷メタノール（２００mL）に滴下した。この混合物をその温度で１５分間冷却撹拌し、次いで、３－フルオロ

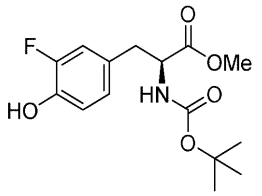
－Ｌ－チロシン（２０ｇ、１００mmol）を少しずつ添加した。得られた溶液をRTに加温し、そして、１８時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、中間体1A-aを固形物として与えた（２５．２ｇ）。

LCMS（方法９）：Rt＝０．１６分及び０．２５分、m/z 214.1 $[M+H]^+$

【０１６６】

工程Ｂ

【化１０】



メチル（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－プロパノアート（中間体1B-a）

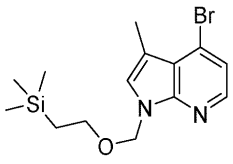
飽和重炭酸ナトリウム溶液（水）（２００mL）を、激しく攪拌されている、THF（２００mL）中の中間体1A-a（２５．２ｇ、１００mmol）の懸濁液に添加した。気体の発生が止まるまで混合物を撹拌し、次いで、THF（２０mL）中のジ－tert－ブチルジカーボナート（２５．５５ｇ、１１７mmol）の溶液を一度に添加した。明らかな気体の発生が止まるまで混合物を撹拌し、次いで、更に１．２５時間撹拌した。混合物を水（２００mL）と酢酸エチル（２００mL）との間で分配した。有機相を水（１００mL）で洗浄し、そして、合わせた水相を次いで酢酸エチル（１００mL）で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、そして、真空中で濃縮して、中間体1B-a（３４．２ｇ）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝０．８１分、m/z 312.1 $[M-H]^-$

【０１６７】

工程Ｃ

【化１１】



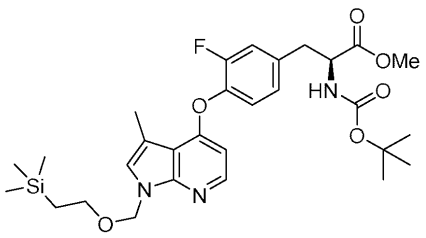
４－ブロモ－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（中間体1C-a）

アセトニトリル（２００mL）中の水素化ナトリウム（３．４１ｇ、鉱油中６０％分散液、８５mmol）の冷却された（氷／水浴）懸濁液に、窒素気流下で４－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２０ｇ、９４．８mmol）を少しずつ添加した。ガスの発生が止まるまで混合物を冷却撹拌した。アセトニトリル（２０mL）中の２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（２０．１mL、１１４mmol）の溶液をゆっくりと添加した。冷却された混合物を２時間撹拌し（温度は１５℃未満で維持）、次いで、酢酸エチル（２００mL）で希釈した。水（２００mL）を慎重に添加した。相を分離した。有機相を水（２×１００mL）、次いでブライン（１００mL）で洗浄し、次いで乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空中で濃縮した。残渣をシクロヘキサン中０～１０％ 酢酸エチルで溶出したシリカパッドによるクロマトグラフィーに供した。適切な画分の濃縮により、中間体1C-a（２８．３ｇ）を与えた。

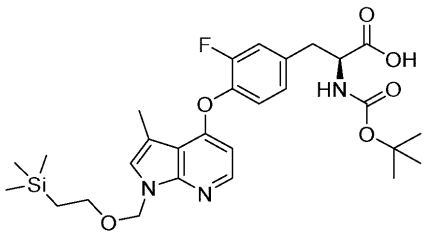
LCMS（方法７）：Rt＝１．７６分、m/z 341.1/343.0 $[M+H]^+$

【０１６８】

工程Ｄ
【化１２】

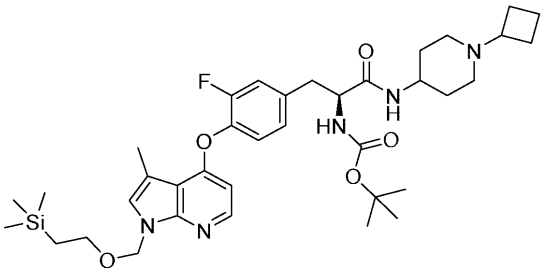


メチル（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－プロパノアート（中間体1D-a）
トルエン（６００mL）中の中間体1B-a（５２．０ｇ、１６６mmol）及び1C-a（５９．５ｇ、１７４mmol）、$Pd_2(dba)_3$（７．６ｇ、８．３mmol）、XPhos（７．９１ｇ、１７mmol）、並びに炭酸カリウム（４９．３ｇ、３５７mmol）の混合物をアルゴンで５分間パージした。混合物をアルゴン下、１００℃で５時間加熱し、次いで、RTまで冷却した後、Celite（登録商標）で濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈し、そして、有機層を水で３回洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで抽出し、そして、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。粗生成物をイソヘキサン中１０～２５％ 酢酸エチルで溶出したシリカパッドによるクロマトグラフィーに供して、標題化合物（６９．５ｇ）を与えた。
LCMS（方法９）：Rt＝１．８８分、m/z 574.4 $[M+H]^+$
【０１６９】
工程Ｅ
【化１３】



（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン酸リチウム塩（中間体1E-a）
メタノール（４２mL）、水（４２mL）、及びTHF（２１mL）の混合物に中間体1D-a（４．８５ｇ、８．４５mmol）を溶解させた。水酸化リチウム水和物（１．０６ｇ、２５．３５mmol）を添加し、そして、反応混合物をRTで１０分間撹拌した。溶媒を還元し、そして、生成物を酢酸エチル（３×２０mL）に抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０mL）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、濃縮して、標題化合物（４．７４ｇ）を与えた。
LCMS（方法７）：Rt＝１．７９分、m/z 560.4 $[M+H]^+$
【０１７０】
工程Ｆ

【化１４】



tert－ブチル（Ｓ）－（１－（（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（中間体1F-a）

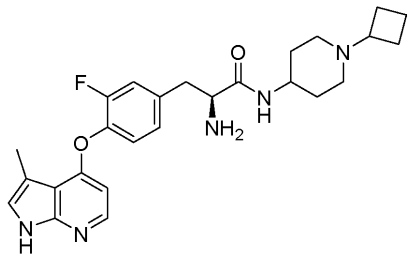
DCM（１０mL）中の中間体1E-a（０．２ｇ、０．３７mmol）、１－シクロブチルピペリジン－４－アミン（０．０６６ｇ、０．４３mmol）、及びDIPEA（０．１９mL、１．０７mmol）の混合物に、COMU（０．１８ｇ、０．４３mmol）を添加し、そして、反応物をRTで２時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３×３０mL）と飽和$NaHCO_3$水溶液（２０mL）との間で分配した。有機層をブライン（２０mL）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、そして、真空中で蒸発させて、所望の生成物を与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

LCMS（方法９）：Rt＝１．２０分、m/z 696.5 $[M+H]^+$

【０１７１】

工程Ｇ

【化１５】



（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド（実施例１）

中間体1F-a（０．２８ｇ、０．４０３mmol）をDCM（１０mL）とTFA（１０mL）との混合物に溶解させ、そして、反応物をRTで１時間撹拌した。DCM、メタノール、次いで2M メタノール性アンモニアで溶出した20g SCX-2カートリッジに混合物を通した。１８時間静置した後、アンモニア溶液を蒸発させて、明黄色の残渣を与え、これをXbridge Phenylカラム（１９×１５０mm、粒径１０μm）を用い、そして、４０～１００％ MeOH／H_2O（１０mM NH_4CO_3）で溶出したMDAPによって精製して、標題化合物（１１１mg）を与えた。

LCMS（方法１）：Rt＝１．９５分、m/z 466.3$[M+H]^+$

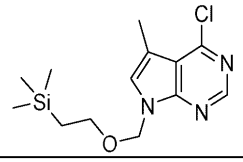
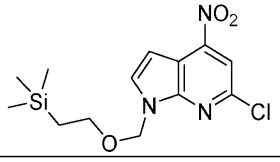
^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.4 (s,1H), 7.97 (d J=5.45, 1H), 7.64 (d J=7.94, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 1H), 6.15 (d J=5.48 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 1.38 - 1.15 (m, 2H).

【０１７２】

中間体1C-a及び1C-bの調製

中間体1C-aと同様の方法で、指定の出発物質から以下の中間体を調製した。

【表１１】

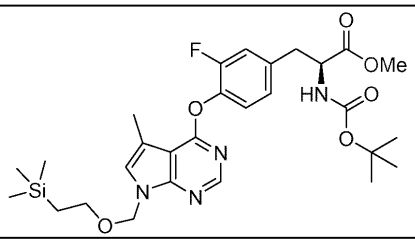
中間体	構造	出発物質	LC-MS
1C-b		4-クロロ-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	Rt = 2.35 分, m/z 298.1 $[M+H]^+$ (方法 9)
1C-c		6-クロロ-4-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリジン	Rt = 1.76 分, m/z 328.1 $[M+H]^+$ (方法 3)

【０１７３】

中間体1D-bの調製

中間体1D-aと同様の方法で、指定の出発物質から以下の中間体を調製した。

【表１２】

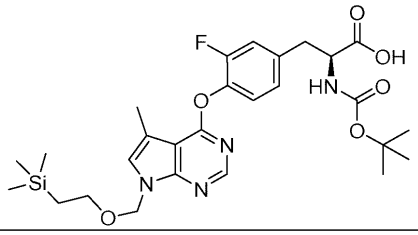
中間体	構造	出発物質	LC-MS
1D-b		1B-a及び1C-b	Rt = 2.48 分, m/z 575.3 $[M+H]^+$ (方法 7)

【０１７４】

中間体1E-bの調製

中間体1E-aと同様の方法で、指定の出発物質から以下の中間体を調製した。

【表１３】

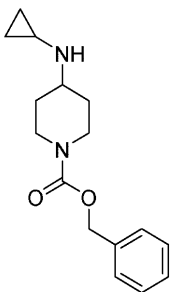
中間体	構造	出発物質	LC-MS
1E-b		1D-b	Rt = 1.71 分, m/z 561.3 $[M+H]^+$ (方法 3)

