

(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2014-512406

(P2014-512406A)

(43) 公表日 平成26年5月22日(2014.5.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 217/02 (2006.01)	C07D 217/02	4C034
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12 C S P	4C063
A61K 31/4725 (2006.01)	A61K 31/4725	4C065
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	4C086
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-506888 (P2014-506888)	(71) 出願人	512227638 アマケン エンヴェー ベルギー, ペー・3590 ティーベンペ ーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス インキュベーター
(86) (22) 出願日	平成24年4月27日 (2012.4.27)	(74) 代理人	100088904 弁理士 厄司 隆
(85) 翻訳文提出日	平成25年11月11日 (2013.11.11)	(74) 代理人	100124453 弁理士 賀延 由利子
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/057785	(74) 代理人	100135208 弁理士 大杉 輔也
(87) 國際公開番号	W02012/146724	(74) 代理人	100152319 弁理士 曽我 亜紀
(87) 國際公開日	平成24年11月1日 (2012.11.1)		
(31) 優先権主張番号	1107223.8		
(32) 優先日	平成23年4月29日 (2011.4.29)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

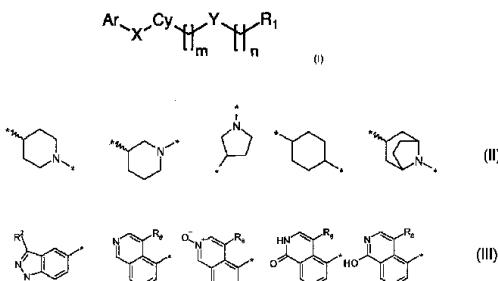
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規のROCK阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、新たなキナーゼ阻害剤、より具体的にはROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。特に、本発明は、新たなROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。加えて、本発明は、治療方法、並びに性機能障害、炎症性疾患、眼疾患、及び呼吸器疾患を含む多くの治療指標への適用のための薬剤の製造における上記化合物の使用に関する。

【選択図】図1

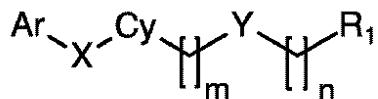


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、塩、水和物、若しくは溶媒和物：

【化 1】



(式中、

10

X は酸素、 - NH - 、又は直接結合であり、

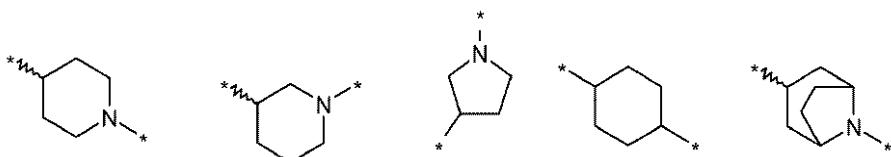
Y は - NH - 又は直接結合であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

m は 0 ~ 4 の整数であり、

Cy は、縮合炭素環、重炭素環、スピロ炭素環若しくは架橋炭素環及び複素環を含む飽和(多)環からなり、又は、

【化 2】

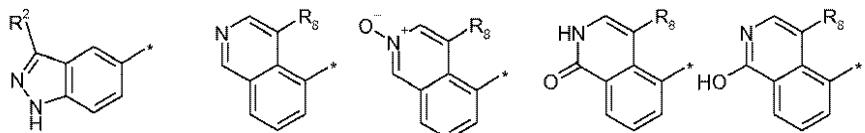


20

からなる群から選択される二価のラジカルを表し、

Ar は、

【化 3】



30

を含む群から選択され、

R² は水素又はメチルであり、

R⁸ は水素、メチル、ハロゲン、又はアルキニルであり、

R¹ は、ハロ又はC₁ ~ 6 アルキルで任意に置換されるアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、

- (CH₂)_p - C(=O) - NR³ R⁴、

- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、

-O-C₁ ~ 6 アルキル、-NH-C₁ ~ 6 アルキル、-S-C₁ ~ 6 アルキル、又は

40

-C₁ ~ 6 アルキル(ここで、該-O-C₁ ~ 6 アルキル、-NH-C₁ ~ 6 アルキル、

-S-C₁ ~ 6 アルキル、又は-C₁ ~ 6 アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³ R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び

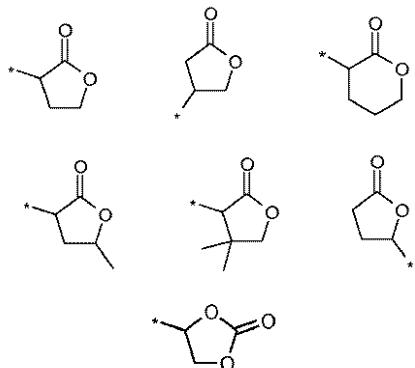
-S-Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される)からなる群から選択される置換基で置換され、

ここで、

p は 0 ~ 3 の整数であり、

Het¹ は、

【化4】



10

からなる群から選択され、

$R^{2\ 1}$ は任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルケニル、任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルキニル、任意に置換された $C_{3\sim15}$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^{2\ 2}$ は任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^3 は Het¹、 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $- (CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、 $- Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- S - Het^1$ 、 $- S - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、及び $- O - C_{2\sim6}$ アルキルからなる群から選択される 1つ、2つ、若しくは 3つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、 $- O - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、若しくは $- S - C_{2\sim6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、及び $- S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、

R^4 は水素若しくは $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、又は、

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子とともに、 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択される 1つの置換基で置換された複素環を形成し、ここで、該 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $- C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- S - Het^1$ 、 $- S - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、及び $- O - C_{2\sim6}$ アルキルからなる群から選択される 1つ、2つ、若しくは 3つの置換基で置換され、

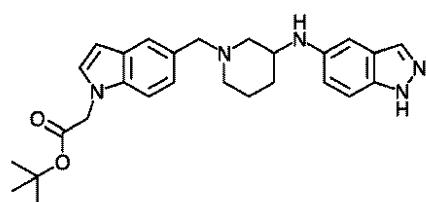
ここで、前記 $- O - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、若しくは $- S - C_{2\sim6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、及び $- S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、ただし、

R^1 は、 $- O - CH_2 - C(=O) - OR^{2\ 1}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $- (CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ によって置換されることなく、

前記式 I の化合物は、

【化5】



50

ではない)。

【請求項 2】

X が酸素又はNH、又はNHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

X が酸素、-NH-、若しくは直接結合、又は酸素若しくは-NH-、又は-NH-であり、

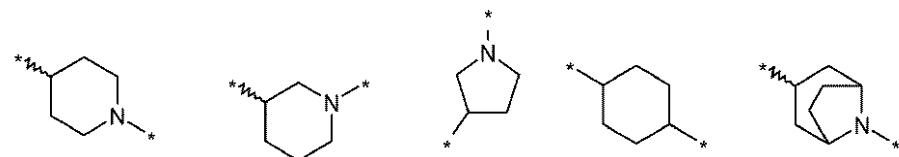
Y が-NH-若しくは直接結合であり、

n が0~4の整数であり、

m が0~4の整数であり、

Cy が、

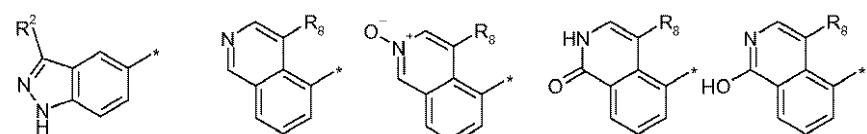
【化6】



からなる群から選択され、

Ar が、

【化7】



を含む群から選択され、

R² が水素若しくはメチル、又は水素であり、

R⁸ が水素、メチル、ハロゲン、若しくはアルキニル、又は水素若しくはメチル、又は水素であり、

R¹ が、ハロ又はC_{1~6}アルキルで任意に置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR^{2 1}、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR³R⁴、
- (CH₂)_p - C(=O) - SR^{2 2}、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、
-O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、又は
-C_{1~6}アルキル(ここで、該-O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、
-S-C_{1~6}アルキル、又は-C_{1~6}アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR^{2 1}、
-C(=O)-NR³R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び
-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換される)からなる群から選択される置換基で置換され、

ここで、

p は0~3の整数であり、

Het¹ は、

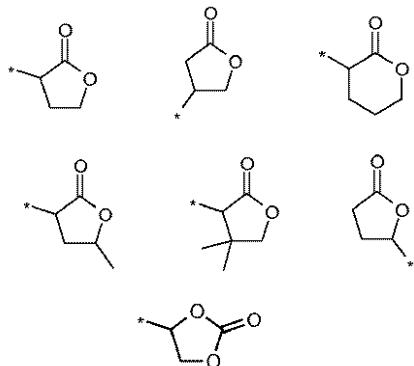
10

20

30

40

【化 8】

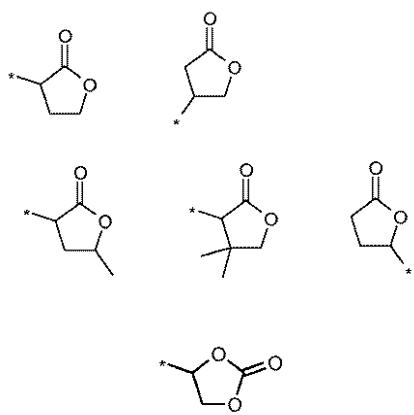


10

からなる群から選択され、

又は Het¹ は、

【化 9】

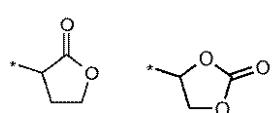


20

からなる群から選択され、

又は Het¹ は、

【化 10】



30

からなる群から選択され、

R²¹ は任意に置換された C_{1 ~ 20} アルキル、任意に置換された C_{1 ~ 20} アルケニル、任意に置換された C_{1 ~ 20} アルキニル、任意に置換された C_{3 ~ 15} シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、又は R²¹ は任意に置換された C_{1 ~ 20} アルキル及び任意に置換されたアリール、若しくはアリール及び任意に置換された C_{1 ~ 20} アルキルから選択され、

R²² は任意に置換された C_{1 ~ 6} アルキルであり、又は R²² は C_{1 ~ 6} アルキルであり、

R³ は Het¹、C_{1 ~ 20} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1 ~ 20} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、- Het¹、- NH - Het¹、- O - Het¹、- S - Het¹、- S - C_{2 ~ 6} アルキル、- NH - C_{2 ~ 6} アルキル、及び - O - C_{2 ~ 6} アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、- O - C_{2 ~ 6} アルキル、- NH - C_{2 ~ 6} アルキル、若しくは - S - C_{2 ~ 6} アルキルは、各々独立して C(=O) - OR²¹、- H

40

50

et^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、及び $-\text{S}-\text{Het}^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、

又は R^3 は Het^1 、 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立して $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、及び $-\text{S}-\text{Het}^1$ からなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つの置換基で置換され、

又は R^3 は Het^1 、 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル若しくはアリールからなる群から選択され、ここで、該 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル若しくはアリールは、各々独立して $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、及び $-\text{S}-\text{Het}^1$ からなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つ、又は1つの置換基で置換され、

R^4 は水素若しくは $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、又は水素からなる群から選択され、又は、

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子とともに、 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択される1つの置換基で置換された複素環を形成し、ここで、該 $\text{C}_{1 \sim 20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキル、及び $-\text{O}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキルからなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つの置換基で置換され、

ここで、前記 $-\text{O}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキル、若しくは $-\text{S}-\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキルは、各々独立して $\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、及び $-\text{S}-\text{Het}^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、

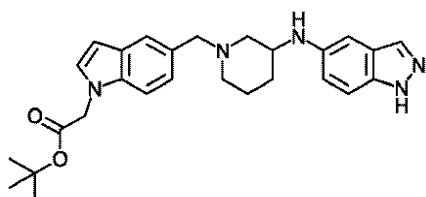
ただし、

R^1 は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ によって置換されることなく、

前記式Iの化合物は、

【化11】



ではない、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、

- $(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、
- $(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、
- $(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{22}$ 、

Het^1 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、又は $-\text{S}-\text{Het}^1$ 、及び、 $-\text{O}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、若しくは $-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル（ここで、該 $-\text{O}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、若しくは $-\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルは、各々独立して $\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{Het}^1$ 、 $-\text{O}-\text{Het}^1$ 、 $-\text{NH}-\text{Het}^1$ 、及び $-\text{S}-\text{Het}^1$ からなる群から選択される置換基で置換された、アリール若しくはヘテロアリール、又はアリール、若しくはインドリル以外の任意のヘテロアリール、又はフェニル、ピロリル若しくはチオフェニルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。）からなる群から選択される置換基で置換された、アリール若しくはヘテロアリール、又はアリール、若しくはインドリル以外の任意のヘテロアリール、又はフェニル、ピロリル若しくはチオフェニルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

10

20

30

40

50

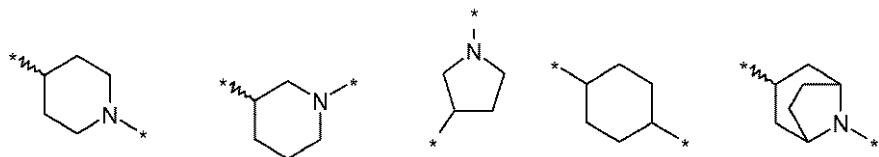
R¹ が、

- (C H₂)_p - C (=O) - O R^{2 1}、
 - (C H₂)_p - C (=O) - N R³ R⁴、
 - (C H₂)_p - C (=O) - S R^{2 2}、
 - O - C_{1 ~ 6} アルキル、 - NH - C_{1 ~ 6} アルキル、 - S - C_{1 ~ 6} アルキル、又は
 - C_{1 ~ 6} アルキル（ここで、該 - O - C_{1 ~ 6} アルキル、 - NH - C_{1 ~ 6} アルキル、
 - S - C_{1 ~ 6} アルキル、若しくは - C_{1 ~ 6} アルキルは、各々独立して - C (=O) -
 O R^{2 1}、 - C (=O) - N R³ R⁴、 Het¹、 - O - Het¹、 - NH - Het¹、
 及び - S - Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択
 される置換基で置換された、アリール若しくはヘテロアリール、又はフェニル、ピロリル
 若しくはチオフェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 6】

