

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年6月27日(2019.6.27)

【公表番号】特表2018-515623(P2018-515623A)

【公表日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【年通号数】公開・登録公報2018-022

【出願番号】特願2018-512823(P2018-512823)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 37/06 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 19/02 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 37/02 (2006.01)
A 61 P 17/06 (2006.01)
A 61 P 1/04 (2006.01)
A 61 P 37/08 (2006.01)
A 61 P 17/02 (2006.01)
A 61 P 9/12 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 27/06 (2006.01)
A 61 P 15/10 (2006.01)
A 61 P 11/06 (2006.01)
A 61 P 13/12 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 21/02 (2006.01)
A 61 P 7/02 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 25/14 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 35/02 (2006.01)
A 61 P 3/00 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 5/50 (2006.01)
A 61 P 19/10 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
C 07 D 403/04 (2006.01)
C 07 D 495/04 (2006.01)
A 61 K 31/4439 (2006.01)
A 61 P 19/08 (2006.01)
A 61 K 31/4184 (2006.01)
A 61 K 31/506 (2006.01)
A 61 K 31/444 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04 C S P

A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	27/02	
C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/444	

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月20日(2019.5.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

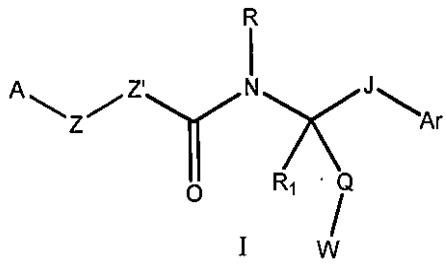
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

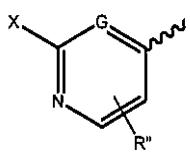
【化1】



[式中、

Aは、-インダゾール-3-イル、-ピラゾール-4-イル、または、

【化2】



(式中、

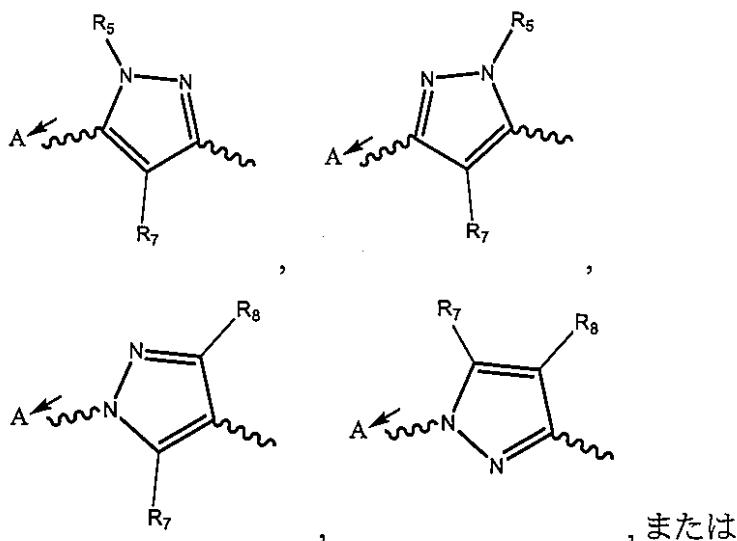
(i) Gは、-CR'であり、そして、R'、R''、R₂、R₃およびR₄は、独立して、-H、-C_{1～6}アルキルまたは-C_{3～7}シクロアルキルであるか、あるいは、Gは、Nであり、そして、R'、R''およびR₂は、独立して、-H、-C_{1～6}アルキルまたは-C_{3～7}シクロアルキルであり、そして、R₃およびR₄は、独立して、-H、-C_{2～6}アルキルまたは-C_{3～7}シクロアルキルであり；そして

(ii) Xは、-H、-C_{1～6}アルキル、-C_{3～7}シクロアルキル、-OR₂または-NR₃R₄である)

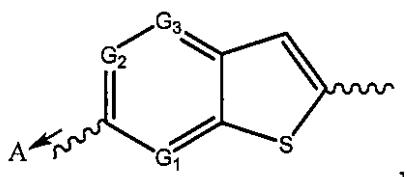
であり；

Zは、

【化3】



, または



,

(式中、

(i) R₅ は、 - H、 - C₁ ~ ₆ アルキルまたは - C₃ ~ ₇ シクロアルキルであり、(ii) R₇ および R₈ は、 独立して、 - H、 - 八口、 - C₁ ~ ₆ アルキル、 - C₃ ~ ₇ シクロアルキル、 - O - (C₁ ~ ₆ アルキル)、 - OH、 - CN、 - COOR'、 - OC(O)R'、 NHR'、 N(R')₂、 - NHCO(O)R'、 - NHS(O)₂R'、 - C(O)NHR'、 または - S(O)₂R' であり、(iii) G₁、 G₂ および G₃ は、 独立して、 CH または N である)

からなる群から選択され；

Z' は、 結合、 - O または - NR₆ であり、 ここで、 R₆ は、 - H、 - C₁ ~ ₆ アルキルまたは - C₃ ~ ₇ シクロアルキルであり；R は、 - H、 - C₁ ~ ₆ アルキルまたは - C₃ ~ ₇ シクロアルキルであり；R₁ は、 - H または - C₁ ~ ₆ アルキルであり；Q は、 結合または - C₁ ~ ₆ アルキルであり；J は、 結合または - C₁ ~ ₆ アルキルであり；W は、 - H、 - OR₉、 - NR₁₀R₁₁、 または - S(O)_mR₁₂

(式中、

(i) R₉、 R₁₀ および R₁₁ は、 独立して、 - H、 - C₁ ~ ₆ アルキル、 - C₃ ~ ₇ シクロアルキル、 - ホルミル、 - C₁ ~ ₆ アルキルカルボニル、 - C₃ ~ ₇ シクロアルキルカルボニル、 または - C₁ ~ ₆ アルキルスルホニであり、

(ii) m は、 0 ~ 2 の整数であり、

(iii) R₁₂ は、 - C₁ ~ ₆ アルキルまたは - C₃ ~ ₇ シクロアルキルである) であり；

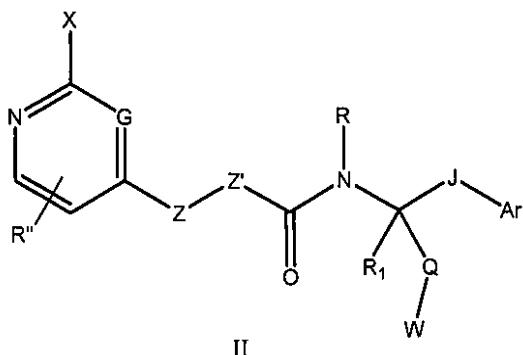
A_r は、 - F、 - Br、 - I、 - OH、 - CN、 - COOR_a、 - OR_a、 - SR_a、 - OC(O)R_a、 - NHR_a、 - NR_aR_b、 - NHCO(O)R_a、 - NHCO(O)NR_aR_b、 - C(O)NR_aR_b、 - NS(O)₂R_a、 - S(O)₂NR_aR_b、 - S(O)₂R_a、 - グアニジノ、 - ニトロ、 - ニトロソ、 - C₁ ~ ₆ アルキル、 - アリール、 - C₃ ~ ₇ シクロアルキル、 または 3 ~ 10 員複素環で場合により置換されている - フ

エニルであるか；Arは、-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環で場合により置換されている-ナフチルであるか；あるいは、Arは、-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環で場合により置換されている-C_{5~10}複素環である；ここで、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環は、非置換であるか、または-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、もしくは-C_{3~7}シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、-Hまたは-C_{1~6}アルキルであり、場合によりR_aおよびR_bは一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する]またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または生理学的機能性誘導体。

【請求項2】

式II :

【化4】



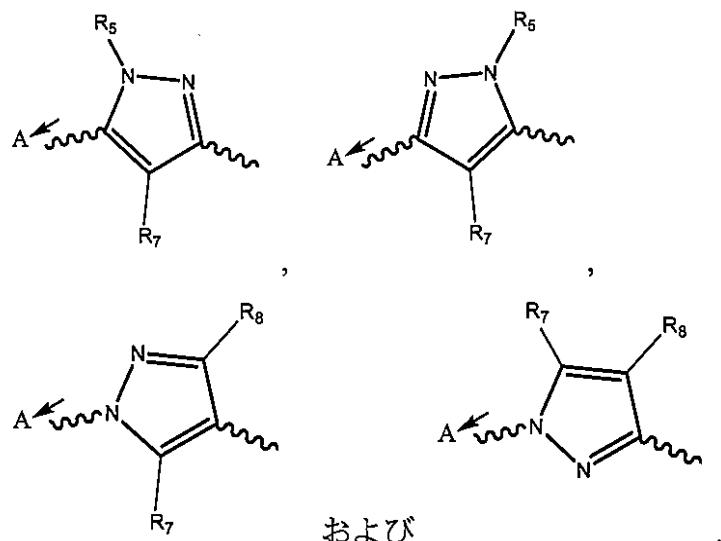
[式中、

(i) Gは、-CR'であり、そして、R'、R''、R₂、R₃およびR₄は、独立して、-H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルであるか、あるいは、Gは、Nであり、そして、R'、R''およびR₂は、独立して、-H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルであり、そして、R₃およびR₄は、独立して、-H、-C_{2~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルであり；そして