【０１７５】

中間体１９Ｃ

工程Ａ

【化１６】



ベンジル４－（シクロプロピルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体１９Ａ）

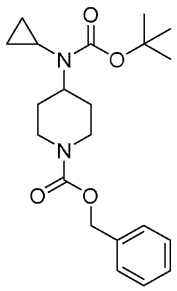
DCM（１０mL）中のベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（１．０ｇ、４．２９mmol）、シクロプロピルアミン（０．４５mL、６．４３mmol）、及び酢酸（０．３７mL、６．４３mmol）の氷冷溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．３６ｇ、６．４３mmol）を少しずつ添加した。得られた混合物をRTに加温し、そして、１８時間撹拌した。更なる量のシクロプロピルアミン（０．１５mL、２．１５mmol）、酢酸（０．１２mL、２．１５mmol）、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４５ｇ、２．１５mmol）を添加し、そして、得られた混合物を７日間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することによって反応物をクエンチし、そして、DCM（×３）で抽出した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして、真空下で濃縮した。DCM中の０～５％ ７Nメタノール性アンモニアで溶出した40g Siカートリッジで精製して、所望の生成物（３８５mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt=0.74分、m/z 275.1 $[M+H]^+$

【０１７６】

工程Ｂ

【化１７】



ベンジル４－（（tert－ブトキシカルボニル）（シクロプロピル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体１９Ｂ）

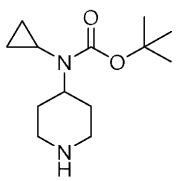
中間体１９Ａ（３８５mg、１．４０mmol）をTHF（４．０mL）に溶解させ、2M 炭酸ナトリウム水溶液（１．２mL、２．４６mmol）で処理し、続いて、ジ－tert－ブチルジカーボナート（３６８mg、１．６８mmol）で処理し、そして、得られた混合物をRTで７２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして、EtOAc（×３）で抽出した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。シクロヘキサン中の０～５０％ EtOAcで溶出した25g Siカートリッジで精製して、所望の生成物（４５４mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．５７分、m/z 275.1 $[M+H-Boc]^+$

【０１７７】

工程Ｃ

【化１８】



tert－ブチルシクロプロピル（ピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体１９ｃ）

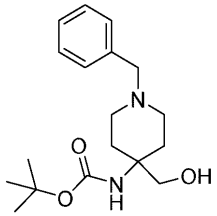
中間体１９Ｂ（４５４mg、１．２１mmol）をIMS（１０．０mL）に溶解させ、１０％ パラジウム炭素（５０mg）で処理し、そして、得られた混合物を水素下で１８時間撹拌した。反応混合物をCelite（登録商標）で濾過し、そして、濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物（２６４mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝０．７４分、m/z 241.1 $[M+H]^+$

【０１７８】

中間体２０Ｄ

工程Ａ
【化１９】

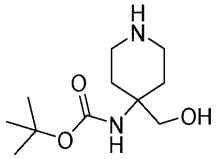


tert－ブチル（１－ベンジル－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体２０Ａ）

（４－アミノ－１－ベンジルピペリジン－４－イル）メタノール（５００mg、１．８９mmol）をDCM（８．０mL）に溶解させ、そして、得られた混合物を氷浴で冷却した。次いで、Boc無水物（４７５mg、２．１８mmol）を一度に添加し、続いて、TEA（０．２６mL）を滴下した。得られた懸濁液を、RTで一晩撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５mL）で洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、無色の油状物を与えた。MeOH中の０～１０％ DCMで溶出したSiカートリッジで精製して、所望の生成物（５８０mg）を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.36 - 7.35 (m, 5H), 5.14 - 5.12 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 1.89 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【０１７９】
工程Ｂ
【化２０】

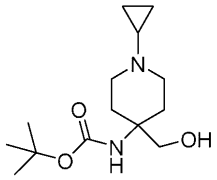


tert－ブチル（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体２０Ｂ）

中間体２０Ａ（５８０mg、１．５９mmol）及びパラジウム（１０％）（１６９mg、０．１０mmol）をIMS（４．０mL）に懸濁させ、次いで、バルーンを介して反応混合物を水素雰囲気に曝露した。反応混合物をRTで一晩撹拌し、次いで、反応混合物をCelite（登録商標）のパッドを通して流し、そして、乾燥させて明黄色の油状物を与えた。残渣を精製することなく次の工程に持ち越した（３６７mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ, 4.61 (s, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.21 (m, 2H), 1.87 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【０１８０】
工程Ｃ
【化２１】



tert－ブチル（１－シクロプロピル－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体２０Ｃ）

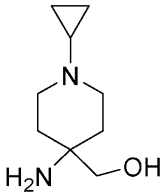
中間体２０Ｂ（２８１mg、１．２２mmol）をメタノール（５．０mL）に溶解させ、次いで、（１－エトキシシクロプロピルプロポキシ）トリメチルシラン（０．７４mL、３．６６mmol）を滴下し、そして、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２３０mg、３．６６mmol）を一度に添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物をRTまで冷却し、そして、メタノールで溶出したCelite（登録商標）のパッドに通した。この溶液を濃縮し、酢酸エチル（５mL）に再溶解させ、そして、１M NaOH（５mL）で洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、そして、濃縮して所望の生成物（２４０mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝０．１９分、m/z 271.2 $[M+H]^+$

【０１８１】

工程Ｄ

【化２２】



（４－アミノ－１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）メタノール（中間体２０Ｄ）

中間体２０Ｃ（２４０mg、０．８８８mmol）をDCM（４．０mL）に溶解させ、そして、TFA（２mL）を滴下した。次いで、得られた混合物をRTで１８時間撹拌した。メタノールで溶出し、次いで、２M メタノール性アンモニアで溶出した5g SCX-2カートリッジに反応混合物をロードした。溶出液を濃縮して、所望の生成物（１５１mg）を与えた。

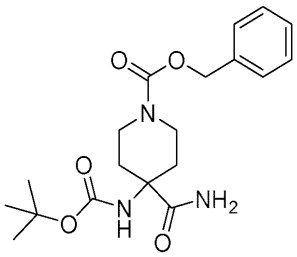
LCMS（方法９）：Rt＝０．１７分、m/z 171.2 $[M+H]^+$

【０１８２】

中間体２１Ｄ

工程Ａ

【化２３】



ベンジル４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－カルバモイルピペリジン－１－カルボキシラート（中間体２１Ａ）

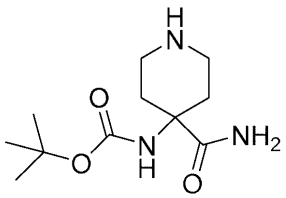
１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－カルボン酸（５００mg、１．３２mmol）及び塩化アンモニウム（１４１mg、２．６４mmol）をDMF（１５mL）中で撹拌し、そして、COMU（登録商標）（８４９mg、１．９８mmol）及びDIPEA（０．９２mL、５．２９mmol）を添加した。反応混合物をRTで一晩撹拌し、次いで、混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。相を分離し、次いで、有機相を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、そして、濃縮した。メタノール中の０～５％ DCMで溶出した40g Siカートリッジによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（４２２mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．１７分、m/z 400 $[M+Na]^+$

【０１８３】

工程Ｂ

【化２４】



tert－ブチル（４－カルバモイルピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体２１Ｂ）

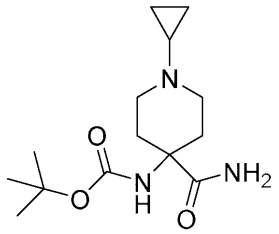
中間体２１Ａ（４２０mg、１．１１mmol）及び水酸化パラジウム炭素（２０％）（４２mg、０．３０mmol）をIMS（１５mL）に懸濁させ、次いで、バルーンを介して反応混合物を水素雰囲気に曝露した。反応混合物を室温で７２時間撹拌し、次いで、Celite（登録商標）のパッドを通して流し、そして、乾燥させた。精製することなく白色の固形物を次の工程に持ち越した（２５８mg）。

LCMS（方法９）：Rt＝０．１６分、m/z 244 $[M+H]^+$

【０１８４】

工程Ｃ

【化２５】



tert－ブチル（４－カルバモイル－１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）カルバマート（中間体２１Ｃ）

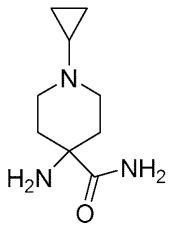
中間体２１Ｂ（２５８mg、１．０６mmol）をメタノール（５．０mL）に溶解させ、次いで、（１－エトキシシクロプロピルプロポキシ）トリメチルシラン（０．６４mL、３．１８mmol）を添加し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２００mg、３．１８mmol）を添加した。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物をRTまで冷却し、そして、濃縮した。メタノール中の０～５％ DCMで溶出した25g Siカートリッジによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、所望の生成物（１０１mg）を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.06-1.65 (m, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.52 (m, 4H).

【０１８５】

工程Ｄ

【化２６】



４－アミノ－１－シクロプロピルピペリジン－４－カルボキサミド（中間体２１Ｄ）

中間体２１Ｃ（１０１mg、０．３５６mmol）をDCM（４．０mL）に溶解させ、そして、TFA（２mL）を添加した。得られた混合物をRTで１時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、次いで、メタノール、次いで２M メタノール性アンモニアで溶出した、メタノ

ールで湿らせた5g SCX-2カートリッジにロードした。アンモニア溶液を濃縮して、所望の生成物（６８mg）を与えた。

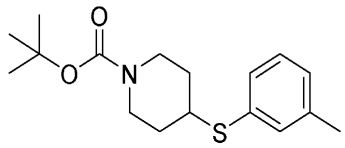
LCMS（方法９）：Rt＝０．２４分、m/z 184.2 $[M+H]^+$

【０１８６】

中間体３１Ｃ

工程Ａ

【化２７】



tert－ブチル４－（ｍ－トリルチオ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３１Ａ）

０℃でDCM（３０mL）中のジ－tert－ブチルジカーボナート（０．９９mL、４．３１mmol）の溶液に、４－（（３－メチルフェニル）チオピペリジンヒドロクロリド（１．００ｇ、４．１０mmol）を添加し、次いで、TEA（１．７０mL、１２．３１mmol）を添加した。RTに加温しながら、混合物を４時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、次いで、シクロヘキサン中の０～５０%EtOAcで溶出した80g Siカートリッジによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（１．１４ｇ）を与えた。

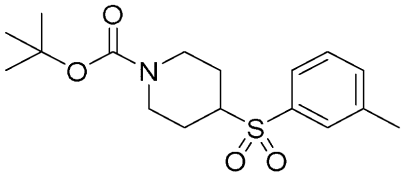
LCMS（方法９）：Rt＝１．６７分。208.1 $[M-Boc+H]^+$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【０１８７】