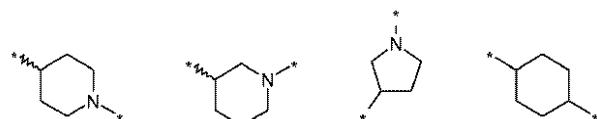
Cy が、

【化 1 2】



からなる群、又は、 20

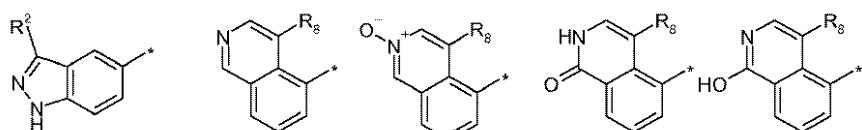
【化 1 3】



からなる群から選択される二価のラジカルを表し、

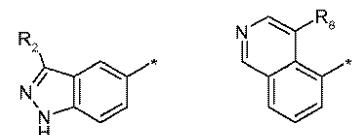
Ar が、

【化 1 4】



からなる群、又は、

【化 1 5】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 7】

以下の制限の 1 つ又は複数が適用される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物：

X が酸素、 - NH - 若しくは直接結合、又は酸素若しくは - NH - 、又は - NH - である；

Y が - NH - 若しくは直接結合、又は - NH - である；

n が 0 ~ 4 の整数、又は 0 若しくは 1 である；

m が 0 ~ 4 の整数、又は 0 若しくは 1 である；

Cy が縮合炭素環、重炭素環、スピロ炭素環又は架橋炭素環及び複素環を含む飽和（多）環からなる二価のラジカルを表す；

10

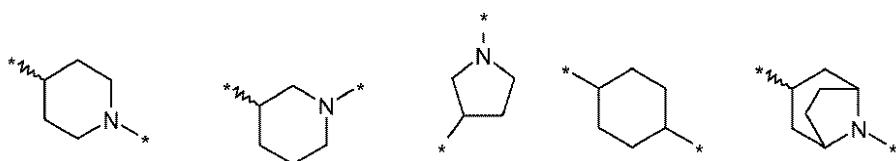
20

30

40

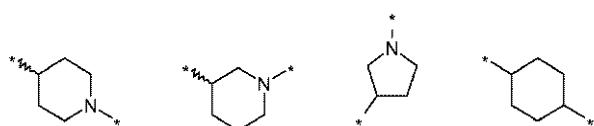
50

Cyが、
【化16】



からなる群、又は、

【化17】

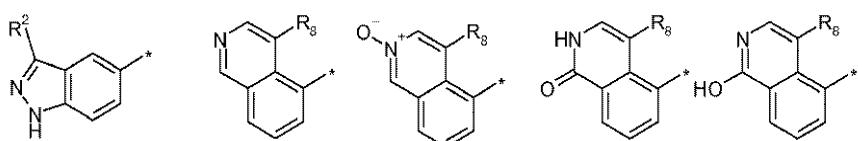


10

からなる群から選択される；

Arが、

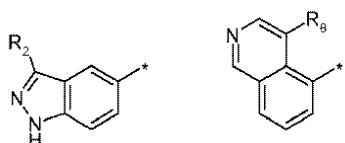
【化18】



20

を含む群、又は、

【化19】



30

からなる群から選択される；

R²が水素若しくはメチル、又は水素である；

R⁸が水素、メチル、ハロゲン、若しくはアルキニル、又は水素若しくはメチル、又は水素である；

R¹が、ハロ又はC_{1~6}アルキルで任意に置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR³ R⁴、
- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、
-O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、又は-C_{1~6}アルキル（ここで、該-O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、又は-C_{1~6}アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³ R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基、又は、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR³ R⁴、
- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、及び、
- O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、若しくは-C_{1~6}アルキル（ここで、該-O-C_{1~6}アルキル、-NH-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、又は-C_{1~6}アルキルは、各々独立して-C(=O)-

40

50

O) - OR^{2 1}、- C(=O) - NR^{3 R⁴、Het¹、- O - Het¹、- NH - Het¹、及び - S - Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される)、又は - C(=O) - NR^{3 R⁴で置換された - O - C_{1 ~ 6} アルキルからなる群から選択される置換基で置換される;}}

R¹ が、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR^{2 1}、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR^{3 R⁴、}
- (CH₂)_p - C(=O) - SR^{2 2}、

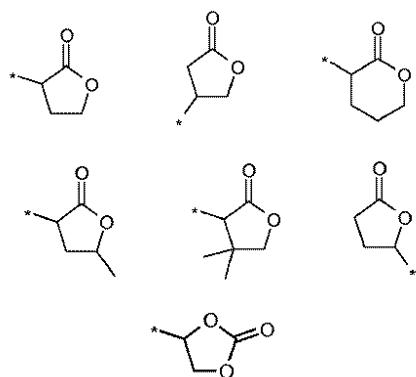
Het¹、- O - Het¹、- NH - Het¹、若しくは - S - Het¹、及び、
- O - C_{1 ~ 6} アルキル、- NH - C_{1 ~ 6} アルキル、- S - C_{1 ~ 6} アルキル、若
しくは - C_{1 ~ 6} アルキル(ここで、該 - O - C_{1 ~ 6} アルキル、- NH - C_{1 ~ 6} アル
キル、- S - C_{1 ~ 6} アルキル、若しくは - C_{1 ~ 6} アルキルは、各々独立して - C(=O) - OR^{2 1}、- C(=O) - NR^{3 R⁴、Het¹、- O - Het¹、- NH - Het¹、及び - S - Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される)からなる群から選択される置換基、又は、}

- (CH₂)_p - C(=O) - OR^{2 1}、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR^{3 R⁴、}
- (CH₂)_p - C(=O) - SR^{2 2}、及び、
- O - C_{1 ~ 6} アルキル、- NH - C_{1 ~ 6} アルキル、- S - C_{1 ~ 6} アルキル、若
しくは - C_{1 ~ 6} アルキル(ここで、該 - O - C_{1 ~ 6} アルキル、- NH - C_{1 ~ 6} アル
キル、- S - C_{1 ~ 6} アルキル、若しくは - C_{1 ~ 6} アルキルは、各々独立して - C(=O) - OR^{2 1}、- C(=O) - NR^{3 R⁴、Het¹、- O - Het¹、- NH - Het¹、及び - S - Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される)、又は - C(=O) - NR^{3 R⁴ で置換された - O - C_{1 ~ 6} アルキルからなる群から選択される置換基で置換された、アリール若しくはヘテロアリール、又はアリール、ピロリル若しくはチオフェニル、又はフェニル、ピロリル若しくはチオフェニルである;}}

p が 0 ~ 3 の整数、又は 0 若しくは 1 である;

Het¹ が、

【化 2 0】



からなる群から選択され、
又は Het¹ が、

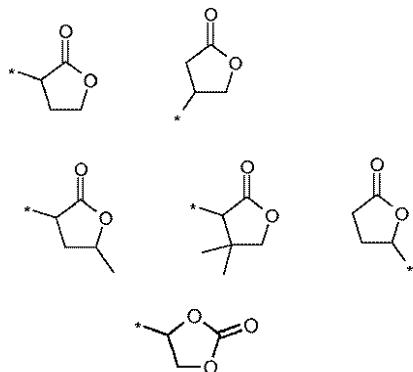
10

20

30

40

【化21】

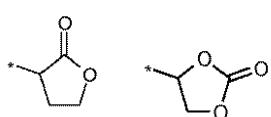


10

からなる群から選択され、

又は Het¹が、

【化22】



20

R²¹が任意に置換されたC_{1～2}アルキル、任意に置換されたC_{1～2}アルケニル、任意に置換されたC_{1～2}アルキニル、任意に置換されたC_{3～15}シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたC_{1～2}アルキル及び任意に置換されたアリール、又はアリール及び任意に置換されたC_{1～2}アルキルからなる群から選択される；

R²¹がC_{1～2}アルキル又はアリールから選択され、ここで、該C_{1～2}アルキル若しくはアリールは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1～6}アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びアルコキシから選択される1つ又は複数の基で任意に置換され、又はシクロアルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、及びヘテロシクリルから選択される1つの基で任意に置換される；

R²¹がアリール及びC_{1～2}アルキルから選択され、ここで、該C_{1～2}アルキルはハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1～6}アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、若しくはアルコキシ、又はシクロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、及びヘテロシクリルで任意に置換される；

R²²が任意に置換されたC_{1～6}アルキル、又はC_{1～6}アルキルである；

R³がHet¹、C_{1～2}アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該C_{1～2}アルキル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C_{2～6}アルキル、-NH-C_{2～6}アルキル、及び-O-C_{2～6}アルキルからなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、-O-C_{2～6}アルキル、-NH-C_{2～6}アルキル、若しくは-S-C_{2～6}アルキルは、各々独立してC(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換され、

又はR³がHet¹、C_{1～2}アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該C_{1～2}アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立して-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つ

40

50

の置換基で置換され、

又は R^3 が Het^1 、 $C_{1\sim 2}0$ アルキル、若しくはアリールからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1\sim 2}0$ アルキル若しくはアリールは、各々独立して - $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- Het^1 、及び - $S - Het^1$ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つ、又は 1 つの置換基で置換され、

又は R^3 が Het^1 、 $C_{1\sim 2}0$ アルキル、若しくはフェニルからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1\sim 2}0$ アルキル若しくはフェニルは、各々独立して - $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- Het^1 、及び - $S - Het^1$ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つ、又は 1 つの置換基で置換される；

R^4 が水素若しくは $O C_{1\sim 6}$ アルキル、又は水素からなる群から選択される；

10

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子とともに、 $C_{1\sim 2}0$ アルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択される 1 つの置換基で置換された複素環を形成し、ここで、該 $C_{1\sim 2}0$ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、- $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- Het^1 、- $O - Het^1$ 、- $S - Het^1$ 、- $S - C_{2\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{2\sim 6}$ アルキル、及び - $O - C_{2\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記 - $O - C_{2\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{2\sim 6}$ アルキル、又は - $S - C_{2\sim 6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- Het^1 、- $O - Het^1$ 、- $NH - Het^1$ 、及び - $S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される；

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子とともに複素環を形成することはない；

20

R^1 が、- $O - CH_2 - C(=O) - OR^{2\ 1}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることはない；

R^1 がインドリルから選択されることはない；

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で - $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ によって置換されることはない；

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはメタ位で置換され、又は該フェニルはメタ位で、

- $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - NR^3 R^4$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - SR^{2\ 2}$ 、

30

- Het^1 、- $O - Het^1$ 、- $NH - Het^1$ 、若しくは - $S - Het^1$ 、及び、- $O - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S - C_{1\sim 6}$ アルキル、若しくは - $C_{1\sim 6}$ アルキル（ここで、該 - $O - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S - C_{1\sim 6}$ アルキル、若しくは - $C_{1\sim 6}$ アルキルは、各々独立して - $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- $C(=O) - NR^3 R^4$ 、 Het^1 、- $O - Het^1$ 、- $NH - Het^1$ 、及び - $S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基、

又は、

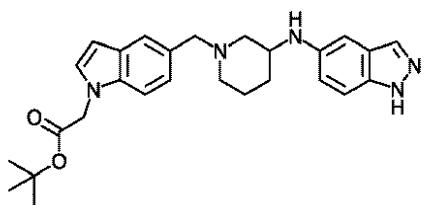
- $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - NR^3 R^4$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - SR^{2\ 2}$ 、及び、

40

- $O - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S - C_{1\sim 6}$ アルキル、若しくは - $C_{1\sim 6}$ アルキル（ここで、該 - $O - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $NH - C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S - C_{1\sim 6}$ アルキル、若しくは - $C_{1\sim 6}$ アルキルは、各々独立して - $C(=O) - OR^{2\ 1}$ 、- $C(=O) - NR^3 R^4$ 、 Het^1 、- $O - Het^1$ 、- $NH - Het^1$ 、及び - $S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される）、又は - $C(=O) - NR^3 R^4$ で置換された - $O - C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される置換基によって置換される；

前記式 I の化合物が、

【化23】



ではない。

【請求項8】

ヒト又は動物用の医薬として使用される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物
。

【請求項9】

ヒト又は動物用の医薬としての使用に好適な請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項10】

平滑筋細胞機能、炎症、線維化、過剰な細胞増殖、過剰な血管形成、過敏性、バリア機能障害、神経変性(neurodegeneration)、及びリモデリングに関わる疾患等のR O C Kが関与する少なくとも1つの疾患又は障害の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、皮膚疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、及びアレルギーからなる群から選択される少なくとも1つの疾患又は障害の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

網膜症、視神經症、緑内障、炎症性眼疾患、並びに黄斑変性症及び網膜色素変性症等の網膜変性疾患からなる群から選択される眼疾患、又は緑内障の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、鼻炎、及び呼吸窮迫症候群から選択される気道疾患、又は喘息又はCOPDの予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項14】

副鼻腔問題、聴覚問題、歯痛、扁桃炎、潰瘍、及び鼻炎から選択される耳鼻咽喉疾患の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項15】

過角化症、錯角化症、顆粒層肥厚、表皮肥厚症、異常角化症、海綿状態、及び潰瘍形成から選択される皮膚疾患の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項16】

炎症性腸疾患(IBD)、大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎、及びクロール病から選択される腸疾患の予防及び／又は治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物。

【請求項17】

勃起不全、性腺機能低下症、膀胱疾患、高血圧、肺高血圧、若しくは骨盤手術後の障害から選択される性機能障害の予防及び／又は治療に、及び／又は高血圧、鬱病、若しくは不安神経症の治療に使用される薬物等の或る特定の薬物を用いた治療に関連す

10

20

30

40

50

る性機能障害の治療に使用される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物の使用。

【請求項18】

眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、皮膚疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及びCNS障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、及びアレルギーを含む群から選択される少なくとも1つの疾患又は障害を予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項19】

網膜症、視神経症、緑内障、炎症性眼疾患、並びに黄斑変性症及び網膜色素変性症等の網膜変性疾患からなる群から選択される眼疾患、又は緑内障を予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項20】

肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、鼻炎、及び呼吸窮迫症候群からなる群から選択される気道疾患、又は喘息又はCOPDを予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項21】

副鼻腔問題、聴覚問題、歯痛、扁桃炎、潰瘍、及び鼻炎からなる群から選択される耳鼻咽喉疾患を予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項22】

過角化症、錯角化症、顆粒層肥厚、表皮肥厚症、異常角化症、海綿状態、及び潰瘍形成からなる群から選択される皮膚疾患を予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項23】

炎症性腸疾患(IBD)、大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎、及びクローン病からなる群から選択される腸疾患を予防及び/又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項24】

勃起不全、性腺機能低下症、膀胱疾患、高血圧、糖尿病、若しくは骨盤手術後の障害からなる群から選択される性機能障害を予防及び/又は治療し、及び/又は高血圧、鬱病、若しくは不安神経症の治療に使用される薬物等の或る特定の薬物を用いた治療に関連する性機能障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新たなキナーゼ阻害剤、より具体的にはROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。特に、本発明は、新たなROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