(ii) Xは、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、-OR₂または-NR₃R₄であり；

Zは、

【化5】



(式中、

(i) R_5 は、 - H、 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり、(ii) R_7 および R_8 は、 独立して、 - H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $-O-(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 $-NHCOOR'$ 、 $-NHS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 または $-S(O)_2R'$ であり、(iii) G_2 、 G_3 および G_4 は、 独立して、 $-CH$ または $-N$ である)
からなる群から選択され ; Z' は、 結合、 $-O$ または $-NR_6$ であり、 ここで、 R_6 は、 - H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり ; R は、 - H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり ; R_1 は、 - H または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり ; Q は、 結合または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり ; J は、 結合または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり ; W は、 - H、 $-OR_9$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 または $-S(O)_mR_{12}$

(式中、

(i) R_9 、 R_{10} および R_{11} は、 独立して、 - H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $-HOR$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキルカルボニル、 または $-C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニルであり、(ii) m は、 0 ~ 2 の整数であり、(iii) R_{12} は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキルである)
であり ;

A_r は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NHR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NHC(O)R_a$ 、 $-NHC(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NS(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-$ グアニジノ、 $-$ ニトロ、 $-$ ニトロソ、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 または 3 ~ 10 員複素環で場合により置換されている - フェニルであるか ; A_r は、 - ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NHR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NHC(O)R_a$ 、 $-NHC(O)NR_aR_b$ 、 $-NS(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-$ グアニジノ、 $-$ ニトロ、 $-$ ニトロソ、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-$ アリール、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 または 3 ~ 10 員複素環で場合により置換されている - ナフチルであるか ; あるいは、 A_r は、 - ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NHR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NHC(O)R_a$ 、 $-$

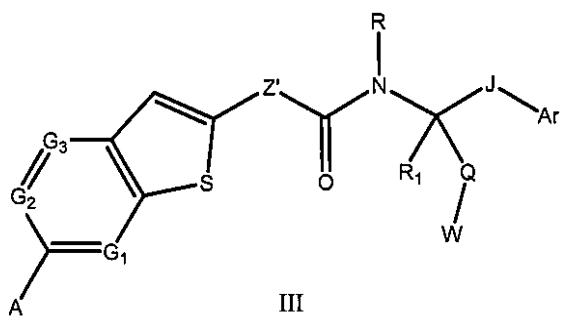
NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環で場合により置換されている-C_{5~10}複素環である；ここで、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環は、非置換であるか、または-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、もしくは-C_{3~7}シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、-Hまたは-C_{1~6}アルキルであり、場合によりR_aおよびR_bは一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する]

の構造を有する請求項1の化合物。

【請求項3】

式III：

【化6】

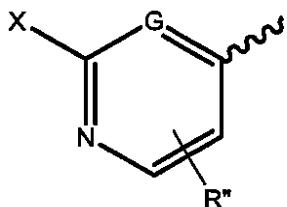


,

[式中、

Aは、-インダゾール-3-イル、-ピラゾール-4-イル、または、

【化7】



(式中、

(i) Gは、-CR'または-Nであり；

(ii) Xは、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、-OR₂または-NR₃R₄であり；そして

(iii) R'、R''、R₂、R₃およびR₄は、独立して、-H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルである)

であり；

G₁、G₂およびG₃は、独立して、-CHまたは-Nであり；

Z'は、結合、-Oまたは-NR₆であり、ここで、R₆は、-H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルであり；

Rは、-H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{3~7}シクロアルキルであり；

R₁は、-Hまたは-C_{1~6}アルキルであり；

Qは、結合または-C_{1~6}アルキルであり；

Jは、結合または-C_{1~6}アルキルであり；

Wは、-H、-OR₉、-NR₁₀R₁₁、または-S(O)_mR₁₂（式中、(i) R₉、R₁₀およびR₁₁は、独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル）

アルキル、-ホルミル、- $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルカルボニル、または- $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニルであり、(i i) mは、0~2の整数であり、(i i i) R_{1~2}は、- $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルである)であり;

A_rは、-フェニル、-ナフチル、または- $C_{5\sim 10}$ 複素環であり、これらの各々が、-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-アリール、- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または- $3\sim 10$ 員複素環で場合により置換されており、ここで、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-アリール、- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または- $3\sim 10$ 員複素環は、非置換であるか、または-ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(O)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-アリール、もしくは- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、-Hまたは- $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、場合によりR_aおよびR_bは一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する]の構造を有する請求項1の化合物。

【請求項4】

Z'が結合である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Aがピラゾール-4-イル、G1がN、G2およびG3が-C_H、Z'が結合、RおよびR1がH、Qが(R)-Me、WがH、Jが結合、そして、A_rが-ORA(ここにおいて、R_aは-メチル)で置換されたフェニルである、請求項3の化合物。

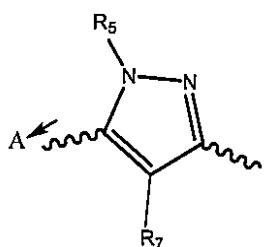
【請求項6】

A_rが、3-メトキシフェニルである、請求項5の化合物。

【請求項7】

Zが、

【化8】



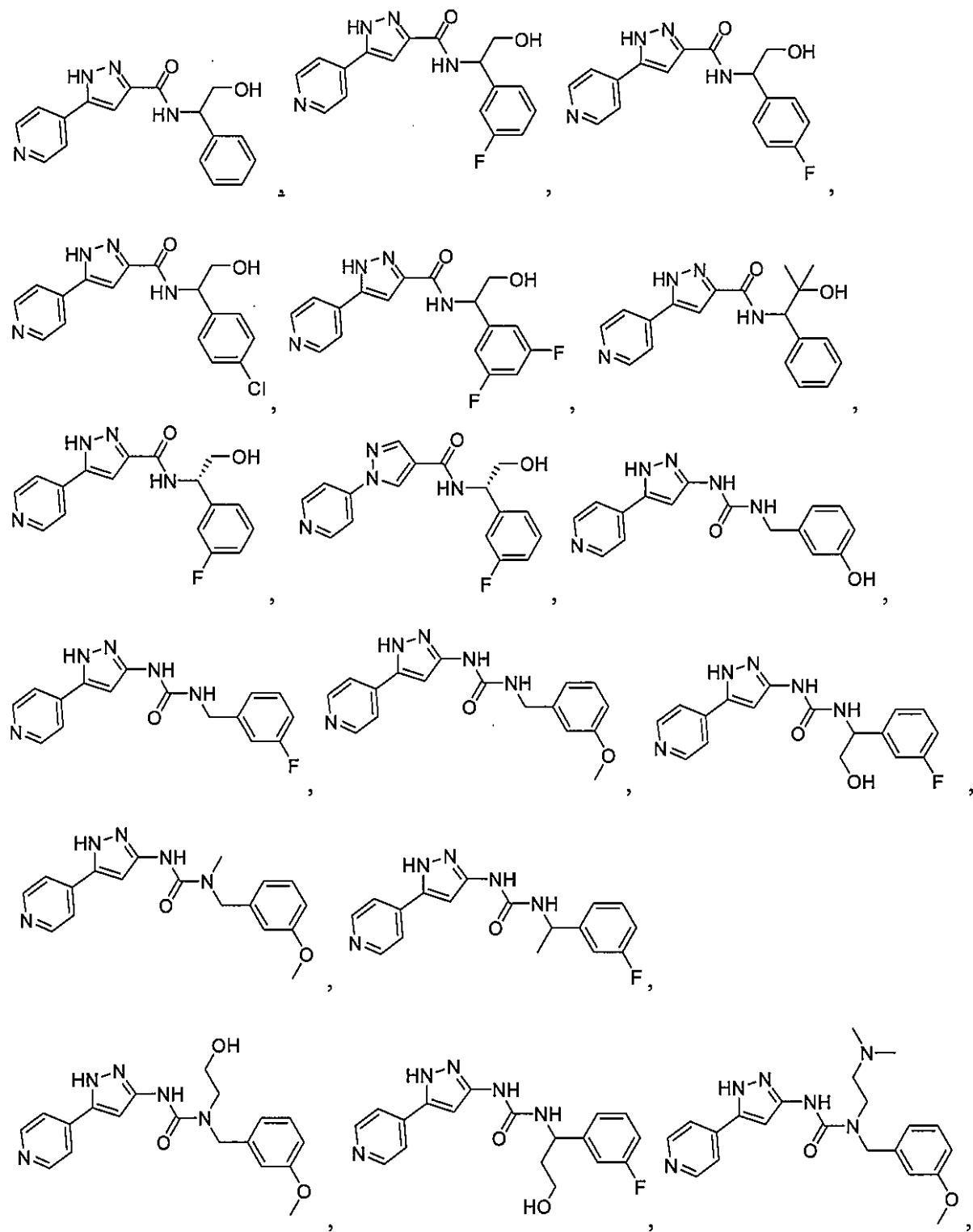
である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項8】