工程Ｂ

【化２８】



tert－ブチル４－（ｍ－トリルスルホニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３１Ｂ）

DCM（３０mL）中の中間体３１Ａ（１．１４ｇ、３．０９mmol）の溶液を０℃に冷却し、次いで、３－クロロ過安息香酸（１．４７ｇ、８．５３mmol）を添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、RTで一晩撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（２５mL）及びメタ亜硫酸ナトリウム（９１６mg）を添加することによって反応混合物をクエンチし、そして、撹拌した。DCMを添加し、そして、相分離器カートリッジを用いて有機物を分離し、そして、蒸発させた。シクロヘキサン中の０～５０% EtOAcで溶出した80g Siカートリッジによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、標題化合物（８０６mg）を与えた。

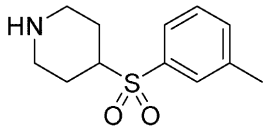
LCMS（方法９）：Rt＝１．３８、m/z 240.1 $[M-Boc+H]^+$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.23 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

【０１８８】

工程Ｃ

【化２９】



４－（ｍ－トリルスルホニル）ピペリジン（中間体３１Ｃ）

アルゴン下、DCM（１０mL）中の中間体３１Ｂ（８００mg、２．３６mmol）の溶液に、TFA（５mL）を添加し、そして、反応混合物をRTで２．７５時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、次いで、メタノールで湿らせたSCX-2カートリッジ（１０ｇ）に適用し、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中の2N アンモニアを用いて溶出させた。アンモニア画分を蒸発させて、標題化合物（５４６mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝０．６２分、m/z 240.1 $[M+H]^+$

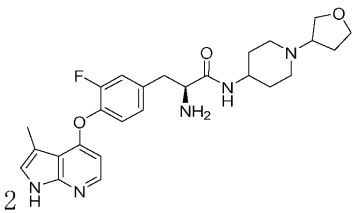
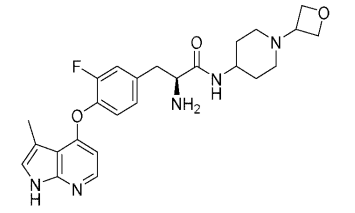
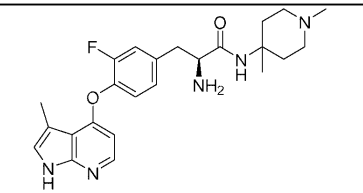
【０１８９】

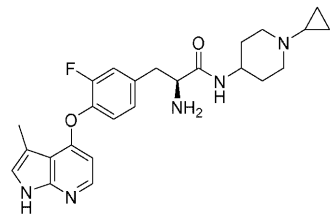
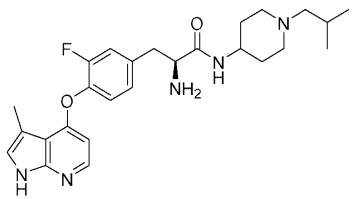
実施例２～３９

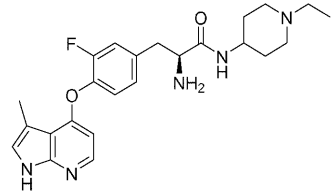
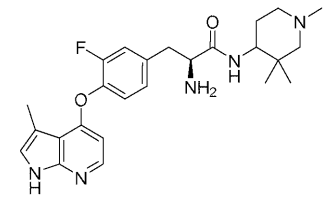
工程Ｆにおいて、以下の表における指定の中間体１Ｅ及びアミン出発物質に置き換えることにより、同じ合成シーケンスに従って、実施例１と同様の方法で以下の実施例を調製した。

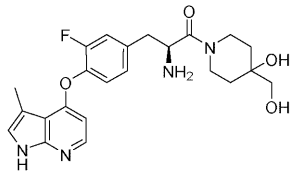
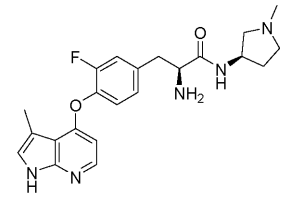
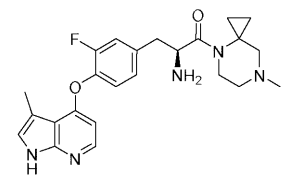
【０１９０】

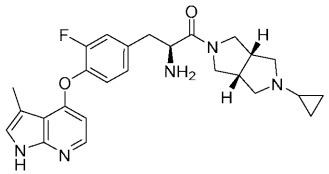
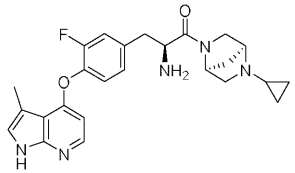
【表１４】

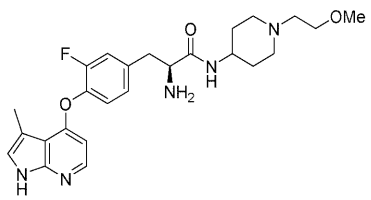
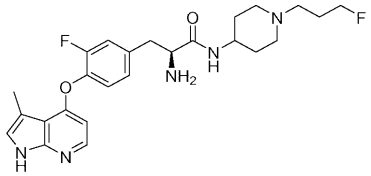
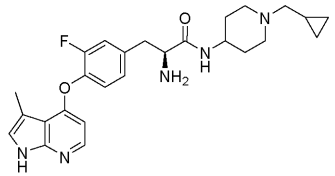
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
2	 (2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	1E-a / 1-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.39-2.37 (m, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.82 分, m/z 482.4 $[M+H]^+$ (方法 1)
3	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	1E-a / 1-(オキセタン-3-イル)-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.16 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 2.87 (dd, J=6.0, 13.3 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 2H).	Rt = 3.09 分, m/z 468.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
4	 (S)-2-アミノ-N-(1,4-ジメチルピペリジン-4-	1E-a / 1,4-ジメチルピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 1H), 3.56 (t J=6.95 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.81-2.74	Rt = 2.13 分, m/z 440.3 $[M+H]^+$ (方法 6)

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド		(m, 1H), 2.38-2.36 (m, 4H), 2.16-2.14 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 3H).	
5	 (S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド	1E-a / 1-シクロ-プロピルピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.44 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.67 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (dd, J=1.31, 8.27 Hz, 1H), 6.15 (d, J=5.45 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.38 (t, J=6.78 Hz, 1H), 2.87 (q, J=5.69, 13.25 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.38 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.35-1.16 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 2H).	Rt = 2.16 分, m/z 452.2 $[M+H]^+$ (方法 1)
6	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	1E-a / 1-イソブチルピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, J=5.45 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.74 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.15-7-12 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.32 Hz, 1H), 6.16 (d, J=5.47 Hz, 1H), 2.93-2.64 (m, 5H), 2.38 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.52 Hz, 6H).	Rt = 2.19 分, m/z 468.5 $[M+H]^+$ (方法 6)

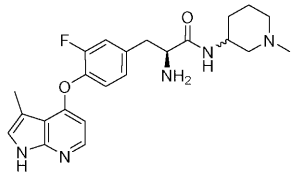
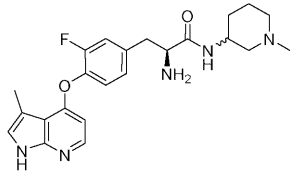
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
7	 (S)-2-アミノ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド	1E-a / 1-エチル-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 3.38 (t, J=6.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=6.0, 13.2 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H).	Rt = 2.46 分, m/z 440.3 $[M+H]^+$ (方法 4)
8	 (2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	1E-a / 1,3,3-トリメチル-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.24 (br s, 0.3H, formate signal), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.92 (dd, J=5.7, 13.4 Hz, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.52-1.34 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).	Rt = 1.77 分, m/z 454.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

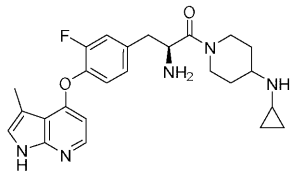
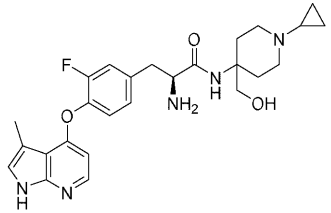
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
9	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	1E-a / 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オル	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d J=5.48 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.15 (d J=5.47 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (d J=12.32 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.69(d J=12.28, 1H), 3.17 (d J=5.58 Hz) 及び 3.13 (d J=5.61 Hz) (共に 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.38 (s,3H), 1.62 (s, 2H), 1.58-0.98 (m, 2H).	Rt = 1.99 分, m/z 443.3 [M+H]$^+$ (方法 1)
10	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)プロパンアミド	1E-a / (R)-1-メチル-ピロリジン-3-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.43 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.82 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=0.87 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.33 Hz, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.39 (s) 及び 2.38 (s) (共に 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H).	Rt = 2.08 分, m/z 412.3 [M+H]$^+$ (方法 6)
11		1E-a / 7-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.83-	Rt = 1.86 分, m/z 438.0 [M+H]$^+$ (方法 1)

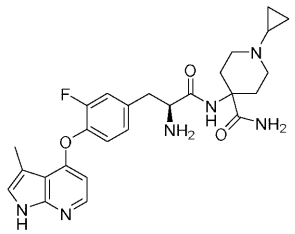
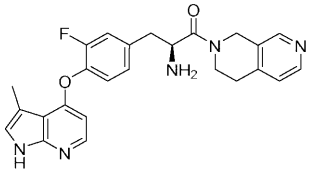
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(7-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパン-1-オン		2.67 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.33-1.31 (m, 1H), 0.98 (s, 1H), 0.51-0.50 (m, 3H).	
12	 (S)-2-アミノ-1-((3aR,6aS)-5-シクロプロピルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / (3aR,6aS)-2-シクロプロピルオクタヒドロピロロ-[3,4-c]ピロール	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.38 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.72-1.72 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 0.39-0.22 (m, 4H).	Rt = 1.84 分, m/z 464.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
13	 (S)-2-アミノ-1-((1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / (1S,4S)-2-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.21-3.03 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23-1.89 (m, 1H), 1.72-1.30 (m, 3H), 0.39-0.19 (m, 4H).	Rt = 1.81 分, m/z 450.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