セリン／トレオニンプロテインキナーゼ R O C K は、ヒトにおいては 2 つのアイソフォーム R O C K I 及び R O C K I I からなる。R O C K I は 18 番染色体上にコードされるが、R h o キナーゼとも呼ばれる R O C K I I は 12 番染色体上に位置する。これらはどちらも 160 kDa 近くの分子量を有する。これらは 65 % の全体的な相同意を有し、キナーゼ領域においては 95 % 相同である。それらの配列類似性にも関わらず、R O C K I 及び R O C K I I は組織分布が異なる。R O C K I の最高レベルの発現は、心臓、肺、及び骨格組織において観察されるが、R O C K I I は主として脳において発現される。最近のデータから、これら 2 つのアイソフォームが部分的に機能的に (functionally) 余剰であり、R O C K I がより免疫学的事象に関与し、R O C K I I がより平滑筋機能に関与することが示されている。R O C K という用語は、R O C K I (R O C K - 、 p 160 R O C K 、又は R h o キナーゼ) 及び R O C K I I (R O C K - 又は R h o キナーゼ) を指すものである。

10

【0003】

R O C K 活性は、R h o (R a s 相同) G T P 結合タンパク質の成員である G T P アーゼ R h o A によって増強されることが示されている。活性な G T P 結合状態の R h o A は、自己阻害カルボキシル末端ループ中に位置する R O C K の R h o 結合領域 (R B D) と相互作用する。結合の際に、R O C K 隣性調節領域とキナーゼ領域との間の相互作用が妨げられる。このプロセスによって、キナーゼが、それが完全に活性であるオープンな立体配座を得ることが可能となる。オープンな立体配座は、キナーゼカルボキシル末端領域中の P H 領域へのアラキドン酸等の脂質活性化因子の結合によっても誘導される。別の活性化機構はアボトーシス中に起こると記載され、R O C K I 及び R O C K I I のそれについてカスパーゼ - 3 及びカスパーゼ - 2 (又はグランザイム B) によるカルボキシル末端の切断を伴う。

20

【0004】

R O C K は、平滑筋収縮、アクチン細胞骨格構築、血小板活性化、ミオシンホスファターゼの細胞接着、細胞移動、細胞増殖、及び細胞生存の下方制御、大動脈平滑筋細胞のトロンビン誘導応答、心筋細胞の肥大、気管支平滑筋収縮、平滑筋収縮、並びに非筋細胞の細胞骨格再構築、容積調節アニオンチャネルの活性化、神経突起退縮、創傷治癒、細胞形質転換、並びに遺伝子発現等の様々な細胞機能において重要な役割を果たす。R O C K は自己免疫及び炎症に関与する幾つかのシグナリング経路においても作用する。R O C K は、T N F 及び他の炎症性サイトカインの産生をもたらす重要な分子である N F - B の活性化の一端を担うことが示されている。R O C K 阻害剤は、リポ多糖 (L P S) 刺激性 T H P - 1 マクロファージにおける T N F - 及び I L - 6 の産生に対して作用することが報告されている。したがって、R O C K 阻害剤は、自己免疫疾患及び炎症性疾患、並びに酸化的ストレスを治療する有用な治療法を提供する。

30

【0005】

R O C K は、血管形成に関与する多数の重要な細胞プロセスにおいて重要な役割を果たす。これらのプロセスとしては、ストレスファイバー形成、内皮細胞 (E C) 極性、E C 接着、E C 運動性、細胞質分裂、及びアボトーシスが挙げられる。以前の研究によって、R h o シグナリングが、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) 依存性の *i n v i t r o* 毛細管形成及び *i n v i v o* 血管形成に不可欠であることが既に示されている。このことから、R h o / R O C K 阻害が、角膜の血管新生又は加齢性黄斑変性症等の血管形成関連障害を治療する新たな方法となり得ることが示唆される。

40

【0006】

結論として、R O C K は平滑筋細胞機能における主要な制御点であり、様々な炎症細胞における炎症プロセス、並びに多くの罹病器官における線維化及びリモデリングに関わる重要なシグナリング成分である。加えて、R O C K は、眼疾患、気道疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及び C N S 障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、血液疾患、骨疾患、糖尿病、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、肝疾患、全身性エリ

50

テマトーデス (lupuserythematosus) 、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、早産、感染、アレルギー、肥満、腎疾患、並びに AIDS を含む様々な疾患及び障害に関係があるとされている。

【 0 0 0 7 】

ROCKは、ノックアウトモデル及び多数の学術研究によって実証されるように比較的安全な標的であるようである。これらのKOマウスデータを、くも膜下出血後の血管攣縮の治療に使用される適度に強力なROCK阻害剤であるファスジルを用いた市販後調査と組み合わせると、ROCKが真の重要な薬物標的であることが示される。

【 0 0 0 8 】

ROCK阻害剤は、ROCK経路に関係がある障害の治療用の治療剤として有用であり得る。したがって、特にこれらの障害の大半に対する現在利用可能な不適切な治療を考えると、ROCK活性化に関連する様々な疾患又は病態を治療するのに有用なROCK阻害剤を開発することの必要性は大きい。幾つかの非限定的な例は緑内障、喘息、及びCOPDである。

【 0 0 0 9 】

緑内障は、不可逆的失明の2番目に重要な原因である神経変性疾患である。この疾患は、眼圧 (IOP) の上昇及び網膜神経節細胞アポトーシスの進行を特徴とし、不可逆的な視野欠損を引き起こす。この疾患の現行の治療は、緑内障の唯一ではないが主要な危険因子であるIOPを低下させることを対象とする。現行の治療法は疾患を治癒せず、抑制するものでしかなく、更には刺激、局部的副作用及び全身性副作用を引き起こすことから、治療の改善が必要とされている。加えて、ROCK阻害剤の抗炎症要素及び神経再生要素のような更なるプラス効果が非常に好ましい。Y-27632等の参照ROCK阻害剤は、培養ヒトTM細胞において細胞形状の変化を引き起こし、ストレスファイバー、接着斑、及びMLCリン酸化を減少させる。これらはin vitroでヒト小柱網を弛緩させ、in vitroでヒトシュレム管内皮細胞を弛緩させ、動物に局所的に適用した場合に、小柱網房水流出 (trabecular outflow) の著しい増加をもたらし、眼圧の強い低下を生じる。

【 0 0 1 0 】

アレルギー性喘息は、遺伝的に感受性の強い人における遍在性環境タンパク質に対する不適応な免疫応答に起因する慢性炎症性気道障害である。それなりに成功した治療法にも関わらず、これらの治療法は治癒をもたらさないため、アレルギー性喘息の有病率は増加しており、依然として憎悪及び無反応者数の増加が存在する。この疾患の全ての要素に対処する新たな効果的なステロイド節約治療が必要とされている。

【 0 0 1 1 】

加齢性黄斑変性症 (AMD) は、高齢者集団における視力喪失の主な原因である。ウェット型、すなわち新生血管性のAMDは、脈絡膜血管新生 (CNV) 、黄斑浮腫及び光受容細胞死のために急激で重篤な視力喪失をもたらす。最近では、抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 治療法が、ウェット型AMDにおける活動性CNVに対して第1選択の治療法となっている。VEGFは血管形成及び血管透過性を促進し、CNV形成において重要な役割を果たす。VEGF又はその受容体を妨げることを目的とする種々の薬物が開発されている。血管新生に加えて、AMDの病因には炎症及び瘢痕も含まれる。最近の前臨床試験により、抗VEGF治療が血管形成の低減に制限され、炎症及び瘢痕を生じることさえあることが示されている。別の大きな懸念は、抗VEGFが血管の退縮及び神経変性による大きな全身性副作用、並びに局所副作用を生じる可能性があることである。そのため、代替的な治療法が必要とされている。以前の研究から、Y-27632によるROCK1及びROCK2の薬理学的阻害が血管形成を強く妨げ、ROCK阻害が炎症及び瘢痕を低減することが既に示されている。したがって、ROCK阻害剤は、ウェット型AMDの治療にとって魅力的な改善された抗VEGF治療法の代替案であり得る。

【 0 0 1 2 】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、異常な炎症性応答、気管支収縮、並びに肺組織のリ

10

20

30

40

50

モデリング及び破壊に関連する不可逆的な気流制限を特徴とする疾患群を表す。これは世界中で主要な死因の1つであり、有病率は着実に増大している。現行のレジメンでは不十分であるため、新規の治療アプローチが緊急に必要とされている。グルココルチコイドは効果が限られているか、又は効果を有しないため、現行の治療は気管支拡張剤に本質的に基づくものである。R O C K 阻害剤は、C O P D を治療する新規の治療法を提供することができる。Y - 2 7 6 3 2 等の参照R O C K 阻害剤は、ヒトの単離気管支標本を弛緩させ、麻酔動物において気道抵抗の増大を抑え、*in vitro* 及び *in vivo* で作動薬の弛緩効果を高め、吸入時の急速な気管支拡張をもたらす。加えて、R O C K 阻害剤は酸化的ストレスの臨床的指標であるH₂O₂ によって誘導される気管平滑筋収縮を妨げる。気道炎症に関しては、R O C K 阻害剤は、炎症性物質によって媒介される経内皮透過性の増大に対抗し、内皮障壁の完全性を維持し、*in vivo* でオボアルブミンチャレンジ後の好酸球の流入を阻害し、肺水腫形成及び好中球移動を防ぎ、アレルギーマウスにおけるメタコリン(methacholine) 及びセロトニンに対する気道HRを抑制し、LPS誘導性TNF放出を妨げる。気道の線維化及びリモデリングについては、R O C K 阻害剤は、気道平滑筋細胞の移動の誘導を妨げる。気道リモデリングにおけるR O C K の役割の *in vitro* エビデンスが、ヒト肺癌細胞株、ウシ気管平滑筋細胞、及びヒト気道平滑筋において得られた。線維症全般におけるR O C K の役割の *in vivo* 証拠が、R O C K の部分欠失に応じて減弱化した(attenuated) 心筋線維症を示すマウスによってもたらされた。慢性高血圧ラットモデルにおける心筋梗塞に応じたY - 2 7 6 3 2 による、また、鬱血性心不全の場合のファスジルによる心筋線維症の減弱化は、リモデリングにおけるR O C K の重要性を更に示唆する。最後に、R O C K 阻害剤は、平滑筋細胞のアポトーシスによる細胞消失を増大させる。

10

20

30

40

【 0 0 1 3 】

幾つかの異なるクラスのR O C K 阻害剤が知られている。現在の焦点は腫瘍学及び心臓血管系への適用である。これまで、R O C K 阻害剤の顕著な治療可能性は、限られた範囲内でしか検討されてこなかった。これは、R O C K が強力かつ広範な生化学的調節因子であり、R O C K の全身的阻害が、ほとんどの疾患の治療にとって副作用であると考えられる強い生物学的影響をもたらすためである。実際に、強い炎症性要素を有する疾患の治療へのR O C K 阻害剤の医学的使用は、平滑筋細胞収縮の強直期の調節におけるR O C K の極めて重要な役割によって阻まれている。全身に利用可能なR O C K 阻害剤は、血圧の著しい低下を誘導する。したがって、異なる性質を有するR O C K 阻害剤が強く必要とされている。

【 0 0 1 4 】

平滑筋機能、及び / 又は炎症プロセス、及び / 又はリモデリングを調節することによる障害の標的特異的治療については、R O C K 阻害剤を標的器官に送達すること、及び相当量のこれらの薬物が他の器官に入るのを回避することが非常に望ましい。したがって、局部適用又は局所適用が望まれる。通常、薬物の局所投与は、気道障害、眼障害、性機能障害、及び皮膚障害の治療に適用されている。加えて、罹病組織への局部的な注射 / 浸潤は、局部に適用されるR O C K 阻害剤の潜在的な医学的使用を更に拡大する。或る特定の基準が満たされていれば、これらの局部適用によって、標的組織において高い薬物濃度が達成される。加えて、R O C K 阻害剤をインプラント及びステントに含入させることによって、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及び心不全等のC V 疾患の局部治療にまで医学的適用を更に広げることができる。

【 0 0 1 5 】

直接局部適用が医療行為において好ましいにも関わらず、体循環に到達する薬物レベルが懸念されている。例えば吸入による局部送達による気道疾患の治療は例えば、大量の薬物がG I 管に入ること及び / 又は肺を介した体内吸収による全身曝露のリスクを有する。局部送達による眼疾患の治療についても、角膜の低い透過性、流体に対する低い容量、効率的な排出、及び眼瞼における血管の存在のために、相当量の薬物がG I 管及び / 又は体循環に入る。皮膚適用、局部注射、及び埋め込み型の医療機器についても、体循環への漏

50

出の重大なリスクがある。したがって、局部適用に加えて、化合物は好ましくは相当の全身的曝露を回避する更なる性質を有するべきである。

【0016】

ソフトドラッグ (Soft drugs) は、体循環に入ると不活性化される生物学的に活性な化合物である。この不活性化は、著しく低下した機能活性、又は好ましくは無視することのできる機能活性を示す予測可能な代謝産物への上記ソフトドラッグの制御された変換を伴う。不活性化は肝臓内で達成することができるが、好ましい不活性化は血液中で起こるべきである。これらの化合物は、標的組織 / 器官に局部適用すると、それらの所望の効果を局部的に発揮する。ソフトドラッグはその組織から体循環へ漏出すると、非常に迅速に不活性化される。このため、最適なソフトドラッグは、標的組織 / 器官において所望の生物学的効果を発揮するのに十分に安定であるが、血液中で生物学的に不活性な化合物へと迅速に分解される。したがって、ソフトドラッグは、機能的に活性な薬物化合物への全身曝露の低減を可能にする。加えて、最適なソフトドラッグがそれらの生物学的標的で滞留作用 (retention) を有することが非常に好ましい。この性質は1日の適用回数を制限し、薬物及び代謝産物の全負荷を低減するために非常に望ましく、更には患者のコンプライアンスを大幅に増加させる。ソフトドラッグは、機能的に活性な代謝産物への制御された変換を受け、通常は機能的に活性な化合物への曝露の増加をもたらすことを目的とするプロドラッグと混同すべきではない。

10

【0017】

R O C K 阻害剤の望ましくない副作用を生じる可能性の高さに鑑みると、ソフトドラッグアプローチが、改善された性質を有するR O C K 阻害剤、特に全身曝露の低減に関連するR O C K 阻害剤を生成する魅力的な方法であり、したがって望ましくない副作用の可能性を低下させることができることが理解されよう。