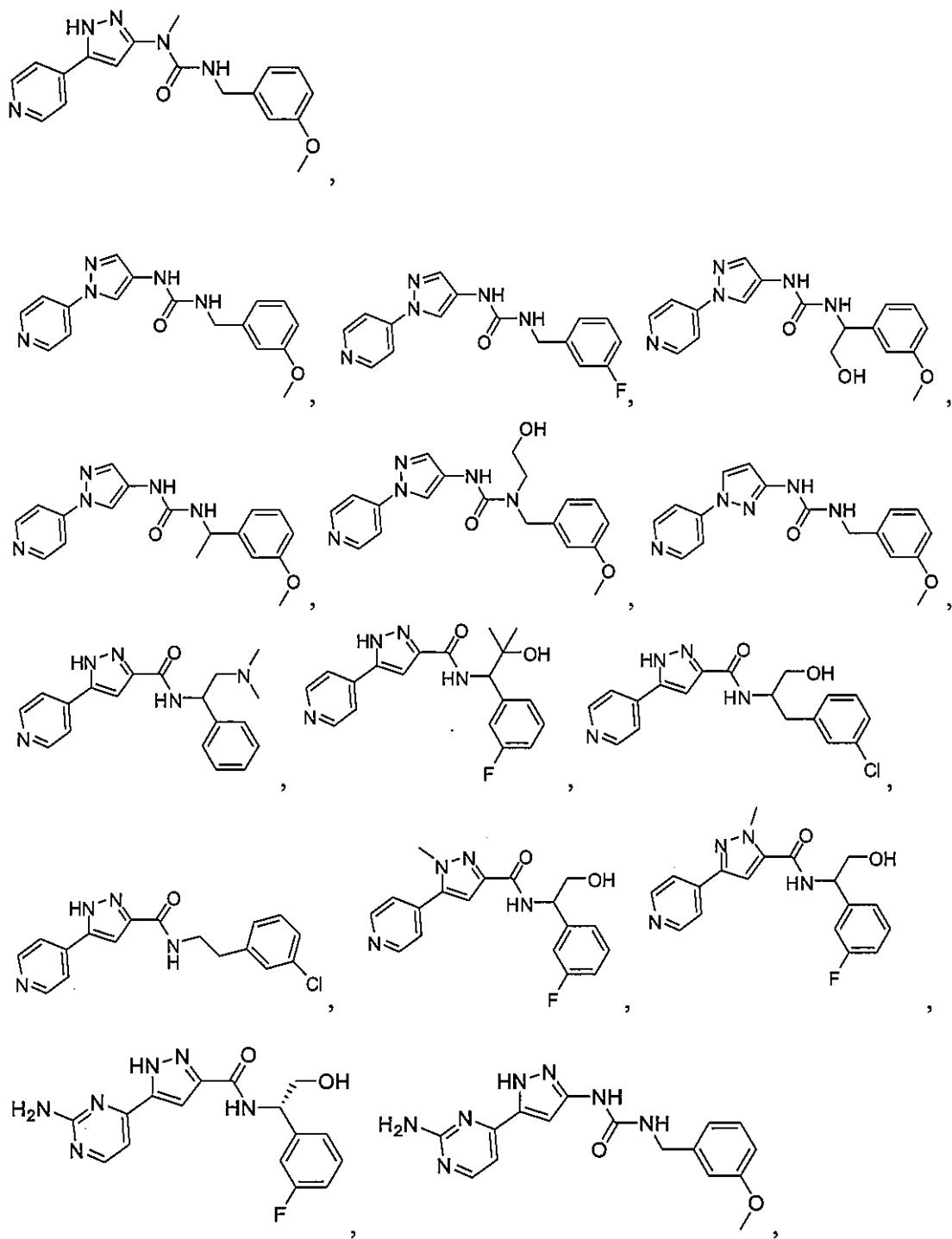
Wが、-OH、-NH₂、-NHC_H₃、または-N(CH₃)₂である、請求項1-4、7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

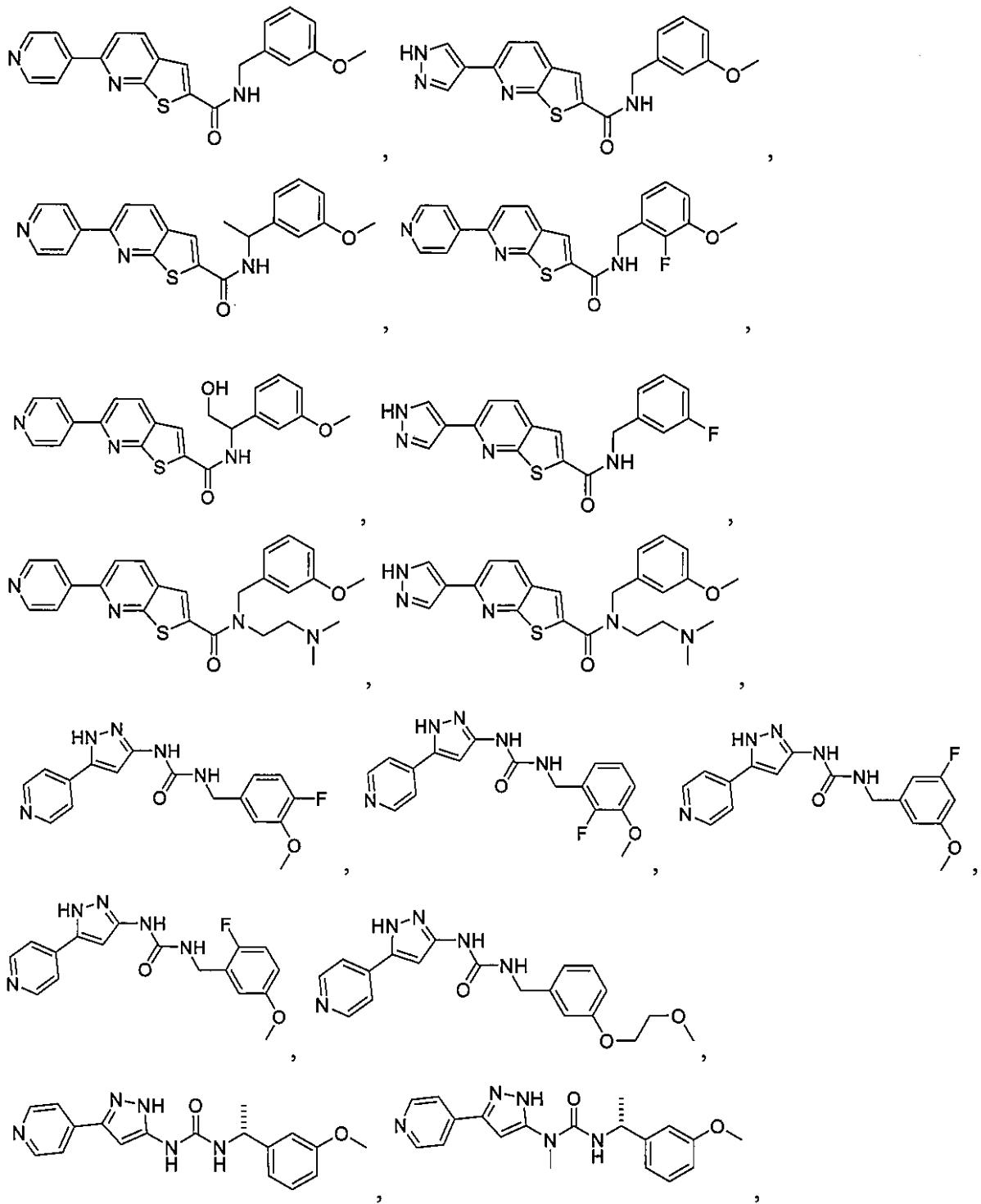
【化 9 - 1】



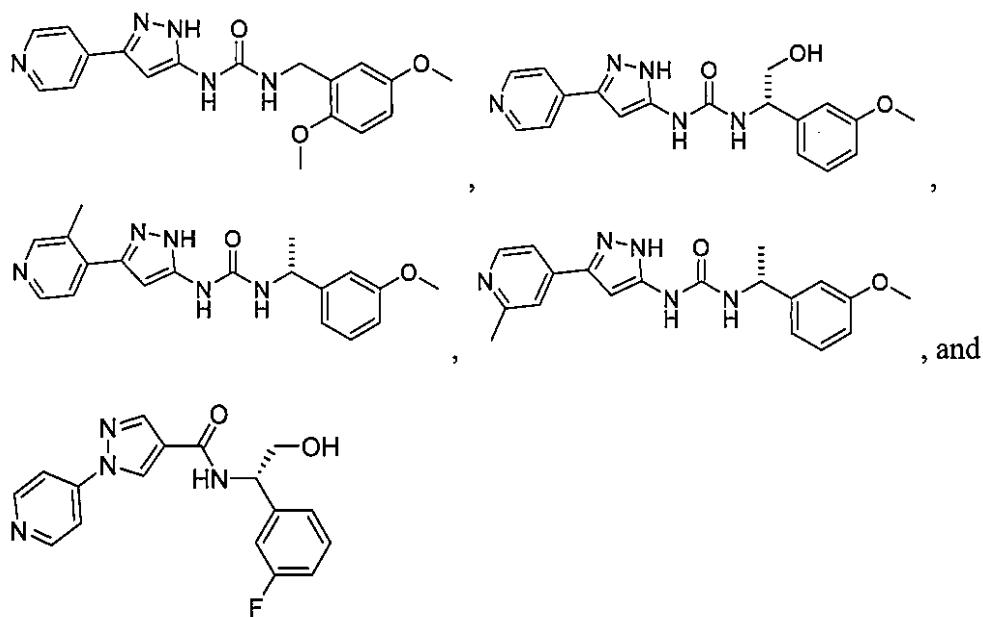
【化 9 - 2】



【化 9 - 3】



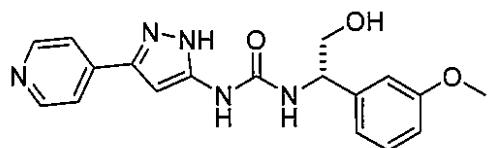
【化9-4】



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

【化10】

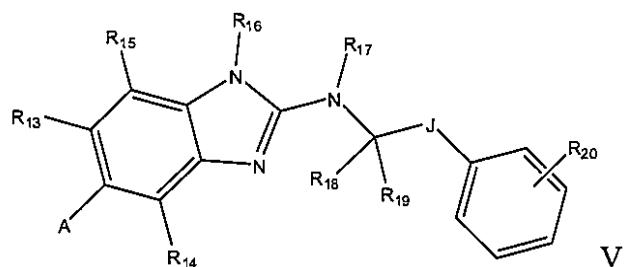


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

式V：

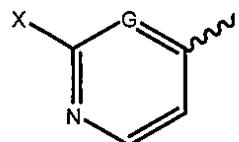
【化11】



[式中、

Aは、-インダゾール-3-イル、-ピラゾール-4-イルまたは

【化12】



(式中、

(i) Gは、-CHまたは-Nであり、

(ii) Xは、-H、-OR₂または-NR₃R₄であり、ここで、R₂、R₃およびR₄の各々は、独立して、-Hまたは-C_{1~6}アルキルである)