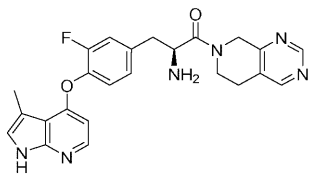
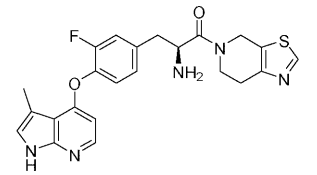
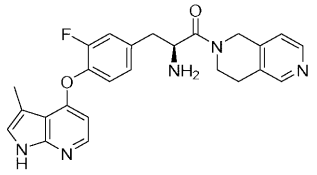
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
14	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド ee% (n.d.)	1E-a / 1-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.99 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.66 (d J=7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.17 (dd J=5.4, 0.9 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.41 (t J=5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.44 (t J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (d J=1.1 Hz, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H) 1.42-1.24 (m, 2H).	Rt = 1.84 分, m/z 470.5 [M+H]$^+$ (方法 8)
15	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	1E-a / 1-(3-フルオロプロピル))-ピペリジン-4-イル アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ11.38 (s, 1H), 7.96 (d J=5.4 Hz, 1H), 7.64 (d J=7.7 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d J=8.6Hz, 1H), 6.14 (d J=5.4 Hz, 1H), 4.44 (dt J=50.8, 6.0 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.36 (t J=6.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (t J=7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 6H) 1.41-1.22 (m, 2H).	Rt = 1.84 分, m/z 472.4 [M+H]$^+$ (方法 8)
16		1E-a / 1-(シクロプロピルメチル)-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36-11.35 (m, 1H), 7.93 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.11 (dd, J=0.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34	Rt = 1.95 分, m/z 466.3 [M+H]$^+$ (方法 1)

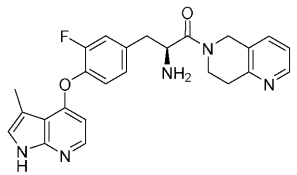
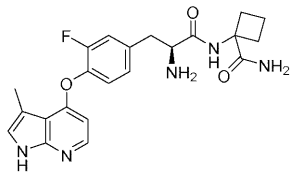
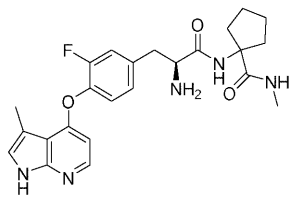
10 20 30 40 50

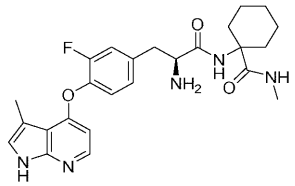
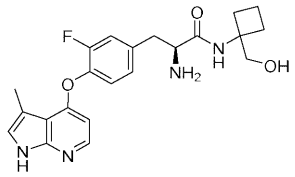
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-アミノ-N-(1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド		(t, J=6.7 Hz, 1H), 2.85-2.62 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.02-0.03 (2H, m).	
17	 (2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)プロパンアミド (ジアステレオマー 1)	1E-a / rac 1-メチルピペリジン-3-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.47 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (dd, J=7.2, 13.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.39 (m, 6H), 2.11 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).	Rt = 1.70 分, m/z 426.4 $[M+H]^+$ (方法 8)
18	 (2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)プロパンアミド	1E-a / rac 1-メチルピペリジン-3-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.19 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=5.8, 13.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=7.5, 13.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H),	Rt = 1.85 分, m/z 426.4 $[M+H]^+$ (方法 8)

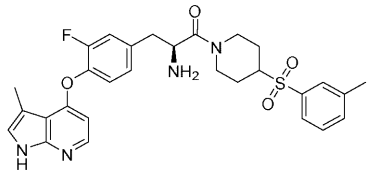
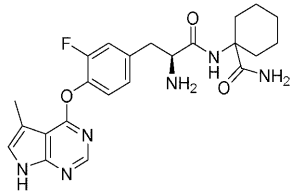
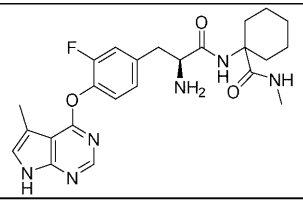
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	(ジアステレオマー 2)		1.60 - 1.39 (m, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 1H).	
19	 (S)-2-アミノ-1-(4-(シクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 中間体 19C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.16 (dd, J=5.5, 11.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=13.0, 23.3 Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 1H), 0.38-0.32 (m, 2H), 0.20-0.14 (m, 2H).	Rt = 1.85 分, m/z 452.4 $[M+H]^+$ (方法 1)
20	 (S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド	1E-a / 中間体 20D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.93 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 5H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.13-0.09 (m, 2H), 0.01-0.03 (m, 2H).	Rt = 1.80 分, m/z 482.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

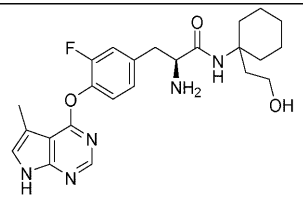
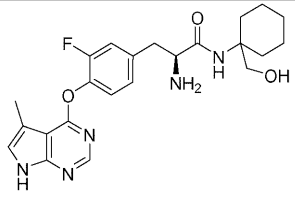
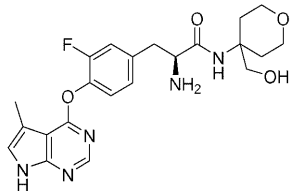
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
21	 (S)-4-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド	1E-a / 中間体 21D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.2 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.73 (d, 13.1, 5.6 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 3H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.85-1.46 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.14-0.08 (m, 2H), 0.03 (m, 2H)	Rt = 3.22 分, m/z 495.4 $[M+H]^+$ (方法 5)
22	 (S)-2-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン－2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.42 (s) 及び 8.30 (s) (共に 1H), 7.93 (t, J=5.67 Hz, 1H), 7.33 (d, J=11.87Hz 及び 7.28 (d J=11.87 Hz,) (共に 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.08 (d, J=5.43 Hz) 及び 6.02 (d, J=5.33 Hz) (共に 1H), 4.84-4.51 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.92-3.48 (m, 2H), 2.97-2.58 (m, 4H), 2.38 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H). 1.80 (s, 2H) (1 H 見えない/溶媒により被覆された.)	Rt = 1.86 分, m/z 446.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

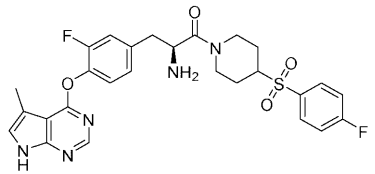
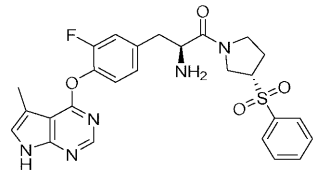
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
23	 (S)-2-アミノ-1-(5,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(6H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]-ピリミジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s) 及び 11.37(s) (共に 1H), 8.96 (d, J=5.88Hz, 1H), 8.59 (d, J=10.37 Hz ,1H 7.97-7.90 (m, 1H), 7.40-6.99 (m, 4H), 6.09 (d, J=5.37 Hz) 及び 6.00 (d, J=5.37 Hz) (共に 1H), 4.77-4.42 (m, 2H), 4.13 - 4.0 (m, 1H), 3.99-3.45 (m, 2H), 2.97-2.56 (m, 4H), 2.39 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 1.81 (s, 2H)	Rt = 3.02 分, m/z 447.4 $[M+H]^+$ (方法 5)
24	 (S)-2-アミノ-1-(6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]-ピリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38, s, 1H), 8.96 (s), 8.95 (s) (共に 1H), 7.96 (t, J=5.61 Hz, 1H), 7.38-7.02(m, 4H), 6.11 (d, J=5.36 Hz) 及び 6.06 (d, J=5.38 Hz) (共に 1H), 4.89-4.63 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 2H), 2.97-2.62 (m, 4H), 2.38 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 2.07 (s, 2H)	Rt = 2.82 分, m/z 452.0 $[M+H]^+$ (方法 5)
25	 (S)-2-アミノ-1-(3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン－2(1H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ11.40 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 7.94 (t J=6.3Hz, 1H), 7.38-7.06 (m, 5H), 6.09 (d J=5.3 Hz 及び 6.02 (d J=5.5 Hz) (共に 1H), 4.80-4.56 (m,2H) 4.06 (t J=6.9 Hz, 1H), 3.90-3.56 (m, 2H), 2.94-2.60 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.86 (br s, 2H)	Rt = 1.85 分, m/z 446.4 $[M+H]^+$ (方法 8)

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
26	 (S)-2-アミノ-1-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン－6(5H)-イル)-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパン-1-オン	1E-a / 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ・11.39 (s, 1H),8.40-8.36 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.64 (d J=7.5 Hz) 及び 7.54 (d J=7.5 Hz) (共に 1H), 7.39-7.06 (m, 5H), 6.16 (d J=5.5Hz) 及び 6.12 (d J=5.2 Hz) (共に 1H), 4.80-4.56 (m, 2H), 4.12-4.04 (m1H), 3.96-3.64 (m, 2H) 3.04-2.68 (m, 4H), 2.38 (s , 3H), 2.20-1.80 (brs, 2H)	Rt = 1.95 分, m/z 446.2 [M+H]$^+$ (方法 8)
27	 (S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド	1E-a / 1-アミノシクロ-ブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d J=5.46 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.18 (d J=5.45 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.79 (dd J=7.56, 13.40 Hz, 1H), 2.39-2.37 (m, 4H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).	Rt = 2.27 分, m/z 426.3 [M+H]$^+$ (方法 6)
28	 (S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-メチルシクロペンタン-1-カルボキサミド	1E-a / 1-アミノ-N-メチルシクロペンタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.39 (q, J=4.45 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.54 (t J=6.95 Hz, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.90 (dd J=6.35, 13.38 Hz, 1H), 2.76 (dd J=7.19, 13.46 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.53 Hz, 2H), 2.38 (d J=1.02 Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H),	Rt = 0.85 分, m/z 454.3 [M+H]$^+$ (方法 6)

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
			1.95-1.74 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 4H).	
29	 Exact Mass: 467.23 (S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド)-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド	1E-a / 1-アミノ-N-メチルシクロ-ヘキサン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.45 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.38 Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.50 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.12 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.66, 13.52 Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.54 (d, J=4.59 Hz, 3H), 2.38 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 2.07 -1.83 (m, m, 3H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.30 (d, J=12.30 Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H).	Rt = 2.46 分, m/z 468.2 [M+H]$^+$ (方法 1)
30	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)プロパンアミド	1E-a / (1-アミノシクロブチル)-メタノール	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d J=5.45 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.18 (d J=5.46 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 5H), 2.94 (dd, J=5.52, 13.42 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.39 (s) 及び 2.37 (s) (共に 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H).	Rt = 2.32 分, m/z 413.3 [M+H]$^+$ (方法 6)