20

【0018】

ソフトドラッグは、R O C K の阻害及びR O C K に関連する疾患又は病態の治療にとって魅力的なアプローチであるが、かかる化合物の設計及び最適化は簡単なことではない。奏功するソフトドラッグは、強いオンターゲット効果及び機能的有効性を保持する必要がある。さらに、奏功するソフトドラッグは、目標とする作用部位（例えば眼又は肺）で薬理学的に関連する薬物濃度を達成し、長期間（通常は数時間）にわたってこの濃度を維持することができるように、その目標とする作用部位で良好な安定性を示さなくてはならない。さらに、奏功するソフトドラッグは、全身曝露及び全身曝露に関連する望ましくない副作用が回避されるように、体循環に入った時点で急速に分解されなくてはならない。最後に、ソフトドラッグの分解により生じる分子（複数の場合もあり）は、著しく低下した、好ましくは無視することのできる機能活性を示さなくてはならない。結果として、これらの側面の全てを首尾よく組み合わせた分子の設計及び最適化は、重大な技術的課題である。結論として、広範な疾患状態の治療に対するソフトR O C K 阻害剤を設計及び開発することが引き続き必要とされている。

30

【0019】

本明細書に記載の化合物はソフトR O C K 阻害剤であり、強いオンターゲット効果及び機能的有効性と、標的器官（眼又は肺等であるが、これらに限定されない）における良好な安定性と、血中での予測可能な機能的に不活性な種への急速な変換とを首尾よく組み合わせるという技術的課題を解決するものである。本明細書中に記載される化合物及び薬学的に許容可能なその組成物は、R O C K 活性化に関連する様々な障害若しくは病態の治療又はその重症度の軽減に有用である。より具体的には、本発明の化合物は好ましくは、平滑筋細胞機能、炎症、線維化、過剰な細胞増殖、過剰な血管形成、過敏性、バリア機能障害、神経変性 (neurodegeneration)、及びリモデリングに関わる疾患等のR O C K が関与する少なくとも1つの疾患又は障害の予防及び/又は治療に使用される。例えば、本発明の化合物は、下記のような疾患及び障害の予防及び/又は治療に使用することができる：網膜症、視神経症、緑内障、及び黄斑変性症、増殖性硝子体網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患、緑内障濾過手術ミス、ドライ

40

50

アイ、アレルギー性結膜炎、後囊混濁、角膜創治癒異常及び眼痛を含むが、これらに限定されない眼疾患又は眼障害；

肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、囊胞性(cystic)線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、及び鼻炎、及び呼吸窮迫症候群を含むが、これらに限定されない気道疾患；

副鼻腔問題、聴覚問題、歯痛、扁桃炎、潰瘍、及び鼻炎を含むが、これらに限定されない耳鼻咽喉疾患；

過角化症、錯角化症、顆粒層肥厚、表皮肥厚症、異常角化症、海綿状態、及び潰瘍形成を含むが、これらに限定されない皮膚疾患；

炎症性腸疾患(IBD)、大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎、及びクローン病を含むが、これらに限定されない腸疾患；

肺高血圧及び肺血管収縮を含むが、これらに限定されない心血管及び他の血管の疾患；

接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎を含むが、これらに限定されない炎症性疾患；

神経障害痛を含むが、これに限定されない神経障害。本化合物はしたがって、様々な神経障害における神経変性の予防及び神経発生の刺激に好適である；

乳房、結腸、腸、皮膚、頭頸部、神経、子宮、腎臓、肺、卵巣、脾臓、前立腺、又は甲状腺のがん、キャッスルマン病、肉腫、悪性腫瘍、及び黒色腫等(これらに限定されない)の増殖性疾患；

腎線維症又は腎機能障害を含むが、これらに限定されない腎疾患；

性機能障害(これは、血管作動性の応答の欠陥によって引き起こされる男性及び女性の両方の性機能障害を含むことが意図される)。本発明のソフトROCK阻害剤は、様々な原因から生じる性機能障害を治療するためにも使用することができる。例えば、1つの実施の形態では、ソフトROCK阻害剤は、性腺機能低下症(より具体的には、性腺機能低下症はアンドロゲンホルモンレベルの低下に関連する)に関連する性機能障害を治療するために使用することができる。別の実施の形態では、ソフトROCK阻害剤は、膀胱疾患、高血圧、糖尿病、又は骨盤手術を含むが、これらに限定されない様々な原因に関連する性機能障害を治療するために使用することができる。加えて、ソフトROCK阻害剤は、高血圧、鬱病、又は不安神経症の治療に使用される薬物等の或る特定の薬物を用いた治療に関連する性機能障害を治療するために使用することができる；

骨粗鬆症及び変形性関節炎を含むが、これらに限定されない骨疾患。

加えて、本発明の化合物は、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、及びアレルギー等の疾患及び障害の予防及び/又は治療において使用することができる。

【発明の概要】

【0020】

本発明者らは驚くべきことに、本明細書中に記載される化合物がROCKの阻害剤、特にソフトROCK阻害剤として作用することを見出した。従来技術の既知のROCK阻害剤、例えば国際公開第2008/077057号、国際公開第2010/065782号、国際公開第2009/158587号、米国特許出願公開第2009/0325959号、米国特許出願公開第2009/325960号、Iwakubo et al. (Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 350-364 & Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 1022-1033)、及び国際公開第2001/56988号に記載のもの等と比較すると、本発明の化合物は、体循環に入った時点で予測可能な機能的に不活性な化合物へと非常に急速に変換されるが、標的器官において良好な安定性を保持するという点で異なる。化合物の不活性化は肝臓で起こる場合もあるが、血中酵素、例えばコリンエステラーゼ、パラオキソナーゼ1(PON1)等のカルボン酸エステルヒドロラーゼ(EC 3.1.1)、又はヒト血清アルブミン等の偽エステラーゼ活性を示す血漿タンパク質によって直接血流中で優先的に達成される。したがって、本発明の化合物は、オンターゲット効果(ROCKに対する阻害活性)及び機能

10

20

30

40

50

的有効性と、標的器官における良好な安定性と、血中での予測可能な機能的に不活性な種への急速な変換とを首尾よく組み合わせるという技術的課題を解決する。本発明の化合物は結果として、目標とする作用部位（例えば眼又は肺）でのROCKの阻害によって所望の薬理学的效果を達成する一方で、副作用の可能性をもたらすROCKの全身性阻害を回避することができる。

【0021】

カルボン酸エステルヒドロラーゼ（EC 3.1.1.1）は、アルコール及びカルボン酸へのカルボン酸エステルの分解に関与する大きな酵素群である。そのため、この触媒活性を示す酵素は、ソフトキナーゼ阻害剤の設計にとって潜在的に興味深いものである。EC

3.1.1.1には、以下のサブクラスが含まれる：EC 3.1.1.1.1 カルボキシルエステラーゼ、EC 3.1.1.1.2 アリールエステラーゼ、EC 3.1.1.1.3

トリアシルグリセロールリパーゼ、EC 3.1.1.1.4 ホスホリパーゼA2、EC 3.1.1.1.5 リゾホスホリパーゼ、EC 3.1.1.1.6 アセチルエステラーゼ、

EC 3.1.1.1.7 アセチルコリンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.8 コリンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.10 トロピンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.11

ペクチンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.13 ステロールエステラーゼ、EC 3.1.1.1.14 クロロフィラーゼ、EC 3.1.1.1.15 L-アラビノノラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.17 グルコノラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.19 ウロノラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.20 タンナーゼ、EC 3.1.1.1.21 レチニルパルミチン酸エステラーゼ、EC 3.1.1.1.22 ヒドロキシ酪酸二量体ヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.23

アシルグリセロールリパーゼ、EC 3.1.1.1.24 3-オキソアジピン酸エノールラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.25 1,4-ラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.26 ガラクトリパーゼ、EC 3.1.1.1.27 4-

-ピリドキソラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.28 アシルカルニチンヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.29 アミノアシルtRNAヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.30

D-アラビノノラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.31 6-ホスホグルコノラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.32 ホスホリパーゼA1、EC 3.1.1.1.33 6-アセチルグルコースデアセチラーゼ、EC 3.1.1.1.34 リポタンパク質リパーゼ、

EC 3.1.1.1.35 ジヒドロクマリンヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.36 リモニンD環ラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.37 ステロイドラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.38 トリ酢酸ラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.39 アクチノマイシンラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.40 オルセリン酸デプシドヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.41

セファロスボリンCデアセチラーゼ、EC 3.1.1.1.42 クロロゲン酸ヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.43 -アミノ酸エステラーゼ、EC 3.1.1.1.44 4-メチルオキサロ酢酸エステラーゼ、EC 3.1.1.1.45 カルボキシメチレンブテノリダーゼ、EC 3.1.1.1.46 デオキシリモン酸A環ラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.47 1-アルキル-2-アセチルグリセロホスホコリンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.48 フサリニンCオルニチンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.49 シナピンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.50 ワックスエステルヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.51 ボルボールジエステルヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.52 ホスファチジルイノシトールデアシラーゼ、EC 3.1.1.1.53 シアル酸O-アセチルエステラーゼ、EC 3.1.1.1.54 アセトキシブチニルビチオフェンデアセチラーゼ、EC 3.1.1.1.55 アセチルサリチル酸デアセチラーゼ、EC

3.1.1.1.56 メチルウンベリリフェリル酢酸デアセチラーゼ、EC 3.1.1.1.57 2-ピロン-4,6-ジカルボン酸ラクトナーゼ、EC 3.1.1.1.58 N-アセチルガラクトサミノグリカンデアセチラーゼ、EC 3.1.1.1.59 幼若ホルモンエステラーゼ、EC 3.1.1.1.60 ビス(2-エチルヘキシル)フタル酸エステラーゼ、EC 3.1.1.1.61 タンパク質-グルタミン酸メチルエステラーゼ、EC 3.1.1.1.63 11-シス-レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ、EC 3.1.1.1.64 オールトランス-レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ、EC 3.1.1.50

65 L - ラムノノ - 1 , 4 - ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 66 5 - (3 , 4 -
 ジアセトキシブタ - 1 - イニル) - 2 , 2 ' - ビチオフェンデアセチラーゼ、EC 3 .
 1 . 1 . 67 脂肪アシリルエチルエステルシンターゼ、EC 3 . 1 . 1 . 68 キシロ
 ノ - 1 , 4 - ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 70 セトラキサートベンジルエステラ
 ーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 71 アセチルアルキルグリセロールアセチルヒドロラーゼ、
 EC 3 . 1 . 1 . 72 アセチルキシランエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 73 フ
 ェルロイルエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 74 クチナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7
 5 ポリ (3 - ヒドロキシ酪酸) デポリメラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 76 ポリ (3 -
 ヒドロキシオクタン酸) デポリメラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 77 アシリルオキシアシリ
 ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 78 ポリノイリジンアルデヒトエステラーゼ、EC
 3 . 1 . 1 . 79 ホルモン感受性リパーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 80 アセチルアジ
 ュマリンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 81 クオラム - クエンチングN - アシリ -
 ホモセリンラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 82 フェオホルビダーゼ、EC 3 . 1
 . 1 . 83 モノテルペン - ラクトンヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 84 コカイ
 ンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 85 マンノシルグリセリン酸ヒドロラーゼ (mann
 osylglycerate hydrolase) 。

10

【 0022 】

カルボン酸エステルヒドロラーゼの一例はPON1である。PON1はCa²⁺依存性
 血清クラスAエステラーゼであり、肝臓で合成されて血液中に分泌され、そこで高比重リ
 ポタンパク(HDL)のみと結合する。さらに、PON1は有機リン酸エステル、アリ -
 ルエステル、ラクトン及び環状炭酸エステルを含む基質の特有のサブセットを切断する
 ことが可能である。したがって、概して以下の式Iによって表される本発明の化合物の置換
 基R¹は、アリールエステル、ラクトン及び環状炭酸エステルの群、より具体的にはアリ -
 ルエステル及びラクトンから選択される置換基を含むように選択することができる。

20

【 0023 】

ヒト血清アルブミン(HSA)は、全血漿タンパク質のおよそ60%を占める血漿(blood plasma)の主成分である。HSAはアスピリン、シンナモイルイミダゾール、p - ニトロフェニル酢酸、有機リン系殺虫剤、脂肪酸エステル又はニコチン酸エステル等の様々な化合物の加水分解を触媒することが見出されている。HSAは、その主要な反応部位に加えて複数の非特異的触媒部位を示す。しかしながら、これらの部位の触媒効率は低く、HSAは真のエステラーゼではなく、偽エステラーゼと称されることが多い。その低い触媒効率にも関わらず、HSAは依然として、血漿中におけるその高い濃度のために薬物様化合物の代謝において重要な役割を果たしている。

30

【 0024 】

当業者であれば、ソフトROCK阻害剤を含むソフトドラッグの設計における主な技術的課題が、強いオントーゲット効果及び機能活性と、標的器官における良好な安定性と、体循環における機能的に不活性な種への急速な分解とを首尾よく組み合わせることであると理解するであろう。ソフトROCK阻害剤は、標的器官において所望の効果(複数の場合もあり)をもたらすために、該標的器官において薬理学的に関連する濃度を達成し、長期間(通常は数時間)にわたってこの濃度を維持しなくてはならない。望ましくない影響を及ぼす可能性のあるROCKの全身性阻害を回避するためには、ソフトROCK阻害剤は、体循環に入った時点で、血流又は非標的器官において薬理学的に関連する濃度となる前に急速に分解されなくてはならない。

40

【 0025 】

また、当業者であれば、ROCKの阻害がROCKとソフトROCK阻害剤との間の認識(互助作用)によって起こり、肝臓又は血流におけるソフトROCK阻害剤の不活性化が、該ソフトROCK阻害剤が1つ又は複数の肝臓酵素又は血中酵素、例えばカルボン酸エステルヒドロラーゼ(EC 3 . 1 . 1)に基質として認識されることによって起こると理解するであろう。これら2つの認識プロセスには独立した高分子(ROCK及びヒドロラーゼ(複数の場合もあり))、したがって独立したリガンド結合部位が関与するため

50

かかる認識プロセスを支配する構造的特徴も相互に独立し、必ずしも互換性があるわけではない。したがって、R O C K に対する化学化合物の阻害活性が、体循環におけるその(不)安定性の予測因子とはならないことが理解される。