であり；

$R_{1\sim 3}$ および $R_{1\sim 4}$ の各々は、独立して、-H、-ハロ、-C_{1~6}アルキル、または-C_{3~7}シクロアルキルであり；

$R_{1\sim 5}$ および $R_{2\sim 0}$ の各々は、独立して、-H、-ハロ、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(OR')R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環であり、ここで、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環の各々は、独立して、非置換であるか、または-H、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(OR')R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、および-C_{3~7}シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R' および R'' の各々は、独立して、-Hまたは-C_{1~6}アルキルであり、あるいは、R' および R'' は一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成し；

$R_{1\sim 6}$ 、 $R_{1\sim 7}$ 、 $R_{1\sim 8}$ および $R_{1\sim 9}$ の各々は、独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環であり、ここで、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキル、または3~10員複素環は、非置換であるか、または-H、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHC(OR_a)R_a、-NHC(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、-グアニジノ、-ニトロ、-ニトロソ、-C_{1~6}アルキル、-アリール、-C_{3~7}シクロアルキルの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_a および R_b の各々は、独立して、-Hまたは-C_{1~6}アルキルであり、あるいは、R_a および R_b は一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成し；

Jは、結合または-C_{1~6}アルキルである】

の構造を有する請求項1の化合物。

【請求項12】

Aが、-ピラゾール-4-イルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

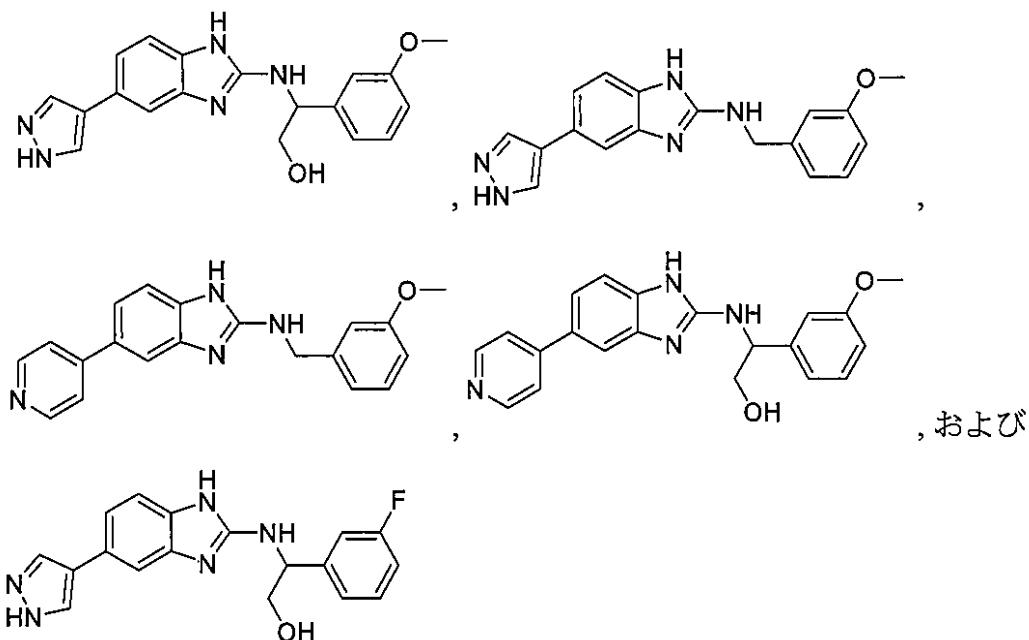
Aが、-ピリдин-4-イルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

$R_{1\sim 3}$ と $R_{1\sim 4}$ の両方が-Methylである、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

【化13】



からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

Rhoキナーゼシグナル伝達経路のアップレギュレーションに関連する疾患を処置するための、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項17】

請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物であって、対象の自己免疫障害、心血管障害、炎症、中枢神経系障害、動脈血栓性障害、線維性障害、緑内障、新生生物疾患、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、耐糖能障害、骨粗鬆症または血管新生要素を有する眼障害を処置するために、眼内圧を調節するために、あるいは、骨形成を促進するために使用するための、前記医薬組成物。

【請求項18】

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、乾癬、クローン病、アトピー性皮膚炎、湿疹、または移植片対宿主病（GVHD）であり；

前記心血管疾患が、高血圧症、アテローム動脈硬化症、再狭窄、心肥大、高眼圧症、脳虚血、脳血管攣縮、または勃起不全であり；

前記炎症が、喘息、心血管炎症、腎炎症または動脈硬化症であり；

前記中枢神経系障害が、ニューロン変性または脊髄損傷であり；

前記動脈血栓性障害が、血小板凝集、または白血球凝集であり；

前記線維性障害が、肝線維症、肺線維症、または腎線維症であり；

前記緑内障が、原発開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、先天性緑内障、正常眼圧緑内障、または続発性緑内障であり；

新生生物障害が、リンパ腫、癌腫、白血病、肉腫、または芽細胞腫であり；そして、

前記眼障害が、加齢性黄斑変性（AMD）、脈絡膜新血管形成（CNV）、糖尿病黄斑浮腫（DME）、虹彩新血管形成、ぶどう膜炎、血管新生緑内障、または未熟児の網膜炎（ROP）である、

請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記中枢神経系障害が、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、または多発性硬化症である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記新生物障害が、急性骨髓性白血病（AML）である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記AMLが、ITD - FLT3⁺ AMLである、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

新生物障害が、扁平上皮がん、小細胞肺がん（small-cell lung cancer）、下垂体がん、食道がん、星細胞腫、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、肺腺癌（adenocarcinoma of the lung）、肺扁平上皮癌（squamous carcinoma of the lung）、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がん、膵がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞癌、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜もしくは子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌、脳がん、子宮内膜がん、精巣がん、胆管細胞癌、胆嚢癌、胃がん、黒色腫、または頭頸部がんである、請求項18に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

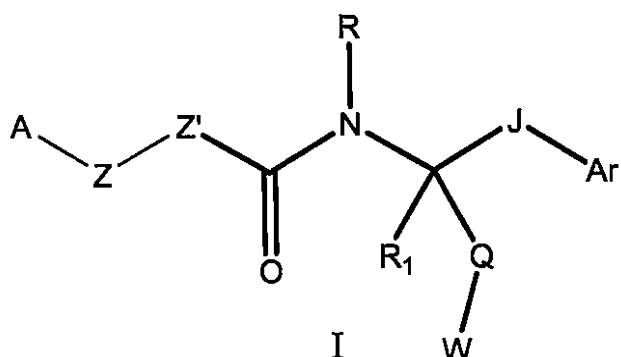
【0139】

当業者は、本明細書で説明される本発明の特定の実施形態の多くの均等物に気付くであろう、または常例的実験のみを使用してそのような均等物を突き止めることができるであろう。そのような均等物は以下の特許請求の範囲によって包含されると解釈される。

[様様 1]

式(I)の化合物：

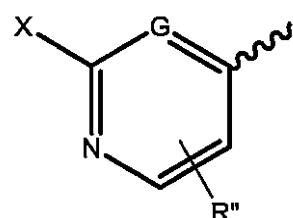
【化1】



[式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

【化2】



(式中、

(i) Gは、CR'またはNであり、

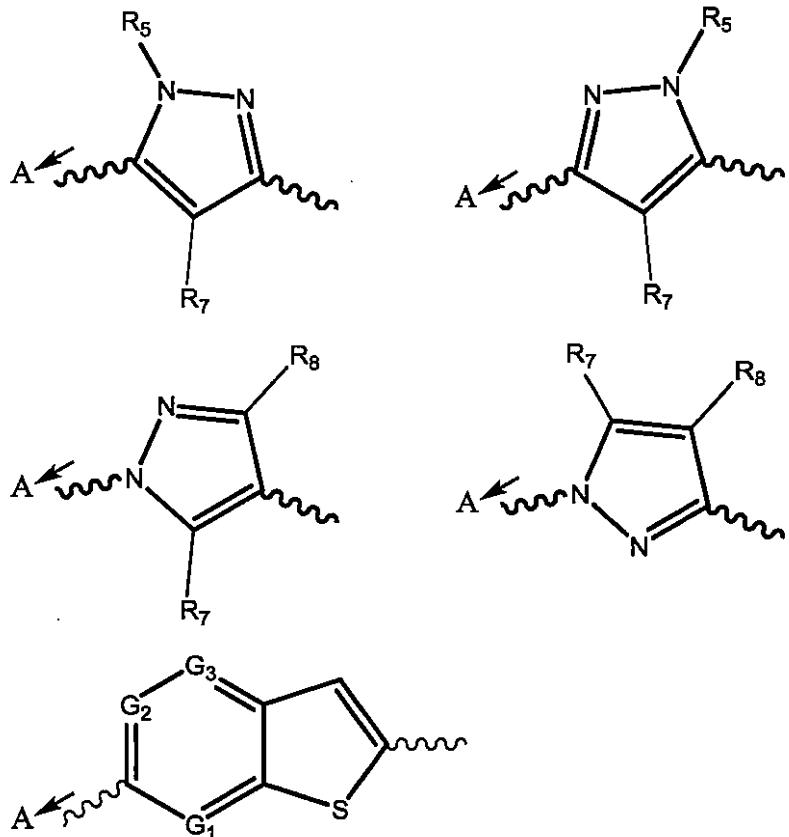
(i i) X は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、-OR₂ または-NR₃R₄ であり、