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
31	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-(m-トリスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	1E-a / 中間体 31C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ (1032850) 11.38 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.52-4.42 (br m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 6H),1.90-1.70 (m, 4H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.40-1.04 (m, 2H).	Rt = 3.05 分, m/z 551.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
32	 (S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキシアミド	1E-b / 1-アミノ-シクロヘキサン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91-11.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.3, 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.53 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.9, 13.6 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.36-1.20 (m, 3H).	Rt = 2.90 分, m/z 477.1 $[M+Na]^+$ (方法 1)
33		1E-b / 1-アミノ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (dd, J=1.1, 8.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.2, 8.2 Hz, 1H), 2.99	Rt = 2.93 分, m/z 469.4 $[M+H]^+$ (方法 1)

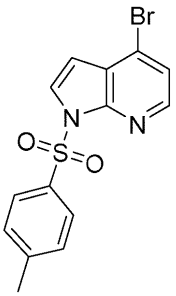
実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	(S)-1-(2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-プロパンアミド)-N-メチルシクロヘキサンカルボキシアミド		(dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.42-2.41 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.66-1.13 (m, 9H).	
34	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキシル)プロパンアミド	1E-b / 2-(1-アミノシクロヘキシル)-エタン -1-オル	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.2, 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.7, 13.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 8H).	Rt = 3.13 分, m/z 478.0 $[M+Na]^+$ (方法 1)
35	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)プロパンアミド	1E-b / (1-アミノシクロヘキシル)-メタノール	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.98 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 8H).	Rt = 2.95 分, m/z 442.0 $[M+H]^+$ (方法 4)
36		1E-b / (4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 5H), 2.97 (dd,	Rt = 2.68 分, m/z 444.0 $[M+H]^+$ (方法 4)

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド		J=4.9, 13.4 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).	
37	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	1E-b / 4-((4-フルオロフェニル)-スルホニル)-ピペリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H).	Rt = 3.20 分, m/z 556.2 [M+H]$^+$ (方法 1)
38	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-((S)-3-(フェニルスルホニル)ピロリジン－1-イル)プロパン-1-オン	1E-b / (S)-3-(フェニルスルホニル)ピロリジン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.15-8.15 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 3H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.74 (s, 2H).	Rt = 3.04 分, m/z 524.2 [M+H]$^+$ (方法 1)

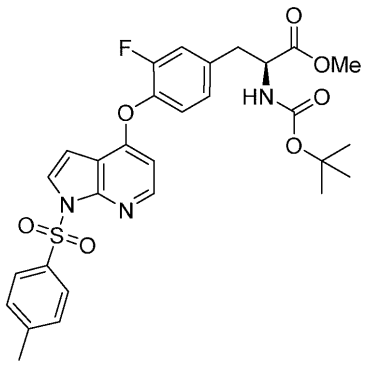
【０１９１】

実施例	構造 / 名称	中間体 1E / アミン	1H NMR	LC-MS
39	 (S)-2-アミノ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-(3-フルオロ-4-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロパンアミド	1E-b / 1-シクロプロピル-ピペリジン-4-アミン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.69 (dd, J=7.7, 13.3 Hz, 1H), 2.42 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H), 0.29-0.23 (m, 2H).	Rt = 2.16 分, m/z 453.2 $[M+H]^+$ (方法 1)

実施例４０
工程Ａ
【化３０】

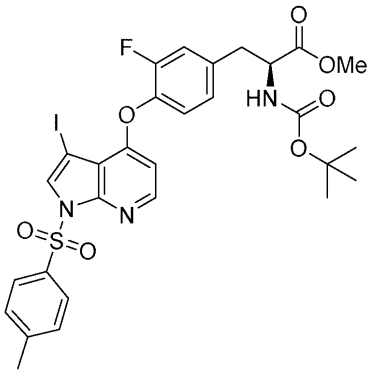


４－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（中間体４０Ａ）
４－ブロモ－７－アザインドール（５．０ｇ、２８．９０mmol）をDMF（４０mL）に溶解させ、そして、溶液を窒素流下RTで撹拌した。水素化ナトリウム（鉱油に対して６０％、１．５０ｇ、３７．５８mmol）を少しずつ添加し、そして、反応物を３０分間攪拌した。DMF（１０mL）中の４－トルエンスルホニルクロリド（５．７７ｇ、３０．３７mmol）の溶液を１０分間かけて滴下し、次いで、反応物を更に２時間撹拌した。反応混合物を慎重に冷水（１００mL）に注ぎ、そして、３０分間撹拌した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、そして、真空中で乾燥させて、化合物（９．１２ｇ）を与えた。
LCMS（方法７）：Rt＝１．５９分、m/z 351.1/353.1 $[M+H]^+$
【０１９２】
工程Ｂ
【化３１】



メチル（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパノアート（中間体４０Ｂ）
トルエン（１０mL）中の中間体1B-a（０．４７ｇ、１．４９mmol）、中間体４０Ａ（０．５ｇ、１．４２mmol）、$Pd_2(dba)_3$（０．０６５ｇ、０．０７１mmol）、XPhos（０．０６８ｇ、０．１４２mmol）、炭酸カリウム（０．５９ｇ、４．２７mmol）の溶液を９５℃で２４時間撹拌した。反応混合物をCelite（登録商標）で濾過した。酢酸エチル（５０mL）で希釈した溶液を水（５０mL）で洗浄した。生成物を酢酸エチル（２×５０mL）に抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。残渣を、イソヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出した25g Siカートリッジによるクロマトグラフィーに供して、中間体４０Ｂ（０．２７３ｇ）を与えた。
LCMS（方法９）：Rt＝１．７０分、m/z 584.3 $[M+H]^+$
【０１９３】
工程Ｃ

【化３２】



メチル（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパノアート（中間体４０Ｃ）

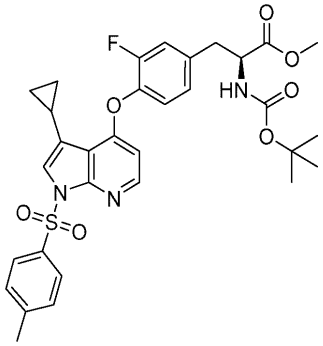
NIS（０．１１ｇ、０．４９mmol）をMeCN（１０mL）中の中間体４０Ｂ（０．２７３ｇ、０．４７mmol）の氷冷溶液に少しずつ添加し、そして、得られた混合物をRTまで加温し、そして、３時間撹拌し、続いて、５０℃で２時間撹拌し、次いで、NISの別の部分（０．３３ｇ、１．４７mmol）を添加した後、反応混合物を８０℃で更に２日間撹拌した。メタ亜硫酸ナトリウム水溶液（１M）の添加により反応物をクエンチし、そして、得られた混合物を酢酸エチル（×３）で抽出した。酢酸エチル層を分離し、合わせ、乾燥（Na_2SO_4）させ、そして、減圧下で蒸発させた。残渣を、イソヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出した10g Siカートリッジによるクロマトグラフィーに供して、所望の生成物（０．１６ｇ）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．６８分、m/z 710.2 $[M+H]^+$

【０１９４】

工程Ｄ

【化３３】



メチル（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（（３－シクロプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）プロパノアート（中間体４０Ｄ）

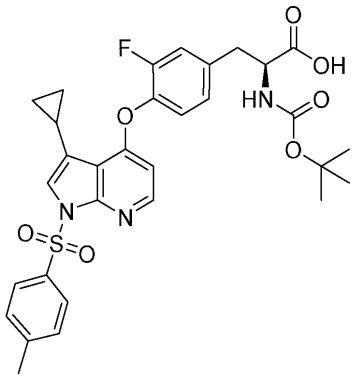
DMF（５mL）中の中間体４０Ｃ（０．５０ｇ、０．７１mmol）、シクロプロピルボロン酸（０．１５ｇ、１．７６mmol）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（０．０２９ｇ、０．０３５mmol）、及び炭酸カリウム（０．２９ｇ、２．１１mmol）の混合物を、アルゴンのブランケット下で５分間超音波処理した。混合物を１００℃で５時間加熱し、次いで、RTに冷却した後、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして、有機相を乾燥（Na_2SO_4）させ、そして、蒸発させた。粗生成物を、イソヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出した40g Siカートリッジによるクロマトグラフィーに供して、所望の生成（０．１７ｇ）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．６８分、m/z 624.3 $[M+H]^+$

【０１９５】

工程Ｅ

【化３４】



（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（（３－シクロプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）プロパン酸（中間体４０Ｅ）

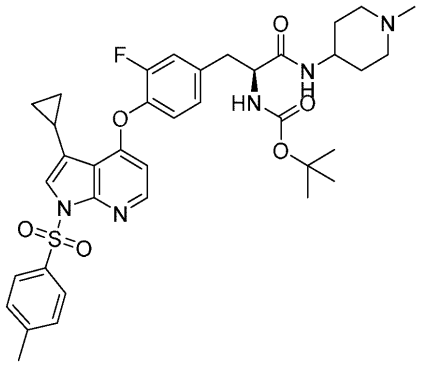
メタノール（１．７mL）、水（１．７mL）、及びTHF（１mL）の混合物に中間体４０Ｄ（０．２１ｇ、０．３４mmol）を溶解させた。水酸化リチウム水和物（０．０１４ｇ、０．３４mmol）を添加し、そして、反応混合物をRTで５時間撹拌した。溶媒を還元し、そして、生成物を酢酸エチル（×２）に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させて、標題化合物（０．１５ｇ）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．６１分、m/z 610.1 $[M+H]^+$

【０１９６】

工程Ｆ

【化３５】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（４－（（３－シクロプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（中間体４０Ｆ）

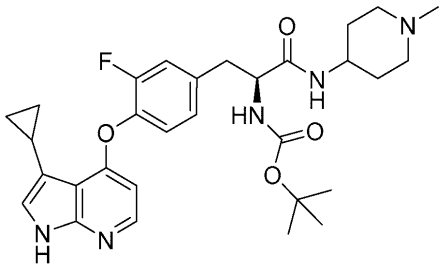
実施例１の工程Ｆで使用したのと同様の手順を用いて、中間体４０Ｅ及び１－メチルピペリジン－４－アミンから中間体４０Ｆを調製した。

LCMS（方法９）：Rt＝１．１９分、m/z 706.3 $[M+H]^+$

【０１９７】

工程Ｇ

【化３６】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（４－（（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（中間体４０Ｇ）