【0026】

以上で論考したように、奏功するソフト R O C K 阻害剤は体循環における低い安定性に加えて、標的器官における良好な安定性を同時に示す必要がある。当業者であれば、異なる器官と流体との間のこのような安定性の違いが、これらの組織又は流体における異なる酵素(特にエステラーゼ)の存在、その酵素の異なる発現レベル(「濃度」)、又はそれら両方に起因すると理解するであろう。器官又は流体に存在するエステラーゼを含む付加的な酵素の各々が、基質としての認識を支配する一連の独自の規則を有する新たなリガンド結合部位を示すことも理解される。かかる規則は必ずしも相互に互換性があるわけではなく、通常は大半の酵素が或る程度の基質特異性を示すこととなる。したがって、標的器官における許容可能な安定性を達成するためには、奏功するソフト R O C K 阻害剤は、標的器官に大量に存在するカルボン酸エステルヒドロラーゼを含む分解酵素によって基質として認識されることを、少なくとも或る特定の程度まで回避しなくてはならない。この場合も、R O C K に対する化学化合物の阻害活性が、標的器官におけるその(不)安定性の予測因子とはならないことが理解される。さらに、肝臓、血流及び標的器官における潜在的な分解機構には異なる酵素が関与し得るため、肝臓又は血流における(不)安定性が標的器官における(不)安定性の予測因子とはならないことが理解される。

10

【0027】

上記に鑑みると、適切な活性及び安定性プロファイルを示すソフト R O C K 阻害剤の設計が、解決すべき重大な技術的課題となることが理解される。特に、R O C K に対する阻害活性及び肝臓、血流又は標的器官における安定性が、独立した一連の構造的規則によって支配され、奏功するソフト R O C K 阻害剤の設計を不明瞭なものとしていることが理解される。

20

【0028】

また、当業者であれば、ソフトドラッグ及びプロドラッグが、どちらも投与化合物の制御された予測可能な代謝を伴うにも関わらず、その概念及び目的において正反対のアプローチであることを理解するであろう。実際に、ソフトドラッグは強い機能活性を有する化学化合物であり、機能的に不活性な、したがって非毒性の種への制御された代謝を受ける。ソフトドラッグの目的は、機能的に活性な化合物への全身曝露を減少させ、機能的に不活性な非毒性の代謝産物をもたらす予測可能な経路へのこの薬物化合物の代謝及び排出を誘導することである。逆に、プロドラッグは、必ずしも機能活性を有するわけではないが、機能的に活性な化合物への制御された代謝を受ける化学化合物である。プロドラッグの目的は、例えばプロドラッグがより高い細胞透過性、より高いバイオアベイラビリティを示すか、又はそうでなければ急速に血流から除去される機能的に活性な化合物の持続放出を可能とすることから、機能的に活性な化合物への曝露を増大させることである。

30

【0029】

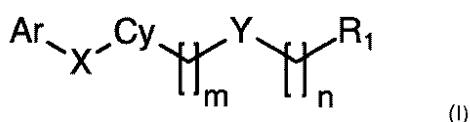
文脈上他に指示がない限り、アスタリスクは、示した一価又は二価のラジカルが、それが関係し、ラジカルが一部を形成する構造に連結する点を示すために本明細書中で使用される。

40

【0030】

第1の態様から見ると、本発明は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、塩、水和物、若しくは溶媒和物を提供する：

【化1】



50

(式中、

X は酸素、 - NH - 、又は直接結合であり、

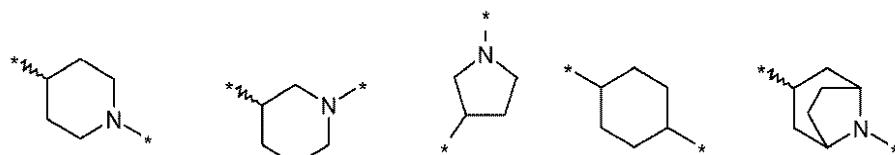
Y は - NH - 又は直接結合であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

m は 0 ~ 4 の整数であり、

Cy は、縮合炭素環、重炭素環、スピロ炭素環若しくは架橋炭素環及び複素環を含む飽和 (saturated) (多) 環からなり、特に、

【化 2】

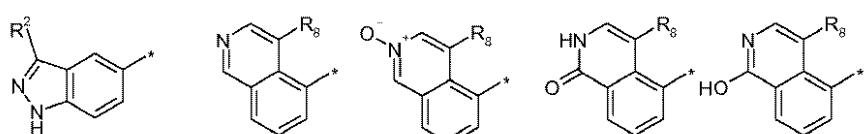


10

からなる群から選択される二価のラジカルを表し、

Ar は、

【化 3】



20

を含む群から選択され、

R² は水素又はメチルであり、

R⁸ は水素、メチル、ハロゲン、又はアルキニルであり、

R¹ は、ハロ又はC₁ ~ 6 アルキルで任意に置換されるアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR³ R⁴、
- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、

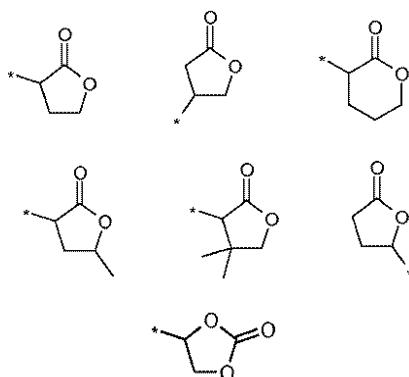
-O-C₁ ~ 6 アルキル、-NH-C₁ ~ 6 アルキル、-S-C₁ ~ 6 アルキル、又は-C₁ ~ 6 アルキル (ここで、該-O-C₁ ~ 6 アルキル、-NH-C₁ ~ 6 アルキル、-S-C₁ ~ 6 アルキル、又は-C₁ ~ 6 アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³ R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される) からなる群から選択される置換基で置換され、

ここで、

p は 0 ~ 3 の整数であり

Het¹ は、

【化 4】



40

50

からなる群から選択され、

R^{21} は任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルケニル、任意に置換された $C_{1\sim20}$ アルキニル、任意に置換された $C_{3\sim15}$ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{22} は任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^3 は Het^1 、 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $- (CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ 、 $- Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- S - Het^1$ 、 $- S - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、及び $- O - C_{2\sim6}$ アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、 $- O - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、若しくは $- S - C_{2\sim6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{21}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、及び $- S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、

R^4 は水素若しくは $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、又は、

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子とともに、 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択される 1 つの置換基で置換された複素環を形成し、ここで、該 $C_{1\sim20}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $- C(=O) - OR^{21}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- S - Het^1$ 、 $- S - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、及び $- O - C_{2\sim6}$ アルキルからなる (consisting of) 群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの置換基で置換され、

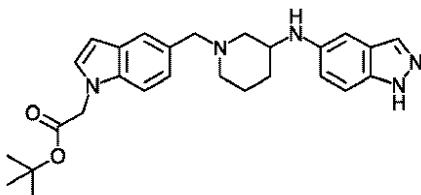
ここで、前記 $- O - C_{2\sim6}$ アルキル、 $- NH - C_{2\sim6}$ アルキル、若しくは $- S - C_{2\sim6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{21}$ 、 $- Het^1$ 、 $- O - Het^1$ 、 $- NH - Het^1$ 、及び $- S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、ただし、

R^1 は、 $- O - CH_2 - C(=O) - OR^{21}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $- (CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ によって置換されることなく、

前記式 I の化合物は、

【化 5】



ではない)。

【0031】

上記から明らかなように、式 I の全ての化合物は、 $- C(=O) - OR^{21}$ 、 $- C(=O) - SR^{22}$ 、及び Het^1 から選択される少なくとも 1 つの基が含まれるために、少なくとも 1 つのエステル基、チオエ斯特ル基、環状エ斯特ル基又は環状炭酸エ斯特ル基を含有する。

【0032】

更なる態様から見ると、本発明は、*in vitro* 又は *in vivo* で少なくとも 1 つのキナーゼの活性の阻害への本発明の化合物又はかかる化合物を含む組成物の使用を提供する。

10

20

30

40

50

【0033】

更なる態様から見ると、本発明は、*in vitro*又は*in vivo*での少なくとも1つのROCKキナーゼ、例えばROCK IIアイソフォーム及び/又はROCK Iアイソフォームの活性の阻害への本発明の化合物又はかかる化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0034】

更なる態様から見ると、本発明は、本発明の化合物を含む医薬用及び/又は動物用の組成物を提供する。

【0035】

また更なる態様から見ると、本発明は、ヒト又は動物用の医薬において使用される本発明の化合物を提供する。 10

【0036】

また更なる態様から見ると、本発明は、眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及びCNS障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、血液疾患、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、並びにアレルギーを含む群から選択される少なくとも1つの疾患及び/又は障害の予防及び/又は治療用の薬剤の調製への本発明の化合物の使用を提供する。

【0037】

ここで図面を具体的に参照すると、示される詳細が一例であり、本発明の種々の実施形態の例示的な論考を目的とするものにすぎないことが強調される。図面は、本発明の原理及び概念的態様の最も有用かつ簡単であると考えられる説明を与えるために提示される。この点に関して、本発明の構造的な詳細を、本発明の基本的理解に必要とされるよりも具体的に示すことは意図されない。本明細書を図面と併せて検討することで、本発明の幾つかの形態を実際にどのように具現化することができるのかが当業者に明らかになるであろう。 20

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】MLCリン酸化アッセイにおける化合物14（黒四角）及びその代謝産物Met1（黒丸）の濃度応答曲線を示す図である。化合物14についての95%信頼区間が示される。 30

【図2】化合物14について経時的に追跡した眼圧の低下を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

これより、本発明を更に説明する。以下の節では、本発明の種々の態様を更に詳細に規定する。そこで規定された各々の態様は、そうではないことが明確に示されていない限り、他の任意の態様（単数又は複数）と組み合わせてもよい。特に、好適又は有利であると示される任意の特徴を、好適又は有利であると示される他の任意の特徴（単数又は複数）と組み合わせてもよい。

【0040】

文脈上他に指示がない限り、アスタリスクは、示した一価又は二価のラジカルが、それが関係し、ラジカルが一部を形成する構造に連結する点を示すために本明細書中で使用される。 40

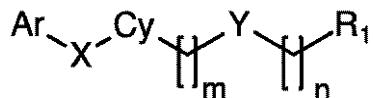
【0041】

本発明の化合物中に存在し得る不確定の（ラセミ体の）不斉中心は、結合の不確定の立体特性を視覚化するために、波線の結合又は直線の結合を描くことによって互換的に示される。

【0042】

以上で既に言及したように、第1の態様では、本発明は、その立体異性体形態、溶媒和物、及び薬学的に許容可能な付加塩を含む、式I：

【化6】



(式中、Ar、X、Cy、Y、m、n及びR¹は以上で定義されたとおりである)の化合物を提供する。

【0043】

本発明の化合物を説明する場合、使用される用語は、文脈上他に指示がない限り、以下の定義に従って解釈されるものとする： 10

【0044】

「アルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、式C_xH_{2x+1}（式中、xは1以上の数である）の完全に飽和した炭化水素を指す。概して、本発明のアルキル基は1個～20個の炭素原子を含む。アルキル基は線状であっても、又は分岐状であってもよく、本明細書中で示されるように置換されていてもよい。本明細書中で炭素原子の後に下付き文字が使用されている場合、下付き文字は指定の基が含有し得る炭素原子の数を指す。したがって、例えばC_{1～4}アルキルとは、1個～4個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル及びその異性体（例えば、n-ブチル、i-ブチル、及びt-ブチル）、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、ヘプチル及びその異性体、オクチル及びその異性体、ノニル及びその異性体、デシル及びその異性体が挙げられる。C_{1～6}アルキルは、1個～6個の炭素原子を有する線状、分岐状、又は環状のアルキル基全てを含み、そのためメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル及びその異性体（例えば、n-ブチル、i-ブチル、及びt-ブチル）、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、シクロペンチル、2-メチルシクロペンチル、3-メチルシクロペンチル、又は4-メチルシクロペンチル、シクロペンチルメチレン、及びシクロヘキシルを含む。 20

【0045】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、利用可能な任意の結合点で、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～4つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、若しくは4つの置換基又は1つ若しくは2つの置換基、特に1つの置換基）で任意に置換されたアルキル基を指す。かかる置換基の非限定的な例としては、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アミド、オキシム、イミノ、アジド、ヒドラジノ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アシル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、チオール、アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素、スルホニアミド等が挙げられる。好ましくは、かかる置換基はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アリール（特にフェニル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル（特にピロリジン、オキソラン、チオラン、又は以下に記載のHet¹、より具体的にはピロリジン又はオキソラン）、及びアルコキシから選択される。より好ましくは、置換基はヒドロキシル、アリール（特にフェニル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル（特にピロリジン、オキソラン、チオラン、又は以下に記載のHet¹、より具体的にはピロリジン又はオキソラン）、及びアルコキシから選択される。 40

【0046】

「アルケニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、他に指定のない限り、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖状、環状又は分岐鎖状の炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルラジカルの例としては、エテニル、E-プロペニル及びZ-プロペニル、イソプロペニル、E-ブテニル及びZ-ブテニル、E-イソブテニル及びZ-イソブテニル、E-ペンテニル及びZ-ペンテニル、E-ヘキセニル及びZ-ヘキセニ 50

ル、E,E-ヘキサジエニル、E,Z-ヘキサジエニル、Z,E-ヘキサジエニル、Z,Z-ヘキサジエニル等が挙げられる。任意に置換されたアルケニルとは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の（例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの）置換基を任意に有するアルケニルを指す。

【0047】

「アルキニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、他に指定のない限り、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルラジカルの例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ベンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。任意に置換されたアルキニルとは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の（例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの）置換基を任意に有するアルキニルを指す。
10

【0048】

「シクロアルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、環状アルキル基、すなわち1つ、2つ、又は3つの環状構造を有する一価の飽和又は不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルは、単環式、二環式又は多環式のアルキル基を含む、1つ～3つの環を含有する全ての飽和した又は部分的に飽和した（1つ又は2つの二重結合を含有する）炭化水素基を含む。シクロアルキル基は環中に3個以上の炭素原子を含んでいてもよく、概して、本発明によると、3個～15個の原子を含む。多重環シクロアルキルの更なる環は、1つ又は複数のスピロ原子を介して縮合、架橋及び/又は結合してもよい。シクロアルキル基は以下で論考される単素環の(homocyclic)サブセットとみなされる場合もある。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、アダマンタニル、ビシクロ(2.2.1)ヘプタニル、及びシクロデシルが挙げられるが、これらに限定されず、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、アダマンタニル、及びビシクロ(2.2.1)ヘプタニルが特に好ましい。「任意に置換されたシクロアルキル」とは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～3つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基）を任意に有するシクロアルキルを指す。以下で「シクロアルキレン」とも称する環状基と関連して接尾辞「エン」が使用される場合、他の基との結合点として2つの単結合を有する本明細書中に定義される環状基を意味することが意図される。本発明のシクロアルキレン基は、好ましくはそれらのシクロアルキルラジカル対応物と同じ数の炭素原子を含む。
20