(i i i) R'、R''、R₂、R₃ およびR₄ は、独立して、-H、C₁ ~ 6 アルキルまたはC₃ ~ 7 シクロアルキルである)

であり；

Z は、

【化 3】



(式中、

(i) R₅ は、-H、C₁ ~ 6 アルキルまたはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり、

(i i) R₇ およびR₈ は、独立して、-H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、-O-(C₁ ~ 6 アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')₂、-NHCO(O)R'、-NHSC(O)R'、-NHHS(C(O))₂R'、-CONHR'、または-S(O)₂R' であり、ここで、R' は、-H、C₁ ~ 6 アルキル、またはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり、

(i i i) G₁、G₂ およびG₃ は、独立して、CH またはN である) からなる群から選択され；

Z' は、結合、O またはNR₆ であり、ここで、R₆ は、-H、C₁ ~ 6 アルキルまたはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり；

R は、-H、C₁ ~ 6 アルキルまたはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり；

R₁ は、-H またはC₁ ~ 6 アルキルであり；

Q は、結合またはC₁ ~ 6 アルキルであり；

J は、結合またはC₁ ~ 6 アルキルであり；

W は、-H、-OR₉、-NR₁₀R₁₁、または-S(O)_mR₁₂

(式中、

(i) R₉、R₁₀ およびR₁₁ は、独立して、-H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、ホルミル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、C₃ ~ 7 シクロアルキルカルボニル、またはC₁ ~ 6 アルキルスルホニルであり、

(i i) m は、 0 ~ 2 の整数であり、

(i i i) R_{1~2} は、 C_{1~6} アルキルまたは C_{3~7} シクロアルキルである)
であり；

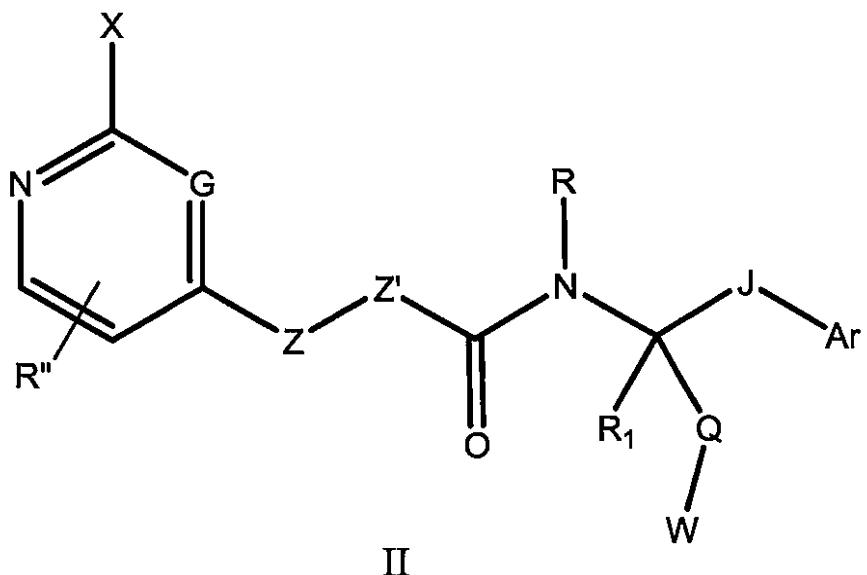
A_r は、 フェニル、 ナフチル、 または C_{5~10} 複素環であり、 これらの各々が、 ハロ、 - OH、 - CN、 - COOR_a、 - OR_a、 - SR_a、 - OC(O)R_a、 - NHR_a、 - NR_aR_b、 - NHCO(R_a)R_a、 - NHCO(NR_a)R_b、 - C(O)NR_aR_b、 - NS(O)₂R_a、 - S(O)₂NR_aR_b、 - S(O)₂R_a、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C_{1~6} アルキル、 アリール、 C_{3~7} シクロアルキル、 または 3~10 員複素環で場合により置換されており、 ここで、 C_{1~6} アルキル、 アリール、 C_{3~7} シクロアルキル、 または 3~10 員複素環は、 非置換であるか、 またはハロ、 - OH、 - CN、 - COOR_a、 - OR_a、 - SR_a、 - OC(O)R_a、 - NHR_a、 - NR_aR_b、 - NHCO(R_a)R_a、 - NHCO(NR_a)R_b、 - C(O)NR_aR_b、 - NS(O)₂R_a、 - S(O)₂NR_aR_b、 - S(O)₂R_a、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C_{1~6} アルキル、 アリール、 もしくは C_{3~7} シクロアルキルのうちの 1 つもしくは複数で置換されており、 ここで、 R_a および R_b の各々は、 独立して、 H または C_{1~6} アルキルであり、 場合により R_a および R_b は一緒に N または O に結合して 4~8 員複素環を形成する]

またはそのエナンチオマー、 エナンチオマーの混合物、 もしくは 2 つ以上のジアステロマーの混合物、 あるいはそれらの薬学的に許容される塩、 溶媒和物、 水和物または生理学的機能性誘導体。

[様様 2]

式 II の化合物 :

【 化 4 】



[式中、

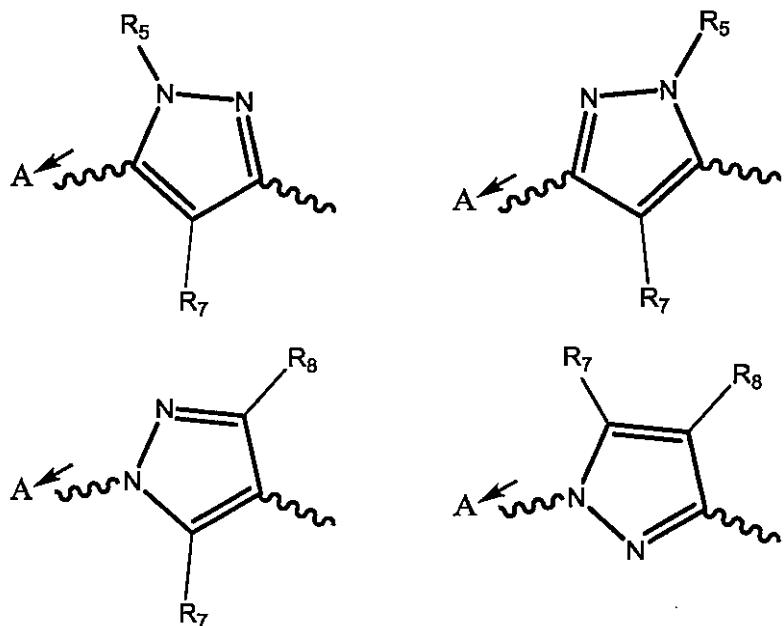
(i) G は、 CR' または N であり；

(i i) X は、 水素、 C_{1~6} アルキル、 C_{3~7} シクロアルキル、 - OR₂ または - NR₃R₄ であり；

(i i i) R'、 R''、 R₂、 R₃ および R₄ は、 独立して、 - H または C_{1~6} アルキルまたは C_{3~7} シクロアルキルであり；

Z は、

【化5】



(式中、

(i) R₅ は、 -H、 C_{1～6} アルキルまたは C_{3～7} シクロアルキルであり、(ii) R₇ および R₈ は、 独立して、 -H、 ハロ、 C_{1～6} アルキル、 C_{3～7} シクロアルキル、 -O- (C_{1～6} アルキル)、 -OH、 -CN、 -COOR'、 -OC(O)R'、 NHR'、 N(R')₂、 -NHC(O)R'、 -NHSC(O)₂R'、 -CONHR'、 または -S(O)₂R' であり、 ここで、 R' は、 -H、 C_{1～6} アルキル、 または C_{3～7} シクロアルキルであり、(iii) G₂、 G₃ および G₄ は、 独立して、 CH または N である) からなる群から選択され;Z' は、 結合、 O または NR₆ であり、 ここで、 R₆ は、 -H、 C_{1～6} アルキルまたは C_{3～7} シクロアルキルであり;R は、 -H、 C_{1～6} アルキルまたは C_{3～7} シクロアルキルであり;R₁ は、 -H または C_{1～6} アルキルであり;Q は、 結合または C_{1～6} アルキルであり;J は、 結合または C_{1～6} アルキルであり;W は、 -H、 -OR₉、 -NR₁₀R₁₁、 または -S(O)_mR₁₂

(式中、

(i) R₉、 R₁₀ および R₁₁ は、 独立して、 -H、 C_{1～6} アルキル、 C_{3～7} シクロアルキル、 ホルミル、 C_{1～6} アルキルカルボニル、 C_{3～7} シクロアルキルカルボニル、 または C_{1～6} アルキルスルホニルであり、