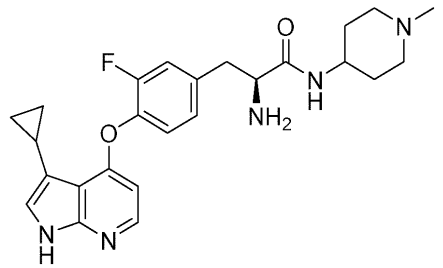
メタノール（０．７mL）、水（０．７mL）、及びTHF（０．４mL）の混合物中の中間体４０Ｆ（１１３mg、０．１６mmol）の溶液に水酸化リチウム一水和物（２０mg、０．４８mmol）を添加し、そして、得られた混合物をRTで１８時間、次いで、６０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして、残渣を水で希釈し、そして、酢酸エチル（×３）で抽出した。酢酸エチル層を分離し、合わせ、乾燥（Na_2SO_4）させ、そして、減圧下で蒸発させて、所望の生成物（７１mg）を与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

LCMS（方法９）：Rt＝１．０４分、m/z 552.3 $[M+H]^+$

【０１９８】

工程Ｈ

【化３７】



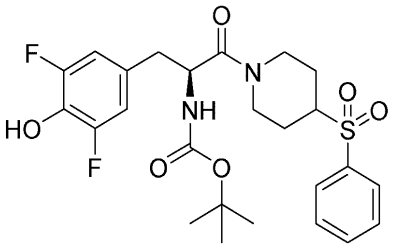
（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド（実施例４０）

中間体４０Ｇ（７１mg、０．１３mmol）をDCM（１．０mL）とTFA（０．２mL）との混合物に溶解させ、そして、反応物をRTで１時間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、そして、メタノールで溶出した5g SCX-2カートリッジに通し、次いで、３．５M メタノール性アンモニアに通した。アンモニア溶液を蒸発させて残渣を与え、これをXbridge Phenylカラム（１９×１５０mm、粒径１０μm）を用い、そして、４０～６０％ MeOH／H_2O（１０mM NH_4CO_3）で溶出したMDAPによって精製して、所望の化合物（１３mg）を与えた。

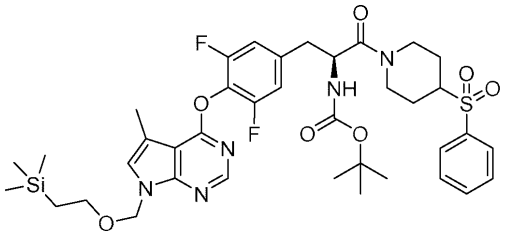
LCMS（方法２）：Rt＝１．９１分、m/z 452.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.37 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=5.9, 13.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 0.78 (ddd, J=3.9, 6.0, 8.3 Hz, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H).

ee=３６％
【０１９９】
実施例４１
工程Ａ
【化３８】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニルスルホニル）－ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４１Ａ）
４－（フェニルスルホニル）ピペリジンヒドロクロリド（１．０ｇ、３．８mmol）、（Ｓ）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）プロパン酸（１．１ｇ、３．５mmol）、DIPEA（１．８mL、１０．４mmol）、DCM（１６mL）、及びDMF（４mL）の混合物をHATU（１．５９ｇ、４．２mmol）で処理した。混合物を１時間撹拌し、次いで、得られた溶液を１８時間放置した。混合物をジクロロメタン（３０mL）で希釈し、そして、飽和炭酸水素ナトリウム（水溶液）（２０mL）で洗浄し、次いで、飽和ブライン（２×２０mL）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、真空中で濃縮し、そして、酢酸エチル中の０～２０％ DCMで溶出したSiカートリッジによるクロマトグラフィーによって精製して、中間体４１Ａ（７８０mg）を与えた。
LCMS（方法３）：Rt＝１．２５分。m/z 525.3 $[M+H]^+$
【０２００】
工程Ｂ
【化３９】



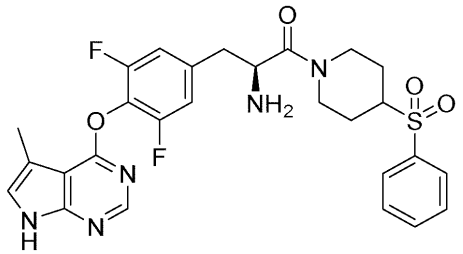
tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３，５－ジフルオロ－４－（（５－メチル－７－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニルスルホニル）－ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４１Ｂ）
DMSO（６mL）中の中間体４１Ａ（３１５mg、０．６０mmol）、中間体1C-b（２６８mg、０．９mmol）、及び炭酸カリウム（２４９mg、１．８０mmol）の混合物を撹拌し、そして、１１０℃で２時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル（３０mL）で希釈し、そして、水（２０mL）及び飽和ブライン（５mL）の混合物で洗浄した。水相を酢酸エチル（１０mL）で洗浄した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、そして、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル中の０～５０％ DCMで溶出した5g Siカートリッジによるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（３２０mg）を得た。

LCMS（方法９）：Rt＝１．８１分、m/z 786.4 $[M+H]^+$

【０２０１】

工程Ｃ

【化４０】



（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，５－ジフルオロ－４－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（フェニルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン（実施例４１）。

実施例１の工程Ｇに従って中間体４１Ｂから実施例４１を調製した。

LCMS（方法１）３．１３分、m/z 556.2 $[M+H]^+$

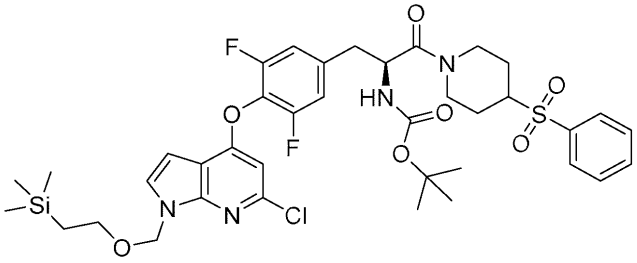
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.22 (apparent d J=10.9 Hz, 1H), 7.85 (d J=7.7 Hz, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d J=9.0 Hz, 2H), 4.48 (d J=12.5 Hz, 2H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m,1H), 2.70-2.50 (m), 2.43 (s) and 2.42 (s) (together 3H), 1.91-1.63 (m, 3H), 01.63-1.18 (m, 2H).

【０２０２】

実施例４２

工程Ａ

【化４１】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（４－（（６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニル－スルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４２Ａ）

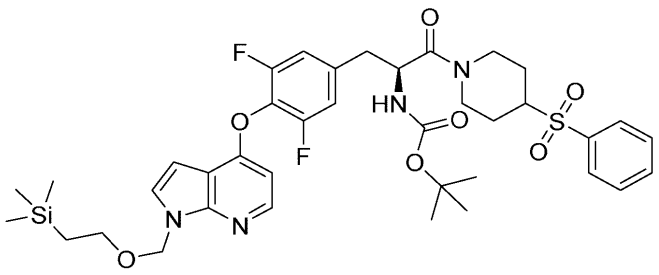
DMSO（５mL）中の中間体1C-c（０．２７ｇ、０．８１３mmol）、中間体４１Ａ（０．６４ｇ、１．２２mmol）、及び炭酸カリウム（０．３４ｇ、１．５６mmol）の溶液を１２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（３×３０mL）と水（２０mL）と間で分配した。有機層をブライン（２０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして、真空中で蒸発させた。残渣を、イソヘキサン中の０～７０％ 酢酸エチルで溶出したSiカートリッジによるクロマトグラフィーに供して、中間体４２Ａ（４６０mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．８０分、m/z 805.4/807.4 $[M+H]^+$

【０２０３】

工程Ｂ

【化４２】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３，５－ジフルオロ－４－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４２Ｂ）

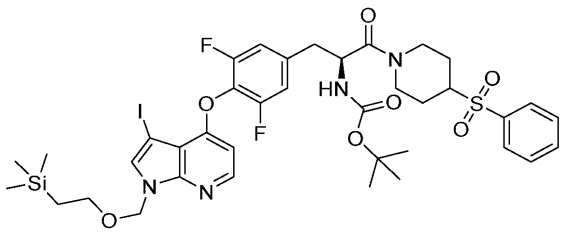
ＩＭＳ（２０ｍＬ）中の中間体４２Ａ（４６０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びトリメチルアミン（０．０９６ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、水素ガスのブランケット下、１０％ パラジウム炭素（５０ｍｇ）でRTにおいて撹拌した。４日後、１０％ パラジウム炭素（５０ｍｇ）の第２のアリコートを添加した。撹拌を合計１０日間継続し、次いで、混合物をCelite（登録商標）で濾過し、そして、溶媒を蒸発させて粗生成物を与えた。これを、DCM中の０～５０％ 酢酸エチルで溶出した5g シリカカートリッジを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって更に精製して、所望の生成物（４１０ｍｇ）を与えた。

ＬＣＭＳ（方法９）：Ｒｔ＝１．６７分、m/z 771.4 $[M+H]^+$

【０２０４】

工程Ｃ

【化４３】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３，５－ジフルオロ－４－（（３－ヨード－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニルスルホニル）－ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４２Ｃ）

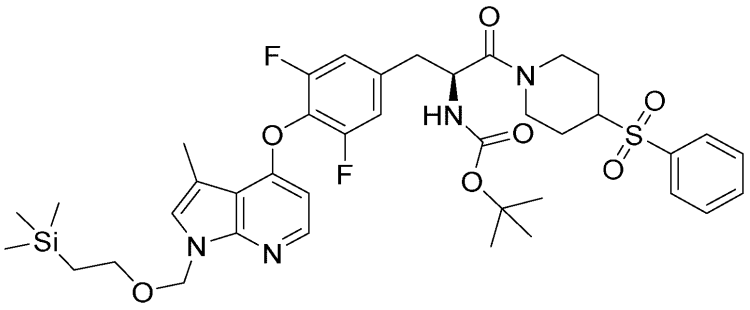
０℃でMeCN（１０ｍＬ）中の中間体４２Ｂ（０．４０５ｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）の溶液にNIS（０．１３ｇ、０．５７８ｍｍｏｌ）を添加し、そして、得られた混合物を１６時間RTで撹拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を添加することによって反応物をクエンチし、そして、３０分間撹拌した。得られた混合物をDCM（×２）で抽出した。DCM層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、合わせ、乾燥（Na_2SO_4）させ、そして、減圧下で蒸発させて、中間体４２Ｃ（０．３９ｇ）を与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

ＬＣＭＳ（方法９）：Ｒｔ＝１．７５分、m/z 897.3 $[M+H]^+$

【０２０５】

工程Ｄ

【化４４】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３，５－ジフルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－オキソ－１－（４－（フェニルスルホニル）－ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバマート（中間体４２Ｄ）