【0049】

定義されるアルキル基が二価である、すなわち、2つの他の基との結合に対して2つの単結合を有する場合、「アルキレン」基と称される。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、及びヘキサメチレンが挙げられる。同様に、上記に定義されるアルケニル基及び上記に定義されるアルキニル基がそれぞれ、2つの他の基との結合に対して単結合を有する二価のラジカルである場合、それぞれ「アルケニレン」及び「アルキニレン」と称される。
30

【0050】

概して、本発明のアルキレン基は、好ましくはそれらのアルキル対応物と同じ数の炭素原子を含む。アルキレン又はシクロアルキレンのピラジカルが存在する場合、それが一部を形成する分子構造への結合(connectivity)は、共通の炭素原子又は異なる炭素原子、好ましくは共通の炭素原子を介したものであり得る。これを説明するのに、本発明のアスターiskによる命名法(nomenclature)を適用すると、C₃アルキレン基は、例えば*-CH₂CH₂CH₂-*、*-CH(-CH₂CH₃)-*、又は*-CH₂CH(-CH₃)-*であり得る。同様に、C₃シクロアルキレン基は、
40

【化7】



であり得る。

【0051】

シクロアルキレン基が存在する場合、好ましくはC₃～C₆シクロアルキレン基、より好ましくはC₃シクロアルキレン基（すなわちシクロプロピレン基）であり、ここで、それが一部を形成する構造への結合は共通の炭素原子を介したものである。本発明の化合物におけるシクロアルキレン及びアルキレンのビラジカルは置換されてもよいが、置換されていないのが好ましい。

10

【0052】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」という用語は、本明細書中で使用される場合、それ自体が又は別の基の一部として、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、非芳香族の完全に飽和した又は部分的に不飽和の環状基（例えば3員～13員の単環式、7員～17員の二環式、若しくは10員～20員の三環式の環系、又は合計で3個～10個の環原子を含有する）を指す。ヘテロ原子を含有する複素環基の各々の環は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子から選択される1個、2個、3個、又は4個のヘテロ原子を有していてもよく、ここで、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子が任意に酸化されても、窒素ヘテロ原子が任意に四級化されてもよい。複素環基は、原子価が許容する限り、環又は環系の任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合することができる。多重環複素環の環は、1つ又は複数のスピロ原子を介して縮合、架橋及び／又は結合していてもよい。任意に置換されたヘテロシクリルとは、置換されたアリールについて定義されたものから選択される、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～4つの置換基、又は例えば1つ、2つ、3つ、若しくは4つの置換基）を任意に有するヘテロシクリルを指す。

20

【0053】

例示的な複素環基としては、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジル、スクシンイミジル、3H-インドリル、イソインドリニル、クロメニル、イソクロマニル、キサンテニル、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、4H-キノリジニル、4aH-カルバゾリル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、4H-ピラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、フタラジニル、オキセタニル、チエタニル、3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニル(2,5-dioxoimadolidinyl)、2,2,4-ピペリドニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル(2-oxopyrrolidinyl)、2-オキソアゼピニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオキサニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、2H-1,5,2-ジチアジニル、2H-オキソシニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、N-ホルミルピペラジニル及びモルホリニルが挙げられる。

30

【0054】

「アリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、単環（すなわちフェニル、又は融合した（例えばナフタレン若しくはアントラセン）若しくは共有結合した、通常は6個～10個の原子を含有する多芳香環（少なくとも1つの環が芳香族である）を有する、多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香環は、任意にそれに融合した1つ～3つの更なる環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールのいずれか）を

40

50

含んでもよい。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことが意図される。アリールの非限定的な例には、フェニル、ビフェニルイル、ビフェニルエニル、5-テトラリニル又は6-テトラリニル、1-アズレニル、2-アズレニル、3-アズレニル、4-アズレニル、5-アズレニル、6-アズレニル、7-アズレニル、又は8-アズレニル、1-ナフチル又は2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、又は3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、又は9-アントリル、1-アセナフチレニル、2-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、又は5-アセナフチレニル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、又は5-アセナフテニル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、又は10-フェナントリル、1-ペンタレニル又は2-ペンタレニル、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、又は4-フルオレニル、4-インダニル又は5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル、ジベンゾ[*a*,*d*]シクロヘプテニル、及び1-ビレニル、2-ビレニル、3-ビレニル、4-ビレニル、又は5-ビレニルが含まれる。

10

【0055】

アリール環は、1つ又は複数の置換基によって任意に置換されてもよい。「任意に置換されたアリール」とは、利用可能な任意の結合点に1つ又は複数の置換基（例えば1つ～5つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基）を任意に有するアリールを指す。かかる置換基の非限定的な例は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドラジン、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、-SO₂-NH₂、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アシル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、-SO₂R^a、アルキルチオ、カルボキシル等（ここで、R^aはアルキル又はシクロアルキルである）から選択される。好ましくは、かかる置換基はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アルキル（特にC₁～₆アルキル、より具体的にはメチル）、アルキルアミノ、アルコキシ、及びハロアルキルから選択される。

20

【0056】

アリール基の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられた場合、得られる環は、本明細書中ではヘテロアリール環と称される。

30

【0057】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、それ自体が又は別の基の一部として、縮合又は共有結合した1つ～3つの環を含有し、通常は5個～8個の原子を含有する炭素原子数5～12の芳香環又は芳香族環系を指すが、これに限定されず、その少なくとも1つが、これらの環のうち1つ又は複数における1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子によって置き換えられていてもよく、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子が任意に酸化されていても、窒素ヘテロ原子が任意に四級化されていてもよい芳香環である。かかる環はアリール環、シクロアルキル環、ヘテロアリール環、又はヘテロシクリル環に縮合していくてもよい。かかるヘテロアリールの非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、チエノ[3,2-b]フラニル、チエノ[3,2-b]チオフェニル、チエノ[2,3-d][1,3]チアゾリル、チエノ[2,3-d]イミダゾリル、テトラゾロ[1,5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、1(4H)-

40

50

ベンゾピラニル、1(2H)-ベンゾピラニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ベンゾピラニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ベンゾピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,3-ベンズオキサゾリル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、2,1-ベンズイソオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、2,1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリニアゾリル、1,2,3-ベンズオキサジアゾリル、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル、1,2,3-ベンゾチアジアゾリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、ブリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、1,3-ベンゾジオキソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、7-アザインドリル、6-アザインドリル、5-アザインドリル、4-アザインドリルが挙げられる。

【0058】

「ピロリル」(アゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル及びピロール-3-イルを含む。「フラニル」(「フリル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、フラン-2-イル及びフラン-3-イル(フラン-2-イル及びフラン-3-イルとも呼ばれる)を含む。

「チオフェニル」(「チエニル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、チオフェン-2-イル及びチオフェン-3-イル(チエン-2-イル及びチエン-3-イルとも呼ばれる)を含む。「ピラゾリル」(1H-ピラゾリル及び1,2-ジアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル及びピラゾール-5-イルを含む。「イミダゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル及びイミダゾール-5-イルを含む。「オキサゾリル」(1,3-オキサゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、オキサゾール-2-イル；オキサゾール-4-イル及びオキサゾール-5-イルを含む。「イソオキサゾリル」(1,2-オキサゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル及びイソオキサゾール-5-イルを含む。「チアゾリル」(1,3-チアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル(2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリルとも呼ばれる)を含む。

「イソチアゾリル」(1,2-チアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル及びイソチアゾール-5-イルを含む。「トリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1H-トリアゾリル及び4H-1,2,4-トリアゾリルを含み、「1H-トリアゾリル」は、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル及び1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルを含む。

「4H-1,2,4-トリアゾリル」は、4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル及び4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルを含む。「オキサジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,5-オキサジアゾール-3-イル及び1,3,4-オキサジアゾール-2-イルを含む。「チアジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-イル(フラザン-3-イルとも呼ばれる)及び1,3,4-チアジアゾール-2-イルを含む。

「テトラゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1H-テトラゾール-4-1,2,4-トリアゾール-4-イル及び4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルを含む。「オキサジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,5-オキサジアゾール-3-イル及び1,3,4-オキサジアゾール-2-イルを含む。

「チアジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-イル(フラザン-3-イルとも呼ばれる)及び1,3,4-チアジアゾール-2-イルを含む。

JP 2014-512406 A 2014.5.22 10 20 30 40 50

1 - イル、1 H - テトラゾール - 5 - イル、2 H - テトラゾール - 2 - イル及び2 H - テ
トラゾール - 5 - イルを含む。「オキサトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用さ
れる場合、1 , 2 , 3 , 4 - オキサトリアゾール - 5 - イル及び1 , 2 , 3 , 5 - オキサ
トリアゾール - 4 - イルを含む。「チアトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用さ
れる場合、1 , 2 , 3 , 4 - チアトリアゾール - 5 - イル及び1 , 2 , 3 , 5 - チアトリア
ゾール - 4 - イルを含む。「ピリジニル」(「ピリジル」とも呼ばれる)という用語は
、本明細書で使用される場合、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル及びピリジン -
4 - イル(2 - ピリジル、3 - ピリジル及び4 - ピリジルとも呼ばれる)を含む。「ピリ
ミジル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピリミジ - 2 - イル(pyrimid-2-yl)
、ピリミジ - 4 - イル、ピリミジ - 5 - イル及びピリミジ - 6 - イルを含む。「ピラジ
ニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピラジン - 2 - イル及びピラジン - 3
- イルを含む。「ピリダジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピリダジン
- 3 - イル及びピリダジン - 4 - イルを含む。「オキサジニル」(「1 , 4 - オキサジン - 4
- イル及び1 , 4 - オキサジン - 5 - イルを含む。「ジオキシニル」(「1 , 4 - ジオキ
シニル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、1 , 4 - ジオキシン
- 2 - イル及び1 , 4 - ジオキシン - 3 - イルを含む。「チアジニル」(「1 , 4 - チアジ
ニル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、1 , 4 - チアジン -
2 - イル、1 , 4 - チアジン - 3 - イル、1 , 4 - チアジン - 4 - イル、1 , 4 - チアジ
ン - 5 - イル及び1 , 4 - チアジン - 6 - イルを含む。「トリアジニル」という用語は、
本明細書で使用される場合、1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジ
ン - 3 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル
、1 , 2 , 3 - トリアジン - 4 - イル及び1 , 2 , 3 - トリアジン - 5 - イルを含む。「
イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場
合、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール(thiazol) - 2 - イル、イミダゾ [
2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 3 - イル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チア
ゾール - 5 - イル及びイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 6 - イルを含む。
「チエノ [3 , 2 - b] フラニル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [
3 , 2 - b] フラン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] フラン - 3 - イル、チエノ [3 ,
2 - b] フラン - 4 - イル及びチエノ [3 , 2 - b] フラン - 5 - イルを含む。「チエノ
[3 , 2 - b] チオフェニル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [3 ,
2 - b] チエン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] チエン - 3 - イル、チエノ [3 , 2 -
b] チエン - 5 - イル及びチエノ [3 , 2 - b] チエン - 6 - イルを含む。「チエノ [2
, 3 - d] [1 , 3] チアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [
2 , 3 - d] [1 , 3] チアゾール - 2 - イル、チエノ [2 , 3 - d] [1 , 3] チアゾ
ール - 5 - イル及びチエノ [2 , 3 - d] [1 , 3] チアゾール - 6 - イルを含む。「チ
エノ [2 , 3 - d] イミダゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [
2 , 3 - d] イミダゾール - 2 - イル、チエノ [2 , 3 - d] イミダゾール - 4 - イル及
びチエノ [2 , 3 - d] イミダゾール - 5 - イルを含む。「テトラゾロ [1 , 5 - a] ピ
リジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、テトラゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
ン - 5 - イル、テトラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル、テトラゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 7 - イル及びテトラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イルを含む。「イン
ドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、インドール - 1 - イル、インドール
- 2 - イル、インドール - 3 - イル、インドール - 4 - イル、インドール - 5 - イル、印
ンドール - 6 - イル及びインドール - 7 - イルを含む。「インドリジニル」という用語は
、本明細書で使用される場合、インドリジン - 1 - イル、インドリジン - 2 - イル、印
ンドリジン - 3 - イル、インドリジン - 5 - イル、インドリジン - 6 - イル、インドリジン
- 7 - イル及びインドリジン - 8 - イルを含む。「イソインドリル」という用語は、本明
細書で使用される場合、イソインドール - 1 - イル、イソインドール - 2 - イル、イソ印
ンドール - 3 - イル、イソインドール - 4 - イル、イソインドール - 5 - イル、イソ印