(ii) m は、 0～2 の整数であり、

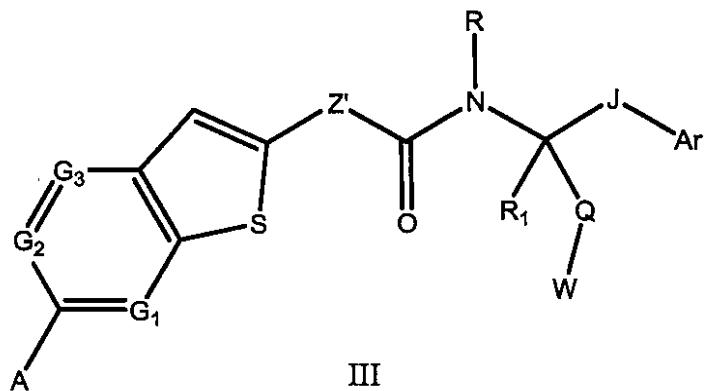
(iii) R₁₂ は、 C_{1～6} アルキルまたは C_{3～7} シクロアルキルである) であり;Ar は、 フェニル、 ナフチル、 または C_{5～10} 複素環であり、 これらの各々が、 ハロ、 -OH、 -CN、 -COOR_a、 -OR_a、 -SR_a、 -OC(O)R_a、 -NHR_a、 -NR_aR_b、 -NHC(O)R_a、 -NHC(O)NR_aR_b、 -C(O)NR_aR_b、 -NS(O)₂R_a、 -S(O)₂NR_aR_b、 -S(O)₂R_a、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C_{1～6} アルキル、 アリール、 C_{3～7} シクロアルキル、 または 3～10 員複素環で場合により置換されており、 ここで、 C_{1～6} アルキル、 アリール、 C_{3～7} シクロアルキル、 または 3～10 員複素環は、 非置換であるか、 またはハロ、 -OH、 -CN、 -COOR_a、 -OR_a、 -SR_a、 -OC(O)R_a、 -NHR_a、 -NR_aR_b、 -NHC(O)R_a、 -NHC(O)NR_aR_b、 -C(O)NR_aR_b、 -NS

(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C₁~₆アルキル、アリール、もしくはC₃~₇シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、HまたはC₁~₆アルキルであり、場合によりR_aおよびR_bは一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する]。

【態様3】

式IIIの化合物：

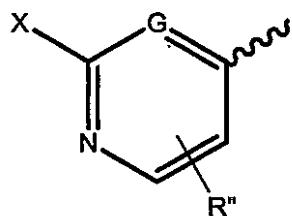
【化6】



〔式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

【化7】



〔式中、

(i) Gは、CR'またはNであり、

(ii) Xは、水素、C₁~₆アルキル、C₃~₇シクロアルキル、-OR₂または-NR₃R₄であり、(iii) R'、R''、R₂、R₃およびR₄は、独立して、-HまたはC₁~₆アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルである)

であり；

G₁、G₂およびG₃は、独立して、CHまたはNであり；Z'は、結合、OまたはNR₆であり、ここで、R₆は、-H、C₁~₆アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルであり；Rは、-H、C₁~₆アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルであり；R₁は、-HまたはC₁~₆アルキルであり；Qは、結合またはC₁~₆アルキルであり；Jは、結合またはC₁~₆アルキルであり；Wは、-H、-OR₉、-NR₁₀R₁₁、または-S(O)_mR₁₂（式中、(i) R₉、R₁₀およびR₁₁は、独立して、-H、C₁~₆アルキル、C₃~₇シクロアルキル、ホルミル、C₁~₆アルキルカルボニル、C₃~₇シクロアルキルカルボニル、またはC₁~₆アルキルスルホニルであり、(ii)mは、0~2の整数であり、(iii) R₁₂は、C₁~₆アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルである）であり；Arは、フェニル、ナフチル、またはC₅~₁₀複素環であり、これらの各々が、ハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a

、 - N R_a R_b 、 - N H C (O) R_a 、 - N H C (O) N R_a R_b 、 - C (O) N R_a R_b 、 - N S (O)₂ R_a 、 - S (O)₂ N R_a R_b 、 - S (O)₂ R_a 、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C₁ ~ 6 アルキル、 アリール、 C₃ ~ 7 シクロアルキル、 または 3 ~ 10 員複素環で場合により置換されており、 ここで、 C₁ ~ 6 アルキル、 アリール、 C₃ ~ 7 シクロアルキル、 または 3 ~ 10 員複素環は、 非置換であるか、 またはハロ、 - O H 、 - C N 、 - COOR_a 、 - OR_a 、 - SR_a 、 - OC(O)R_a 、 - NHR_a 、 - NR_a R_b 、 - NH C(O)R_a 、 - NH C(O)N R_a R_b 、 - C(O)N R_a R_b 、 - NS(O)₂ R_a 、 - S(O)₂ N R_a R_b 、 - S(O)₂ R_a 、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C₁ ~ 6 アルキル、 アリール、 もしくは C₃ ~ 7 シクロアルキルのうちの 1 つもしくは複数で置換されており、 ここで、 R_a および R_b の各々は、 独立して、 H または C₁ ~ 6 アルキルであり、 場合により R_a および R_b は一緒に N または O に結合して 4 ~ 8 員複素環を形成する]。

[態様 4]

Z' が結合である、 態様 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

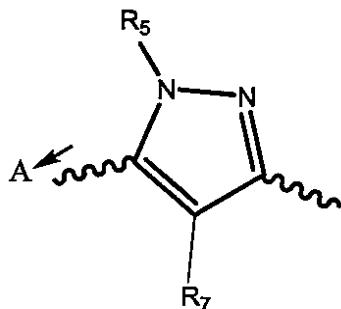
[態様 5]

A' が、 場合により置換されているフェニルである、 態様 4 に記載の化合物。

[態様 6]

Z が、

【 化 8 】



(式中、

R₅ は、 - H 、 C₁ ~ 6 アルキルまたは C₃ ~ 7 シクロアルキルであり、

R₇ は、 - H 、 ハロ、 C₁ ~ 6 アルキル、 C₃ ~ 7 シクロアルキル、 - O - (C₁ ~ 6 アルキル) 、 - OH 、 - CN 、 - COOR' 、 - OC(O)R' 、 NHR' 、 N(R')₂ 、 - NH C(O)R' 、 - NH S(O)₂ R' 、 - C(O)NHR' 、 または - S(O)₂ R' であり、 ここで、 R' は、 - H 、 C₁ ~ 6 アルキル、 または C₃ ~ 7 シクロアルキルである)

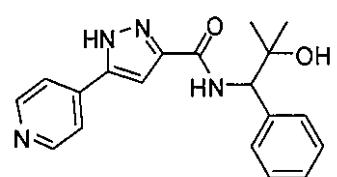
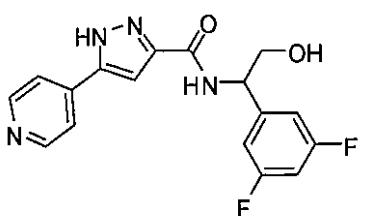
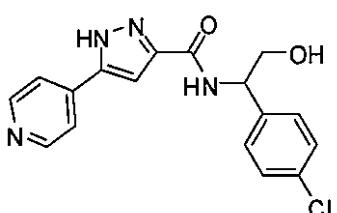
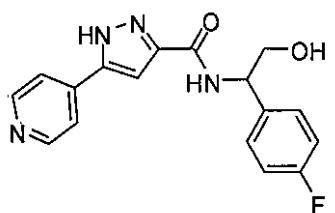
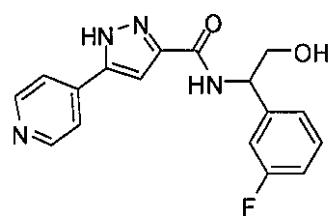
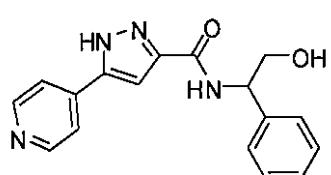
である、 態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 8]

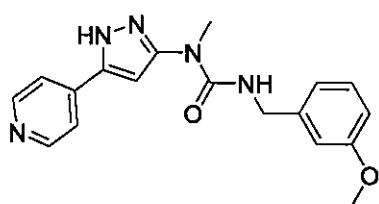
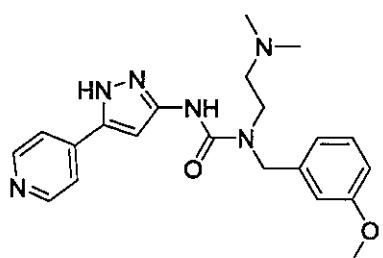
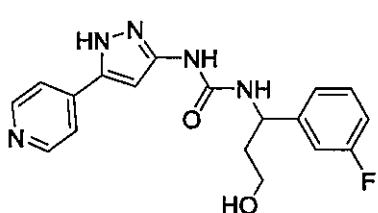
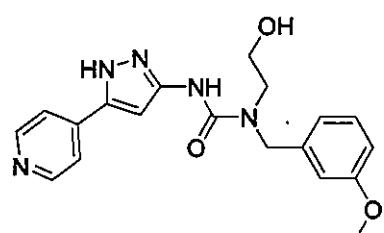
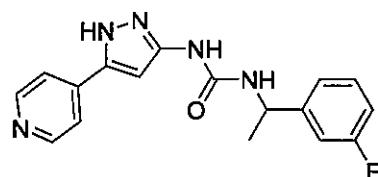
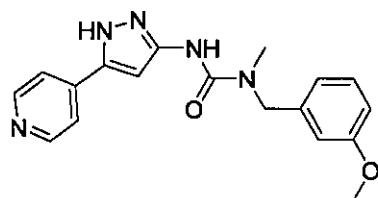
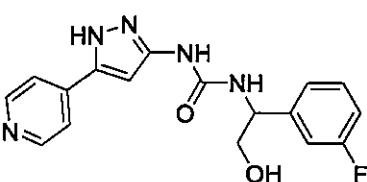
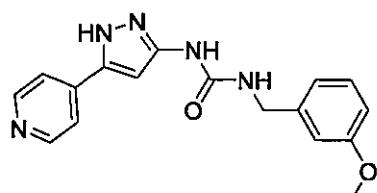
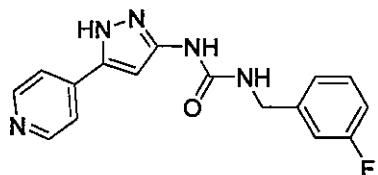
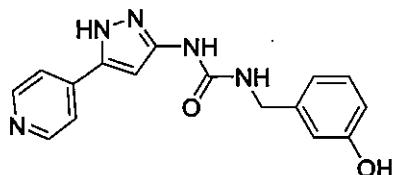
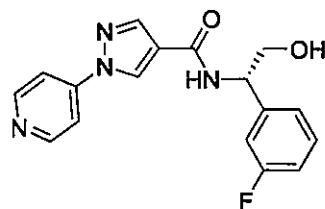
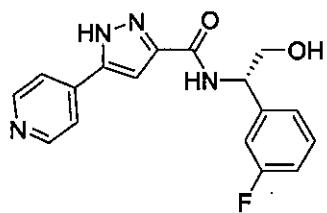
W が、 - OH 、 - NH₂ 、 - NHCH₃ 、 または - N(CH₃)₂ である、 態様 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