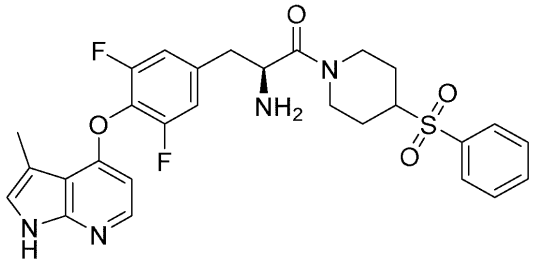
中間体４２Ｃ（０．３９ｇ、０．４３５mmol）、三塩基性リン酸カリウム（０．２７７ｇ、１．３０mmol）、及びSPhosPdG2（０．０４７ｇ、０．０６５２mmol）をTHF（９mL）に溶解させ、そして、窒素で５分間パージし、次いで、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（０．３７mL、１．３０mmol）及び水（３mL）を添加し、そして、混合物を更に２分間パージした後、８０℃のマイクロ波反応器内で１時間加熱した。冷混合物を水（２０mL）と酢酸エチル（２×４０mL）との間で分配した。合わせた有機相を水（２×２０mL）、HCl（０．５M）（２×２０mL）、ブライン（２×２０mL）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。残渣を、イソヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出したSiカートリッジによるクロマトグラフィーに供して、標題化合物（２００mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．７５分、m/z 785.4 $[M+H]^+$

【０２０６】

工程Ｅ

【化４５】



（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，５－ジフルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（４－（フェニルスルホニル）ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン（実施例４２）

中間体４２Ｄ（０．２ｇ、０．２５５mmol）をDCM（１０mL）とTFA（１０mL）との混合物に溶解させ、そして、反応混合物をRTで１時間撹拌した。混合物をDCM、メタノール、次いで2M メタノール性アンモニアで溶出した20g SCX-2カートリッジに通した。１８時間静置した後、アンモニア溶液を蒸発させて、明黄色の残渣（１７０mg）を与えた。粗物質をXbridge Phenylカラム（１９×１５０mm、粒径１０μm）を用い、そして、２０～８０％ MeOH／H_2O（１０mM NH_4CO_3）で溶出したMDAPによって精製して、標題化合物を与えた。

LCMS（方法２）：Rt＝２．７１分、m/z 555.3$[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.21 (d J= 9.13 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.67-3

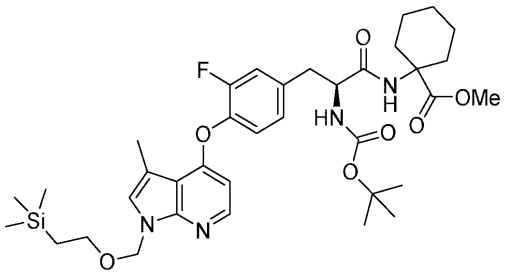
.48 (m, 1H),3.08-2.87 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.44 (s) and 2.42 (s) (together 3H), 1.93-1.64 (m, 4H), 1.42-1.15 (m, 2H).

【０２０７】

実施例４３

工程Ａ

【化４６】



メチル（Ｓ）－１－（２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－プロパンアミド）シクロヘキサン－１－カルボキシラート（中間体４３Ａ）

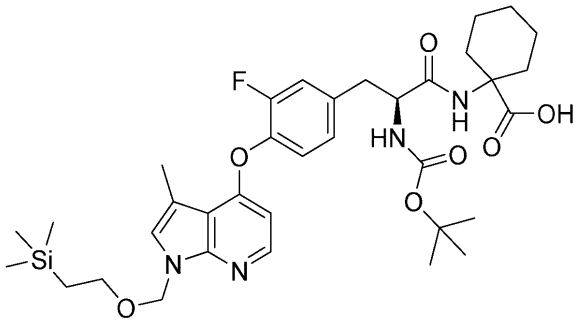
中間体1E-a（１００mg、０．１８mmol）、メチル１－アミノシクロヘキサン－１－カルボキシラート（３１mg、０．２０mmol）、及びCOMU（９２mg、０．２１mmol）をDCM（３．０mL）に溶解させ、そして、DIPEA（０．０６８mL、０．３９mmol）を添加した。反応物をRTで１．５時間撹拌した。更なる量のメチル１－アミノシクロヘキサン－１－カルボキシラート（７mg、０．０４５mmol）、COMU（１９mg、０．０４５mmol）、及びDIPEA（０．０１７mL、０．０９８mmol）を添加し、そして、得られた混合物を更に３０分間撹拌した。水を添加し、そして、DCM層を分離した。水性をDCM（×２）で更に抽出し、そして、合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。シクロヘキサン中の０～６０％ 酢酸エチルで溶出したSiカートリッジによるクロマトグラフィーによって生成物を精製して、中間４３Ａ（７９mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．８２分、m/z 699.3 $[M+H]^+$

【０２０８】

工程Ｂ

【化４７】



（Ｓ）－１－（２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－プロパンアミド）シクロヘキサン－１－カルボン酸（中間体４３Ｂ）

中間体４３Ａ（７９mg、０．１１mmol）をメタノール（０．６mL）、水（０．６mL）、及びTHF（０．３mL）の混合物に溶解させた。水酸化リチウム水和物（１４mg、０．３４mmol）を添加し、そして、反応混合物をRTで２時間撹拌した。更なる量の水酸化リチウム

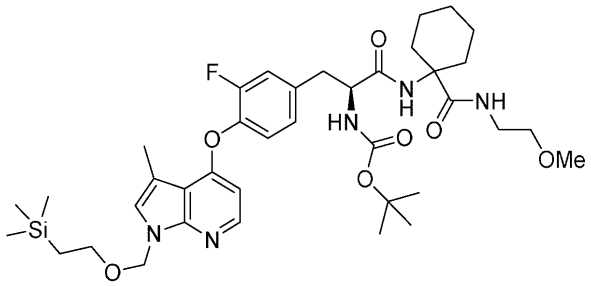
水和物（１４mg、０．３４mmol）を添加し、そして、反応混合物をRTで１８時間撹拌した。更なる量の水酸化リチウム水和物（１４mg、０．３４mmol）を添加し、そして、反応混合物をRTで１８時間撹拌した。溶媒を還元し、そして、生成物を酢酸エチル（×２）に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させて、所望の生成物（６８mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．７３分、m/z 685.4 $[M+H]^+$

【０２０９】

工程Ｃ

【化４８】



（tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（（１－（（２－メトキシエチル）カルバモイル）－シクロヘキシル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（中間体４３Ｃ）

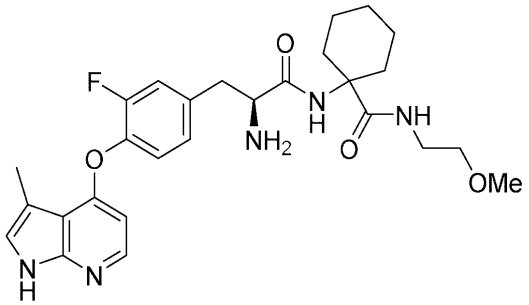
中間体４３Ｂ（６８mg、０．０９９mmol）、２－メトキシエチルアミン（８．２mg、０．１１mmol）、及びCOMU（５１mg、０．１２mmol）をDCM（１．７mL）に溶解させ、そして、DIPEA（０．０３８mL、０．２２mmol）を添加した。反応物をRTで３．５時間撹拌した。更なる量の２－メトキシエチルアミン（８．２mg、０．１１mmol）、COMU（５１mg、０．１２mmol）、及びDIPEA（０．０３８mL、０．２２mmol）を添加し、そして、得られた混合物を更に２時間撹拌した。水を添加し、そして、DCM層を分離した。水性をDCM（×２）で更に抽出し、そして、合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。シクロヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出したSiカートリッジによるクロマトグラフィーによって生成物を精製して、中間体４３Ｃ（２８mg）を与えた。

LCMS（方法９）：Rt＝１．７２分、m/z 742.4 $[M+H]^+$

【０２１０】

工程Ｄ

【化４９】



（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－（２－メトキシエチル）シクロヘキサンカルボキサミド（実施例４３）

実施例１の工程Ｇで使用した方法と類似の方法を用いて、中間体４３Ｃから実施例４３を調製した。

LCMS：Rt＝２．５９分、m/z 512.3 $[M+H]^+$（方法１）

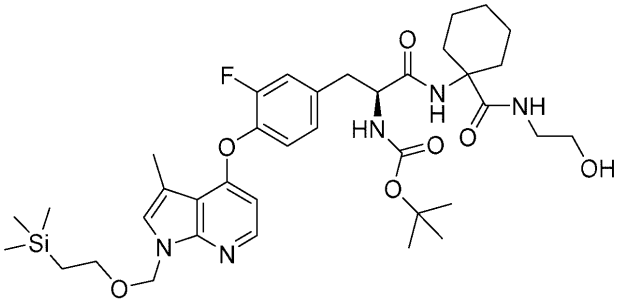
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1.9, 12.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=5.7, 7.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.96 (dd, J=5.6, 13.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 3H), 1.33 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).

【０２１１】

実施例４４

工程Ａ

【化５０】



tert－ブチル（Ｓ）－（３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－（（１－（（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル）－シクロヘキシル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバマート（中間体４４Ａ）

中間体４３Ｂ（１３８mg、０．２０mmol）をDMF（１．０mL）に溶解させ、そして、氷浴中で冷却した。TBTU（１２９mg、０．４０mmol）、HOBt（５４mg、０．４０mmol）、及びDIPEA（０．１１mL、０．６０mmol）を添加し、そして、得られた混合物を１０分間撹拌した。エタノールアミン（０．０１５mL、０．２４mmol）を添加し、そして、混合物を室温まで加温し、そして、５時間撹拌した。水及び酢酸エチルを添加し、そして、有機層を分離した。水性を酢酸エチル（×２）で更に抽出し、そして、合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、そして、蒸発させた。シクロヘキサン中の０～１００％ 酢酸エチルで溶出した25g Siカートリッジによるクロマトグラフィーによって生成物を精製して、中間４４Ａ（６８mg）を与えた。

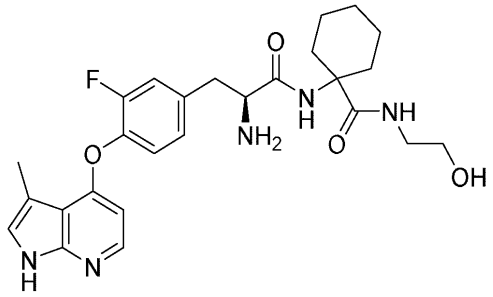
LCMS（U1152340）：Rt＝１．６３分、m/z 728.4 $[M+H]^+$

ee%＝７３％

【０２１２】

工程Ｂ

【化５１】



（Ｓ）－１－（２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパンアミド）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）シクロヘキサンカルボキサミド（実施例４４）

実施例１の工程Ｇに概説した条件を用いて、中間体４４Ａから実施例４４を調製した。
LCMS（方法１）：Rt＝２．４７分、m/z 498.3 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.18 - 6.16 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.54 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 2.95 (dd, J=5.8, 13.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.15 (dd, J=9.2, 9.2 Hz, 2H).