ドール - 6 - イル及びイソインドール - 7 - イルを含む。「ベンゾフラニル」(ベンゾ [b] フラニルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゾフラン - 2 - イル、ベンゾフラン - 3 - イル、ベンゾフラン - 4 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、ベンゾフラン - 6 - イル及びベンゾフラン - 7 - イルを含む。「イソベンゾフラニル」(ベンゾ [c] フラニルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソベンゾフラン - 1 - イル、イソベンゾフラン - 3 - イル、イソベンゾフラン - 4 - イル、イソベンゾフラン - 5 - イル、イソベンゾフラン - 6 - イル及びイソベンゾフラン - 7 - イルを含む。「ベンゾチオフェニル」(ベンゾ [b] チエニルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、2 - ベンゾ [b] チオフェニル、3 - ベンゾ [b] チオフェニル、4 - ベンゾ [b] チオフェニル、5 - ベンゾ [b] チオフェニル、6 - ベンゾ [b] チオフェニル及び7 - ベンゾ [b] チオフェニル(ベンゾチエン - 2 - イル、ベンゾチエン - 3 - イル、ベンゾチエン - 4 - イル、ベンゾチエン - 5 - イル、ベンゾチエン - 6 - イル及びベンゾチエン - 7 - イルとも呼ばれる)を含む。「イソベンゾチオフェニル」(ベンゾ [c] チエニルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソベンゾチエン - 1 - イル、イソベンゾチエン - 3 - イル、イソベンゾチエン - 4 - イル、イソベンゾチエン - 5 - イル、イソベンゾチエン - 6 - イル及びイソベンゾチエン - 7 - イルを含む。「インダゾリル」(1H - インダゾリル又は2 - アザインドリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、1H - インダゾール - 1 - イル、1H - インダゾール - 3 - イル、1H - インダゾール - 4 - イル、1H - インダゾール - 5 - イル、1H - インダゾール - 6 - イル、1H - インダゾール - 7 - イル、2H - インダゾール - 2 - イル、2H - インダゾール - 3 - イル、2H - インダゾール - 4 - イル、2H - インダゾール - 5 - イル、2H - インダゾール - 6 - イル及び2H - インダゾール - 7 - イルを含む。「ベンズイミダゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 4 - イル、ベンズイミダゾール - 5 - イル、ベンズイミダゾール - 6 - イル及びベンズイミダゾール - 7 - イルを含む。「1, 3 - ベンズオキサゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1, 3 - ベンズオキサゾール - 2 - イル、1, 3 - ベンズオキサゾール - 4 - イル、1, 3 - ベンズオキサゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンズオキサゾール - 6 - イル及び1, 3 - ベンズオキサゾール - 7 - イルを含む。「1, 2 - ベンズイソオキサゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル、1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 5 - イル、1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 6 - イル及び1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 7 - イルを含む。「2, 1 - ベンズイソオキサゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル、2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 4 - イル、2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 5 - イル、2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 6 - イル及び2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 7 - イルを含む。「1, 3 - ベンゾチアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル及び1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イルを含む。「1, 2 - ベンゾイソチアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル、1, 2 - ベンズイソチアゾール - 4 - イル、1, 2 - ベンズイソチアゾール - 5 - イル、1, 2 - ベンズイソチアゾール - 6 - イル及び1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イルを含む。「2, 1 - ベンゾイソチアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 4 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 5 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 6 - イル及び2, 1 - ベンズイソチアゾール - 7 - イルを含む。「ベンゾトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 4 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、ベンゾトリアゾール - 6 - イル及びベンゾトリアゾール - 7 - イルを含む。「1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イルを含む。」「2, 1 - ベンゾイソチアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 4 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 5 - イル、2, 1 - ベンズイソチアゾール - 6 - イル及び2, 1 - ベンズイソチアゾール - 7 - イルを含む。「ベンゾトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 4 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、ベンゾトリアゾール - 6 - イル及びベンゾトリアゾール - 7 - イルを含む。「1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イルを含む。」

10

20

30

40

50

, 3 - ベンズオキサジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 , 2 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 6 - イル及び1 , 2 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 7 - イルを含む。「2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 4 - イル、2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イル、2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 6 - イル及び2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 7 - イルを含む。「1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 6 - イル及び1 , 2 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 7 - イルを含む。「2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 6 - イル及び2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 7 - イルを含む。「チエノピリジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [2 , 3 - b] ピリジニル、チエノ [2 , 3 - c] ピリジニル、チエノ [3 , 2 - c] ピリジニル及びチエノ [3 , 2 - b] ピリジニルを含む。「プリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、プリン - 2 - イル、プリン - 6 - イル、プリン - 7 - イル及びプリン - 8 - イルを含む。「イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル及びイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルを含む。「1 , 3 - ベンゾジオキソリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル、1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、1 , 3 - ベンゾジオキソール - 6 - イル及び1 , 3 - ベンゾジオキソール - 7 - イルを含む。「キノリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、キノリン - 2 - イル、キノリン - 3 - イル、キノリン - 4 - イル、キノリン - 5 - イル、キノリン - 6 - イル、キノリン - 7 - イル及びキノリン - 8 - イルを含む。「イソキノリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、イソキノリン - 1 - イル、イソキノリン - 3 - イル、イソキノリン - 4 - イル、イソキノリン - 5 - イル、イソキノリン - 6 - イル、イソキノリン - 7 - イル及びイソキノリン - 8 - イルを含む。「シンノリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、シンノリン - 3 - イル、シンノリン - 4 - イル、シンノリン - 5 - イル、シンノリン - 6 - イル、シンノリン - 7 - イル及びシンノリン - 8 - イルを含む。「キナゾリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、キナゾリン - 2 - イル、キナゾリン (quinazolin) - 4 - イル、キナゾリン - 5 - イル、キナゾリン - 6 - イル、キナゾリン - 7 - イル及びキナゾリン - 8 - イルを含む。「キノキサリニル」という用語は、本明細書で使用される場合、キノキサリン - 2 - イル、キノキサリン - 5 - イル及びキノキサリン - 6 - イルを含む。「7 - アザインドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニルを表し、7 - アザインドール - 1 - イル、7 - アザインドール - 2 - イル、7 - アザインドール - 3 - イル、7 - アザインドール - 4 - イル、7 - アザインドール - 5 - イル、7 - アザインドール - 6 - イルを含む。「6 - アザインドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジニルを表し、6 - アザインドール - 1 - イル、6 - アザインドール - 2 - イル、6 - アザインドール - 3 - イル、6 - アザインドール - 4 - イル、6 - アザインドール - 5 - イル、6 - アザインドール - 7 - イルを含む。「5 - アザインドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジニルを表し、5 - アザインドール - 1 - イル、5 - アザインドール - 2 - イル、5 - アザインドール - 3 - イル、5 - アザインドール - 4 - イル、5 - アザインドール - 6 - イル、5 - アザインドール - 7 - イルを含む。「4 - アザインドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニルを表し、4 - アザインドール - 1 - イル、4 - アザインドール - 2 - イル、4 - アザインドール - 3 - イル、4

10

20

30

40

50

- アザインドール - 5 - イル、 4 - アザインドール - 6 - イル、 4 - アザインドール - 7 - イルを含む。

【0059】

例えば、ヘテロアリールの非限定的な例は、2 - フリル若しくは3 - フリル、2 - チエニル若しくは3 - チエニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル若しくは3 - ピロリル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル若しくは5 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル若しくは5 - ピラゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル若しくは5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル若しくは5 - オキサゾリル、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル若しくは5 - イソチアゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル若しくは5 - チアゾリル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル若しくは1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル若しくは1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル、1 H - テトラゾール - 1 - イル若しくは1 H - テトラゾール - 5 - イル、2 H - テトラゾール - 2 - イル若しくは2 H - テトラゾール - 5 - イル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - イル若しくは1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル若しくは1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル若しくは1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル若しくは1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 3 - イル若しくは1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 4 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール、1 - テトラゾリル若しくは5 - テトラゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル若しくは4 - ピリジル、3 - ピリダジニル若しくは4 - ピリダジニル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ピリミジル若しくは6 - ピリミジル、2 - 2 H - チオピラニル、3 - 2 H - チオピラニル、4 - 2 H - チオピラニル、5 - 2 H - チオピラニル、6 - 2 H - チオピラニル、2 - 4 H - チオピラニル、3 - 4 H - チオピラニル若しくは4 - 4 H - チオピラニル、4 - アザインドール - 1 - イル、4 - アザインドール - 2 - イル、4 - アザインドール - 3 - イル、4 - アザインドール - 5 - イル若しくは4 - アザインドール - 7 - イル、5 - アザインドール - 1 - イル若しくは5 - アザインドール - 2 - イル、5 - アザインドール - 3 - イル、5 - アザインドール - 4 - イル、5 - アザインドール - 6 - イル若しくは5 - アザインドール - 7 - イル、6 - アザインドール - 1 - イル、6 - アザインドール - 2 - イル、6 - アザインドール - 3 - イル、6 - アザインドール - 4 - イル、6 - アザインドール - 5 - イル若しくは6 - アザインドール - 7 - イル、7 - アザインドール - 1 - イル、7 - アザインドール - 2 - イル、7 - アザインドール - 3 - イル、7 - アザインドール - 4 - イル、7 - アザインドール - 5 - イル若しくは7 - アザインドール - 6 - イル、2 - ベンゾフリル、3 - ベンゾフリル、4 - ベンゾフリル、5 - ベンゾフリル、6 - ベンゾフリル若しくは7 - ベンゾフリル、1 - イソベンゾフリル、3 - イソベンゾフリル、4 - イソベンゾフリル若しくは5 - イソベンゾフリル、2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル、4 - ベンゾチエニル、5 - ベンゾチエニル、6 - ベンゾチエニル若しくは7 - ベンゾチエニル、1 - イソベンゾチエニル、3 - イソベンゾチエニル、4 - イソベンゾチエニル若しくは5 - イソベンゾチエニル、1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル若しくは7 - インドリル、2 - ピラジニル若しくは3 - ピラジニル、1 , 4 - オキサジン - 2 - イル若しくは1 , 4 - オキサジン - 3 - イル、1 , 2 , 3 - トリアジニル、1 , 2 , 4 - トリアジニル、1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル、1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - イル若しくは1 , 3 , 5 - トリアジン - 6 - イル、チエノ[2 , 3 - b]フラン - 2 - イル、チエノ[2 , 3 - b]フラン - 3 - イル、チエノ[2 , 3 - b]フラン - 4 - イル若しくはチエノ[2 , 3 - b]フラン - 5 - イル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 10
20
30
40
50

- カルボリニル、6 - カルボリニル、7 - カルボリニル、8 - カルボリニル若しくは9 - カルボリニル、1 - フェナントリジニル、2 - フェナントリジニル、3 - フェナントリジニル、4 - フェナントリジニル、5 - フェナントリジニル、6 - フェナントリジニル、7 - フェナントリジニル、8 - フェナントリジニル、9 - フェナントリジニル若しくは10 - フェナントリジニル、1 - アクリジニル、2 - アクリジニル、3 - アクリジニル若しくは4 - アクリジニル、1 - ペリミジニル、2 - ペリミジニル、3 - ペリミジニル、4 - ペリミジニル、5 - ペリミジニル、6 - ペリミジニル、7 - ペリミジニル、8 - ペリミジニル若しくは9 - ペリミジニル、2 - (1, 7) フェナントロリニル、3 - (1, 7) フェナントロリニル、4 - (1, 7) フェナントロリニル、5 - (1, 7) フェナントロリニル、6 - (1, 7) フェナントロリニル、7 - (1, 7) フェナントロリニル、8 - (1, 7) フェナントロリニル、9 - (1, 7) フェナントロリニル若しくは10 - (1, 7) フェナントロリニル、1 - フェナジニル若しくは2 - フェナジニル、1 - フエノチアジニル、2 - フエノチアジニル、3 - フエノチアジニル、4 - フエノチアジニル若しくは10 - フエノチアジニル、3 - フラザニル若しくは4 - フラザニル、1 - フエノキサジニル、2 - フエノキサジニル、3 - フエノキサジニル、4 - フエノキサジニル若しくは10 - フエノキサジニル、又はそれらの更に置換された誘導体であり得る。

【0060】

「任意に置換されたヘテロアリール」とは、置換されたアリールについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～4つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基）を任意に有するヘテロアリールを指す。

【0061】

「オキソ」という用語は、本明細書中で使用される場合、=O基を指す。

【0062】

「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」という用語は、本明細書中で使用される場合、式-O R^b（式中、R^bはアルキルである）を有するラジカルを指す。好ましくは、アルコキシはC₁～C₁₀アルコキシ、C₁～C₆アルコキシ、又はC₁～C₄アルコキシである。好適なアルコキシの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシリオキシが挙げられる。アルコキシ基中の酸素原子が硫黄で置換される場合、得られるラジカルはチオアルコキシと称される。「ハロアルコキシ」は、アルキル基中の1つ又は複数の水素原子がハロゲンで置換されたアルコキシ基である。好適なハロアルコキシの非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、トリクロロメトキシ、2-ブロモエトキシ、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリクロロプロポキシ、4,4,4-トリクロロブトキシが挙げられる。

【0063】

「アリールオキシ」という用語は、本明細書中で使用される場合、-O-アリール基を表し、ここでアリールは上記に定義されるとおりである。

【0064】

「アリールカルボニル」又は「アロイル」という用語は、本明細書中で使用される場合、-C(O)-アリール基を表し、ここでアリールは上記に定義されるとおりである。

【0065】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、上述のアルキル鎖の1つと結合した上述のシクロアルキル基の1つを有する基を指す。かかるシクロアルキルアルキルラジカルの例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリメチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシリエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシリエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、3-シクロペンチルブチル、シクロヘキ

10

20

30

40

50

シリブチル等が挙げられる。

【0066】

「ヘテロシクリル - アルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、上述のアルキル鎖の1つと結合した上述のヘテロシクリル基の1つを有する基、すなわち - R^d - R^c 基（式中、R^d はアルキレン、又はアルキル基によって置換されたアルキレンであり、R^c はヘテロシクリル基である）を指す。

【0067】

「カルボキシ」又は「カルボキシル」又は「ヒドロキシカルボニル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、- CO₂H 基を指す。このため、カルボキシアルキルは、- CO₂H である少なくとも1つの置換基を有する上記に定義されるアルキル基である。10

【0068】

「アルコキシカルボニル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、アルキルラジカルに結合した、すなわち - C(=O)OR^e（式中、R^e はアルキルについて上記に定義されるとおりである）を形成するカルボキシ基を指す。

【0069】

「アルキルカルボニルオキシ」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、- O - C(=O)R^e（式中、R^e はアルキルについて上記に定義されるとおりである）を指す。

【0070】

「アルキルカルボニルアミノ」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、式 - NH(C=O)R 又は - NR' (C=O)R（式中、R 及び R' は各々独立して、アルキル又は置換されたアルキルである）の基を指す。20

【0071】

「チオカルボニル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、- C(=S) - 基を指す。

【0072】

「アルコキシ」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、1つの任意に置換された直鎖又は分岐アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はシクロアルキルアルキル基に結合した酸素原子からなる基を指す。好適なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ヘキサノキシ等が挙げられる。30

【0073】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、基又は基の一部として、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードの総称である。

【0074】

「ハロアルキル」という用語は、単独で又は組合せで、1つ又は複数の水素が上記に定義されるハロゲンで置き換えられた、上記に定義される意味を有するアルキルラジカルを指す。かかるハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、クロロメチル、1 - ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1 - トリフルオロエチル等が挙げられる。40

【0075】

「ハロアリール」という用語は、単独で又は組合せで、1つ又は複数の水素が上記に定義されるハロゲンで置き換えられた、上記に定義される意味を有するアリールラジカルを指す。