[態様 9]

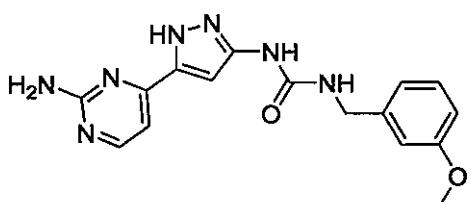
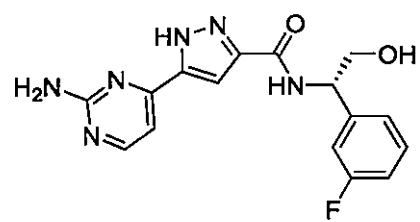
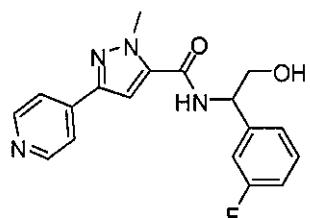
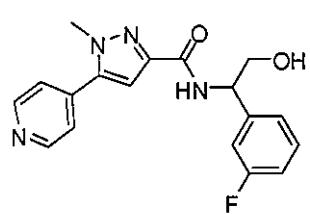
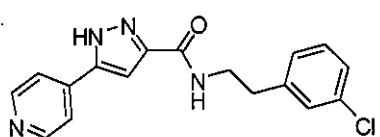
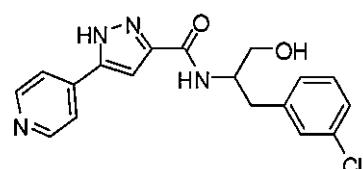
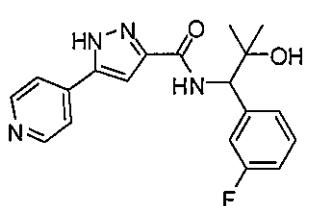
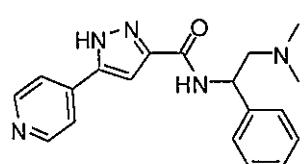
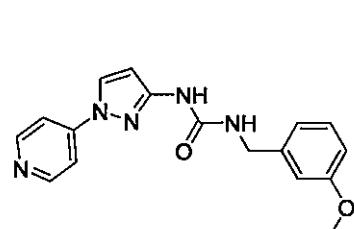
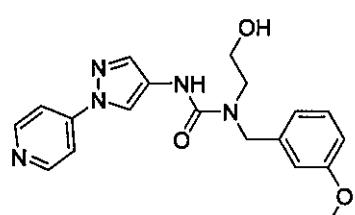
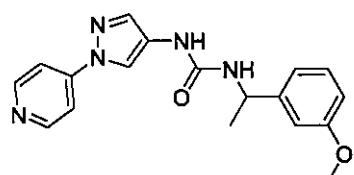
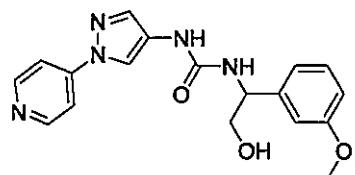
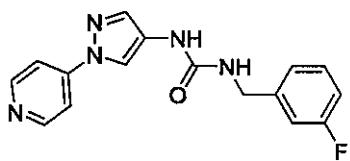
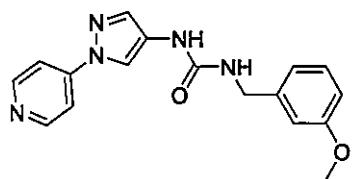
【化 9 - 1】



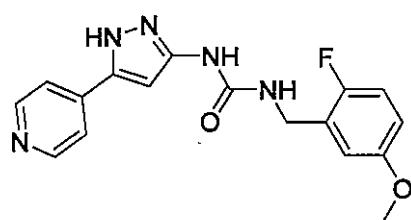
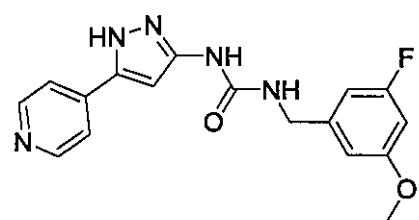
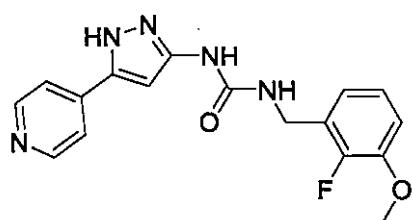
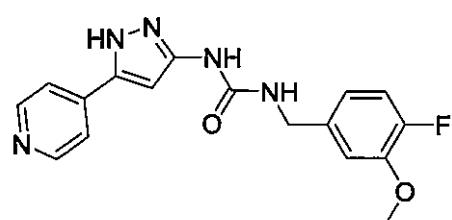
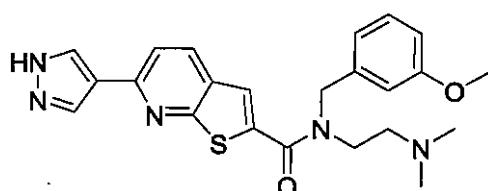
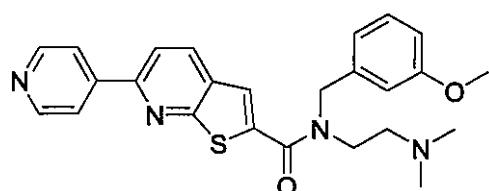
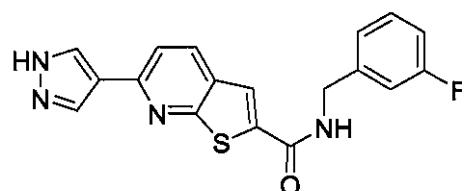
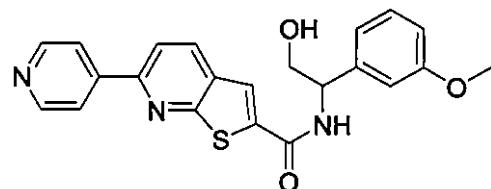
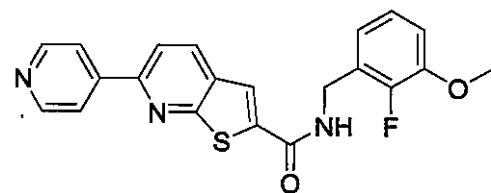
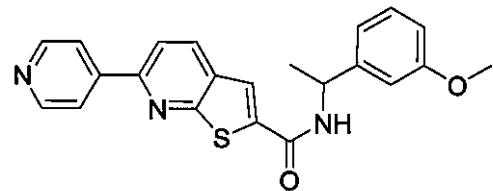
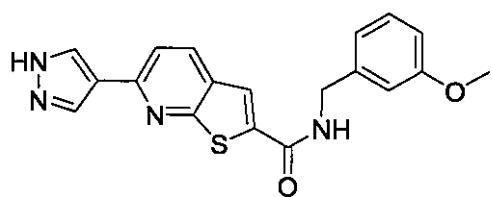
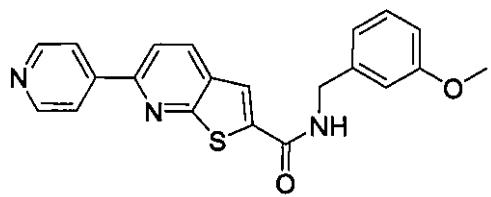
【化 9 - 2】