【０２１３】

実施例４５～４７の調製

工程Ｆにおいて、以下の表における指定の中間アミン出発物質に置き換え、そして、DIPEA ５当量を使用することによって、同じ合成シーケンスに従って、実施例１と同様の方法で以下の実施例を調製した。

【０２１４】

【表１５】

実施例	構造 / 名称	アミン	1H NMR	LC-MS
45	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド ee% (n.d.)	ジメチルアミン塩酸塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.9, 11.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.14 (dd, J=0.8, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82-2.81 (m, 4H), 2.63 (dd, J=7.8, 13.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.73 (s, 2H).	Rt = 2.11 分, m/z 357.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
46	 (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-N-メチルプロパンアミド ee% (n.d.)	メチルアミン塩酸塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.17 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=8.3, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 2.01 分, m/z 343.3 $[M+H]^+$ (方法 1)
47		塩化アンモニウム	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=5.1, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=8.3, 13.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H).	Rt = 1.90 分, m/z 329.3 $[M+H]^+$ (方法 1)

【０２１５】

実施例	構造 / 名称	アミン	1H NMR	LC-MS
	(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキシ)-フェニル)プロパンアミド ee% (n.d.)			

実施例８ａ及び８ｂの調製

実施例８の化合物（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミドを、以下の表に与える条件を用いて分解して、２つの分離された単一ジアステレオ異性体を与えた：

（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロペンアミドの最初に溶出する単一ジアステレオ異性体（第１のジアステレオ異性体）（実施例８ａ）

（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－フルオロ－４－（（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）プロペンアミドの２番目に溶出する単一ジアステレオ異性体（第２のジアステレオ異性体）（実施例８ｂ）

【表１６】

	分離	分析	最初に溶出するｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰ	2番目に溶出するｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰ
実施例8	MD SFC YMC Amylose-C 40/60 IPA (0.1% DEA)/CO_2 100 mL/分 40°C 225 nM; カラム寸法 250 x 20 mm, id 5μm	MD SFC YMC Amylose-C 40/60 IPA (0.1% DEA)/CO_2 5 mL/分 40°C; カラム寸法 250 x 4.6 mm, id 5μm	実施例8a Rt = 2.1 分	実施例8b Rt = 3.5 分

【０２１６】

本発明の化合物の薬理学的活性。

インビトロ阻害活性アッセイの説明

Rhoキナーゼ活性を阻害する本発明の化合物の有効性は、ADP-Gloキット(Promega)を用いて、４０mM Tris pH７．５、２０mM $MgCl_2$ ０．１mg/mL BSA、５０μM DTT、及び２．５μM ペプチド基質(ミエリン塩基性タンパク質)を含有する１０μLアッセイにおいて判定することができる。アッセイにおけるDMSOの最終濃度が１％になるように、化合物をDMSOに溶解させた。全ての反応／インキュベーションは２５℃で行う。化合物（２μL）とRhoキナーゼ１又は２のいずれか（４μL）とを混合し、そして、３０分間インキュベートした。アッセイにおけるATPの最終濃度が１０μMになるようにATP（４μL）を添加することによって、反応を開始させた。１時間インキュベーションした後、ADP-Glo試薬 １０μLを添加し、そして、更に４５分間インキュベーションした後、キナーゼ検出バッファ ２０μLを添加し、そして、混合物を更に３０分間インキュベーションした。ルミノメーターで発光シグナルを測定した。対照は、化合物を含有しないアッセイウェルからなっており、バックグラウンドは、酵素を添加していないアッセイウェルを使用して求めた。化合物を用量応答様式で試験し、そして、各濃度の化合物においてキナーゼ活性の阻害を算出した。IC_{50}（酵素活性の５０％を阻害するのに必要な化合物の濃度）を求めるために、勾配変化のあるシグモイドフィットを使用し、そして、最大値を１００％に、そして、最小値を０％に固定して、阻害率％対Log_{10}化合物濃度のプロットにデータをフィットさせた。Ki値を求めるために、Cheng-Prusoff式を利用した（Ki＝IC_{50}／（１＋［Ｓ］／Km））。

【０２１７】

本発明に係る化合物は、５μMよりも低いKi値を示し、そして、本発明の化合物の大部

分について、Kiは５００nMよりも更に低い。

【０２１８】

実施例の個々の化合物についての結果を以下の表１に与え、そして、活性の範囲として表す。

【表１７】

表1

実施例	活性 ROCK 1	活性 ROCK 2	実施例	活性 ROCK 1	活性 ROCK 2
1	+++	+++	24	+++	+++
2	+++	+++	25	+++	+++
3	+++	+++	26	+++	+++
4	+++	+++	27	+++	+++
5	+++	+++	28	+++	+++
6	+++	+++	29	+++	+++
7	+++	+++	30	+++	+++
8a	+++	+++	31	+++	+++
8b	+++	+++	32	++	+++
9	+++	+++	33	+++	+++
10	+++	+++	34	+++	+++
11	++	+++	35	+++	+++
12	+++	+++	36	++	+++
13	+++	+++	37	+++	+++
14	+++	+++	38	+++	+++
15	+++	+++	39	+++	+++
16	+++	+++	40	+++	+++
17	++	++	41	+++	+++
18	++	++	42	+++	+++
19	+++	+++	43	+++	+++
20	+++	+++	44	+++	+++
21	+++	+++	45	++	+++
22	+++	+++	46	+++	+++
23	+++	+++	47	+++	+++

【０２１９】

表中、以下の分類基準に従って、ROCK-I及びROCK-IIのアイソフォームに対する阻害活性に関して、化合物を効力の観点から分類する。

＋＋＋：Ki＜３nM

＋＋：３～３０nMの範囲のKi

＋：Ki＞３０nM

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/068832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61P11/06 A61K31/519
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/097790 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SCHIROK HARTMUT [DE]; RADTKE MARTIN [DE]; MI) 20 October 2005 (2005-10-20) page 8, lines 8-18; page 10, lines 1-5; claims 1-10	1-8, 10-13
Y	YANGBO FENG ET AL: "Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 6, 30 October 2015 (2015-10-30), pages 2269-2300, XP055535566, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00683 figures 1,3-5	1-8, 10-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 September 2019	16/09/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kleidernigg, Oliver

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/068832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 100 598 A1 (ALMIRALL LAB [ES]) 16 September 2009 (2009-09-16) claim 25 -----	9
X,P	WO 2018/138293 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 2 August 2018 (2018-08-02) claims 1-12 -----	1-13

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/068832

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097790 A1	20-10-2005	AT 416177 T	15-12-2008
		CA 2563212 A1	20-10-2005
		DE 102004017438 A1	03-11-2005
		EP 1751153 A1	14-02-2007
		ES 2317231 T3	16-04-2009
		JP 4971134 B2	11-07-2012
		JP 2007532502 A	15-11-2007
		US 2008139595 A1	12-06-2008
		WO 2005097790 A1	20-10-2005
EP 2100598 A1	16-09-2009	AR 070834 A1	05-05-2010
		AU 2009224894 A1	17-09-2009
		CA 2716723 A1	17-09-2009
		CN 102083417 A	01-06-2011
		CN 104382887 A	04-03-2015
		CO 6290637 A2	20-06-2011
		CY 1117224 T1	05-04-2017
		DK 2265258 T3	18-01-2016
		EC SP10010301 A	30-07-2010
		EP 2100598 A1	16-09-2009
		EP 2265258 A2	29-12-2010
		EP 2946768 A1	25-11-2015
		EP 2946769 A1	25-11-2015
		ES 2552237 T3	26-11-2015
		HK 1214762 A1	05-08-2016
		HK 1215155 A1	19-08-2016
		HR P20160015 T1	12-02-2016
		HU E026037 T2	30-05-2016
		JP 2011513450 A	28-04-2011
		JP 2014141520 A	07-08-2014
		JP 2016106151 A	16-06-2016
		KR 20100134565 A	23-12-2010
		ME 02318 B	20-06-2016
		NZ 585856 A	28-09-2012
		PE 01012014 A1	06-02-2014
		PE 16912009 A1	21-11-2009
		PT 2265258 E	04-02-2016
		RU 2010141331 A	20-04-2012
		RU 2014150422 A	10-07-2016
		SG 188824 A1	30-04-2013
		SI 2265258 T1	29-01-2016
		TW 200938193 A	16-09-2009
		UA 101653 C2	25-04-2013
		US 2011020454 A1	27-01-2011
		US 2013125884 A1	23-05-2013
		UY 31686 A1	31-08-2009
		WO 2009112273 A2	17-09-2009
		ZA 201003899 B	30-03-2011
WO 2018138293 A1	02-08-2018	AR 110782 A1	02-05-2019
		AU 2018212593 A1	25-07-2019
		CA 3047212 A1	02-08-2018
		SG 11201906134Y A	27-08-2019
		TW 201831481 A	01-09-2018
		US 2018215758 A1	02-08-2018
		WO 2018138293 A1	02-08-2018

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｋ　31/4545	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ｃ０７Ｄ 519/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　31/437	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ａ６１Ｋ　31/4375	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１
Ａ６１Ｋ　31/519	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ｃ０７Ｄ 487/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375	
		Ａ６１Ｋ	31/519	
		Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１
		Ｃ０７Ｄ	487/04	１４０

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者　カペリ，アンナ・マリア
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　クラーク，デビッド・エドワード
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　ティッセリ，パトリツィア
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　エドワーズ，クリスティーン
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　シュギヨーム，アルノー・ジャン・フランソワ・オーギュスト
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア
(72)発明者　バーレイ，グルディップ
イタリア国、４３１２２　パルマ、ビア・パレルモ　２６／ア、チ／オ　キエージ・フアルマチエウテイチ・エツセ・ピ・ア

Ｆターム(参考)　4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG03 HH01 HH02 HH04
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK02 LL01 PP03
PP04 PP10 PP13 PP15 PP18 QQ05
4C072 MM02 MM10 UU01
4C084 AA19 MA02 MA13 MA43 MA56 NA05 ZA421 ZA422 ZA591 ZA592
ZA621 ZA622 ZB112 ZB211 ZB212 ZB322 ZC192 ZC202 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC78 CB05 CB09 MA01 MA02 MA04 MA13
MA43 MA56 NA05 NA14 ZA42 ZA59 ZA62 ZB21 ZC75