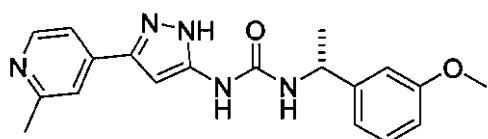
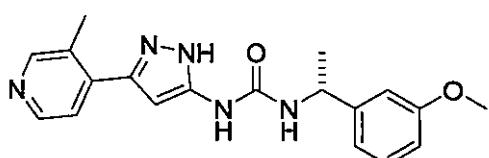
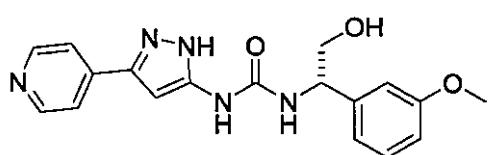
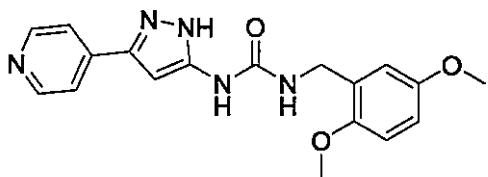
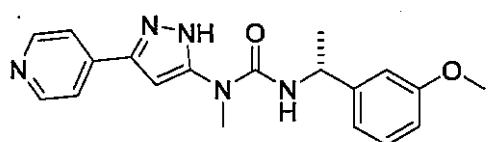
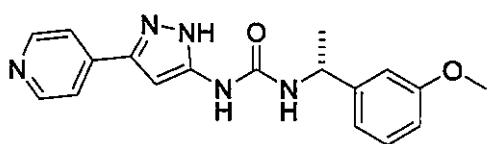
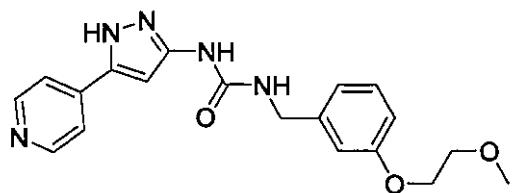
【化 9 - 3】



【化 9 - 4】



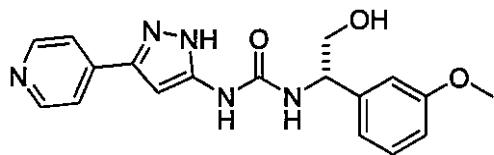
【化9-5】



からなる群から選択される、態様1に記載の化合物。

【態様10】

【化10】

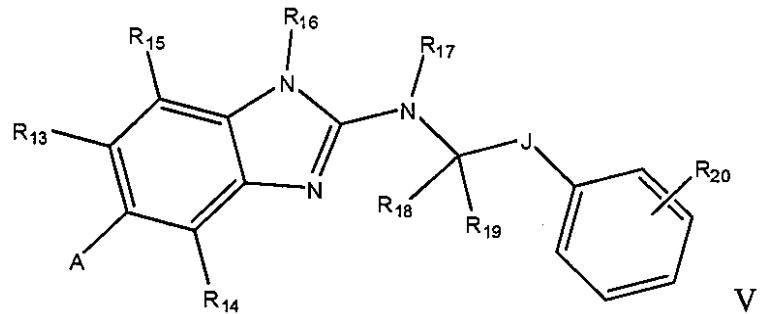


である、態様1に記載の化合物。

【態様11】

式Vの化合物：

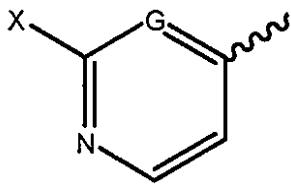
【化11】



[式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イルまたは

【化12】



(式中、

(i) Gは、C HまたはNであり、

(ii) Xは、水素、-OR₂または-NR₃R₄であり、ここで、R₂、R₃およびR₄の各々は、独立して、-HまたはC_{1～6}アルキルである)
であり；

R_{1～3}およびR_{1～4}の各々は、独立して、-H、ハロ、C_{1～6}アルキル、またはC_{3～7}シクロアルキルであり；

R_{1～5}およびR_{2～9}の各々は、独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHCO(O)R'、-NHCO(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキル、および3～10員複素環であり、ここで、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキル、または3～10員複素環の各々は、独立して、非置換であるか、またはハロ、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHCO(O)R'、-NHCO(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-S(O)₂R'、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R'およびR''の各々は、独立して、-HまたはC_{1～6}アルキルであり、場合によりR'およびR''は一緒にNまたはOに結合して4～8員複素環を形成し；

R_{1～6}、R_{1～7}、R_{1～8}およびR_{1～9}の各々は、独立して、-H、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキル、または3～10員複素環であり、ここで、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキル、または3～10員複素環は、非置換であるか、またはハロ、-OH、-CN、-COOR_a、-OR_a、-SR_a、-OC(O)R_a、-NHR_a、-NR_aR_b、-NHCO(O)R_a、-NHCO(O)NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-NS(O)₂R_a、-S(O)₂NR_aR_b、-S(O)₂R_a、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C_{1～6}アルキル、アリール、C_{3～7}シクロアルキルの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、-HまたはC_{1～6}アルキルであり、場合によりR_aおよびR_bは一緒にNまたはOに結合して4～8員複素環を形成し；

Jは、結合またはC_{1～6}アルキルである]。

[態様12]

Aが、ピラゾール-4-イルである、態様11に記載の化合物。

[態様13]

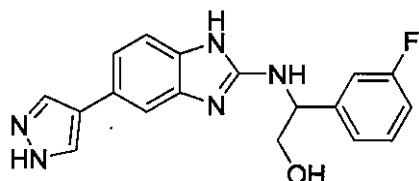
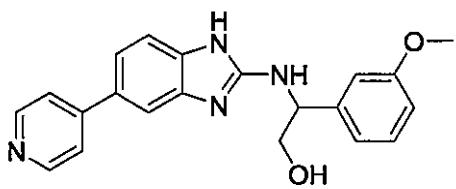
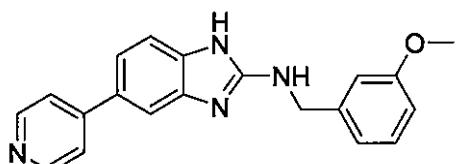
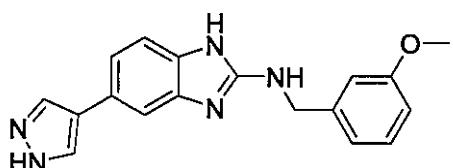
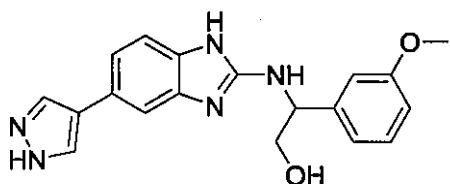
Aが、ピリジン-4-イルである、態様11に記載の化合物。

[態様14]

R_{1～3}とR_{1～4}の両方がメチルである、態様11から13のいずれか一項に記載の化合物。

[態様15]

【化13】



からなる群から選択される、態様11に記載の化合物。

[態様15]

Rhoキナーゼシグナル伝達経路のアップレギュレーションに関連する疾患の処置に使用するための、態様1から14のいずれか一項に記載の化合物。

[態様16]

対象の自己免疫障害を処置する方法であって、態様1から14のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様17]

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、乾癬、クローン病、アトピー性皮膚炎、湿疹、または移植片対宿主病（GVHD）である、態様16に記載の方法。

[態様18]

対象の心血管障害を処置する方法であって、態様1から14のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様19]

前記心血管疾患が、高血圧症、アテローム動脈硬化症、再狭窄、心肥大、高眼圧症、脳虚血、脳血管攣縮、または勃起不全である、態様18に記載の方法。

[態様20]

対象の炎症を処置する方法であって、態様1から14のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様21]

前記炎症が、喘息、心血管炎症、腎炎症または動脈硬化症である、態様20に記載の方法。

[態様22]

対象の中枢神経系障害を処置する方法であって、態様1から14のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様23]

前記中枢神経系障害が、ニューロン変性または脊髄損傷である、態様 2 2 に記載の方法。

[態様 2 4]

前記中枢神経系障害が、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、または多発性硬化症である、態様 2 2 に記載の方法。

[態様 2 5]

対象の動脈血栓性障害を処置する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 2 6]

前記動脈血栓性障害が、血小板凝集、または白血球凝集である、態様 2 5 に記載の方法。

[態様 2 7]

対象の線維性障害を処置する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 2 8]

前記線維性障害が、肝線維症、肺線維症、または腎線維症である、態様 2 7 に記載の方法。

[態様 2 9]

対象の緑内障を処置するまたは眼内圧を調節する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 3 0]

前記緑内障が、原発開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、先天性緑内障、正常眼圧緑内障、または続発性緑内障である、態様 2 9 に記載の方法。

[態様 3 1]

対象の新生物疾患を処置する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 3 2]

新生物障害が、リンパ腫、癌腫、白血病、肉腫、または芽細胞腫である、態様 3 1 に記載の方法。

[態様 3 3]

前記新生物障害が、急性骨髓性白血病（A M L）である、態様 3 2 に記載の方法。

[態様 3 4]

前記A M Lが、I T D - F L T 3⁺ A M Lである、態様 3 3 に記載の方法。

[態様 3 5]

新生物障害が、扁平上皮がん、小細胞肺がん（s m a l l - c e l l k i n g c a n c e r）、下垂体がん、食道がん、星細胞腫、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、肺腺癌（a d e n o c a r c i n o m a o f t h e k i n g）、肺扁平上皮癌（s q u a m o u s c a r c i n o m a o f t h e k i n g）、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がん、膵がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞癌、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜もしくは子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌、脳がん、子宮内膜がん、精巣がん、胆管細胞癌、胆囊癌、胃がん、黒色腫、または頭頸部がんである、態様 3 1 に記載の方法。

[態様 3 6]

対象のメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、または耐糖能障害を処置する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 3 7]

対象の骨粗鬆症を処置するまたは骨形成を促進する方法であって、態様 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法。

[態様 3 8]

血管新生要素を有する眼障害を処置する方法であって、態様 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物および血管新生阻害剤の治療有効量を対象に投与するステップを含む方法。

[態様 39]

前記眼障害が、加齢性黄斑変性（A M D）、脈絡膜新血管形成（C N V）、糖尿病黄斑浮腫（D M E）、虹彩新血管形成、ぶどう膜炎、血管新生緑内障、または未熟児の網膜炎（R O P）である、態様 38 に記載の方法。