【0076】

「ハロアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せで、アルキル基が1つ、2つ、又は3つのハロゲン原子により置換された式 - O - アルキルの基を指す。例えば、「ハロアルコキシ」には、- OCF₃、- OCHF₂、- OCH₂F、- O - CF₂ - CF₃、- O - CH₂ - CF₃、- O - CH₂ - CHF₂、及び - O - CH₂ - CH₂F が含まれる50

。

【0077】

本発明において使用される場合、「置換される」という用語は常に、この表現で「置換される」を使用して指定される原子上の1つ又は複数の水素が、指定の群から選択される基に置き換えられることを指すと意図されるが、ただし指定の原子の通常の原子価を超過せず、その置換により化学的に安定した化合物、すなわち反応混合物からの有用な純度での単離、及び治療剤への配合に十分に耐えられる化合物が生じることを条件とする。

【0078】

本明細書中で使用される場合、「で各々が任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」又は「で任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」等の用語は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたシクロアルキルを指す。

10

【0079】

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物の一部は、種々の光学形態(optical forms)（例えば鏡像異性体又はジアステレオ異性体）をもたらし得る、キラル中心となる1つ又は複数の不斉炭素原子を含有していてもよい。本発明は、全ての考え得る立体配置の全てのかかる光学形態及びそれらの混合物を含む。

【0080】

より一般的には、以上のことから、本発明の化合物が、幾何異性体、配座異性体、E/Z異性体、立体化学異性体（すなわち、鏡像異性体及びジアステレオ異性体）、及び本発明の化合物中に存在する環の異なる位置の同じ置換基の存在に対応する異性体を含むが、これらに限定されない種々の異性体及び/又は互変異性体の形態で存在し得ることは当業者には明らかであろう。全てのかかる考え得る異性体、互変異性体、及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

20

【0081】

本発明において使用される場合、「本発明の化合物」という用語又は同様の用語は常に、一般式Iの化合物及びその任意のサブグループを含むと意図される。この用語はまた、表1～表11に示される化合物、並びにその誘導体、N-オキシド、塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、ラセミ混合物、互変異性体、光学異性体、類似体、プロドラッグ、エステル、及び代謝産物、並びにその四級化窒素類似体を指す。上記化合物のN-オキシド型は、1つ又は幾つかの窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化されている化合物を含むと意図される。

30

【0082】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、数量を特定していない単数形(singular forms "a", "an", and "the")は文脈上他に明白に規定されない限り、複数の指示対象を含む。一例としては、「化合物」とは、1つの化合物又は2つ以上の化合物を意味する。

【0083】

上記の用語及び本明細書中で使用される他の用語は、当業者に十分理解されている。

40

【0084】

本明細書中で使用される場合、「ROCK」という用語は、ROCK-Iアイソフォーム若しくはROCK-IIアイソフォームのいずれか、又はそれらの両方を指す。「ROCK-I」、「ROCK1」という用語、又は当該技術分野で認められるそれらの同義語のいずれかは、ROCK-Iの既知の天然の又は生物学的に設計された突然変異体及び構築物を包含する。「ROCK-2」、「ROCK2」という用語、又は当該技術分野で認められるそれらの同義語のいずれかは、ROCK-IIの既知の天然の又は生物学的に設計された突然変異体及び構築物を包含する。

【0085】

本明細書中で使用される場合、「ソフト阻害剤（複数の場合もあり）」、「ソフトキナーゼ阻害剤」、「ソフトROCK阻害剤」という用語、又は類似の用語は、標的器官にお

50

いて安定であるが、体循環に入った時点で予測可能な機能的に不活性な種へと急速に変換される、R O C Kに対する阻害性を有する化合物を指す。この不活性化プロセスは肝臓で起こる場合もあるが、血中で選択的に達成される。

【0086】

本明細書中で使用される場合、「標的器官」という用語は、R O C Kの阻害が有益な効果をもたらすことが期待される器官（例えば眼）、器官の一部（例えば角膜、網膜）、又は細胞組織を指す。

【0087】

本明細書中で使用される場合、「機能的に活性な種」又は（or）「機能的に活性な化合物」という用語は、当該技術分野で細胞R O C K活性の生理学的に関連する読取り（read outs）として認められている顕著なin vivo活性及び/又は細胞アッセイにおける顕著な活性を示す化合物を指す。かかる細胞アッセイの一例は、本発明の化合物の細胞活性の評価に用いた、Schroeter et alによってBiochemical and Biophysical Research Communications 374 (2008) 356-360に記載されるミオシン軽鎖リン酸化アッセイである（実施例のC.1.2セクションを参照されたい）。本明細書中で使用される場合、「機能的に不活性な種」又は「機能的に不活性な化合物」という用語は、同じR O C K活性のin vivo又は細胞での読取りにおいて著しく低下した、好ましくは無視することのできる活性を示す化合物を指す。

10

【0088】

本明細書中で使用される場合、「エステラーゼ」（単数又は複数）という用語は、カルボン酸エステルヒドロラーゼ（EC 3.1.1.1）活性を示す全ての酵素を包含する。この定義には、カルボン酸エステルではない基質に対して付加的な加水分解活性を示す酵素も含まれる。例えば、パラオキソナーゼ1（PON1）は、アリールジアルキルホスファターゼ活性（EC 3.1.8.1、その名前から取ってパラオキソナーゼ活性としても知られる）及びジイソプロピル-フルオロホスファターゼ活性（EC 3.1.8.2）だけでなく、アリールエステラーゼ活性（EC 3.1.1.2）及びラクトナーゼ活性も示す。したがって、PON1はエステラーゼとみなされる。本明細書中で使用される場合、「偽エステラーゼ」という用語は、或る程度のカルボン酸エステルヒドロラーゼ活性を示すが、カルボン酸エステルに対する触媒効率が低いタンパク質を指す。血清アルブミン等の偽エステラーゼとして知られる一部のタンパク質は、実際は真の触媒部位を欠いている。

20

【0089】

更なる実施形態では、本発明は、式Iの化合物を提供するが、
ここで、

Xが酸素、-NH-、又は直接結合、特に酸素又は-NH-、より具体的には-NH-であり、

Yが-NH-又は直接結合であり、

nが0~4の整数であり、

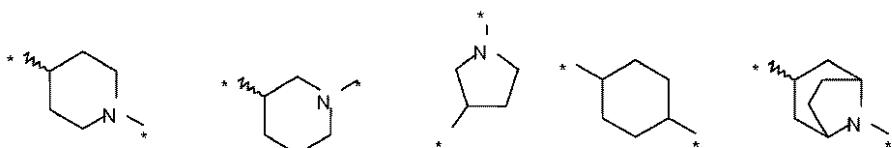
mが0~4の整数であり、

Cyが、

30

【化8】

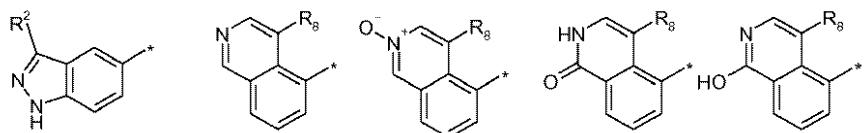
40



からなる群から選択され、

Arが、

【化9】



を含む群から選択され、

R² が水素又はメチル、特に水素であり、

R⁸ が水素、メチル、ハロゲン、又はアルキニル、特に水素又はメチル、より具体的には水素であり、

R¹ が、ハロ又はC₁ ~ C₆ アルキルで任意に置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、

- (CH₂)_p - C(=O) - NR³ R⁴、

- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、

-O-C₁ ~ C₆ アルキル、-NH-C₁ ~ C₆ アルキル、-S-C₁ ~ C₆ アルキル、又は

-C₁ ~ C₆ アルキル（ここで、該-O-C₁ ~ C₆ アルキル、-NH-C₁ ~ C₆ アルキル、

-S-C₁ ~ C₆ アルキル、又は-C₁ ~ C₆ アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³ R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び

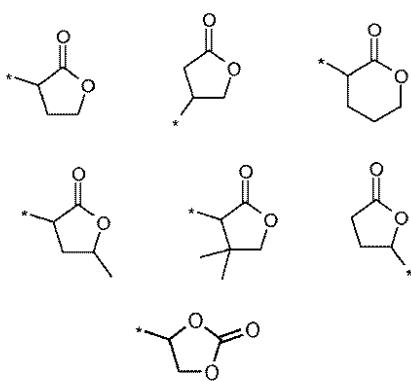
-S-Het¹ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基で置換され、

ここで、

p は 0 ~ 3 の整数であり、

Het¹ は、

【化10】



からなる群から選択され、

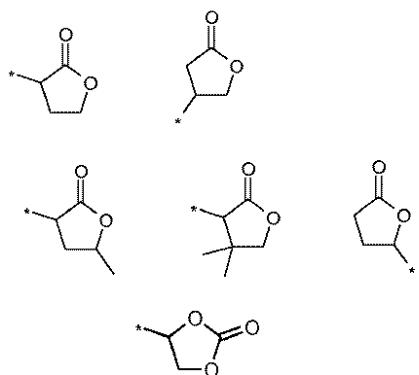
特に Het¹ は、

10

20

30

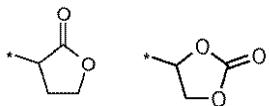
【化11】



10

からなる群から選択され、
より具体的には Het¹ は、

【化12】



20

R²¹ は任意に置換された C_{1~2}~₀ アルキル、任意に置換された C_{1~2}~₀ アルケニル、任意に置換された C_{1~2}~₀ アルキニル、任意に置換された C_{3~1}~₅ シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、特に R²¹ は任意に置換された C_{1~2}~₀ アルキル及び任意に置換されたアリール、より具体的にはアリール及び任意に置換された C_{1~2}~₀ アルキルから選択され、

R²² は任意に置換された C_{1~6} アルキルであり、特に R²² は C_{1~6} アルキルであり、

R³ は Het¹、C_{1~2}~₀ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1~2}~₀ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C_{2~6} アルキル、-NH-C_{2~6} アルキル、及び-O-C_{2~6} アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、-O-C_{2~6} アルキル、-NH-C_{2~6} アルキル、若しくは-S-C_{2~6} アルキルは、各々独立して C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される置換基で置換され、

特に R³ は Het¹、C_{1~2}~₀ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1~2}~₀ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立して-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つの置換基で置換され、

より具体的には R³ は Het¹、C_{1~2}~₀ アルキル若しくはアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1~2}~₀ アルキル若しくはアリールは、各々独立して-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、若しくは 3 つ、好ましくは 1 つの置換基で置換され、

R⁴ は水素若しくは C_{1~6} アルキル、特に水素からなる群から選択され、又は、

R³ 及び R⁴ は、それらが結合する窒素原子とともに、C_{1~2}~₀ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールからなる群から選択される 1 つの置換基で置換された複素環を形成

30

40

50

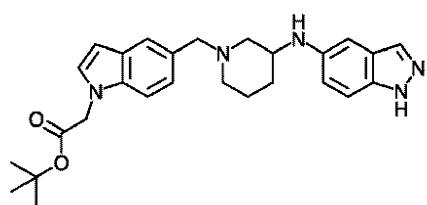
し、ここで、該 $C_{1\sim 2}$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-S-Het^1$ 、 $-S-C_{2\sim 6}$ アルキル、 $-NH-C_{2\sim 6}$ アルキル、及び $-O-C_{2\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される1つ、2つ、若しくは3つの置換基で置換され、ここで、前記 $-O-C_{2\sim 6}$ アルキル、 $-NH-C_{2\sim 6}$ アルキル、若しくは $-S-C_{2\sim 6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O)-OR^{2\sim 1}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 、及び $-S-Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換され、ただし、

R^1 は、 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ によって置換されることなく、

前記式Iの化合物は、

【化13】



ではない。

【0090】

好みしい実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供するが、

ここで、X、Y、n、m、Cy及びArは以上で規定されたとおりであり、 R^1 が、

- $(CH_2)_p-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ 、
- $(CH_2)_p-C(=O)-NR^3R^4$ 、
- $(CH_2)_p-C(=O)-SR^{2\sim 2}$ 、

Het^1 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 、又は $-S-Het^1$ 、及び、
 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NH-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、又は
 $-C_{1\sim 6}$ アルキル（ここで、該 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NH-C_{1\sim 6}$ アルキル、
 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、又は $-C_{1\sim 6}$ アルキルは、各々独立して $-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ 、 $-C(=O)-NR^3R^4$ 、 $-Het^1$ 、 $-O-Het^1$ 、 $-NH-Het^1$ 、及び $-S-Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基で置換された、アリール又はヘテロアリール、特にアリール、又はインドリル以外の任意のヘテロアリール、より具体的にはフェニル、ピロリル又はチオフェニルであり、

ここで、p、 Het^1 、 $R^{2\sim 1}$ 、 $R^{2\sim 2}$ 、 R^3 及び R^4 は以上で規定されたとおりであり、

ただし、

R^1 は、 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $-(CH_2)_p-C(=O)-OR^{2\sim 1}$ によって置換されることなく、

前記式Iの化合物は、

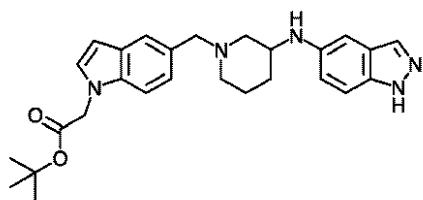
10

20

30

40

【化14】



ではない。

【0091】

また更なる実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供するが、

ここで、X、Y、n、m、C_y及びArは以上で規定されたとおりであり、R¹が、

- (CH₂)_p-C(=O)-OR^{2 1}、
- (CH₂)_p-C(=O)-NR³R⁴、
- (CH₂)_p-C(=O)-SR^{2 2}、

- O-C_{1~6}アルキル、- NH-C_{1~6}アルキル、- S-C_{1~6}アルキル、- C_{1~6}アルキル（ここで、該-O-C_{1~6}アルキル、- NH-C_{1~6}アルキル、- S-C_{1~6}アルキル、又は-C_{1~6}アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR^{2 1}、-C(=O)-NR³R⁴、Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基で置換された、アリール又はヘテロアリール、より具体的にはフェニル、ピロリル又はチオフェニルであり、

ここで、p、R^{2 1}、R^{2 2}、R³、R⁴及びHet¹は以上で規定されたとおりであり

、

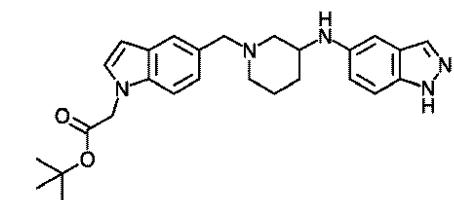
ただし、

R¹は、-O-CH₂-C(=O)-OR^{2 1}で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることなく、

R¹がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で-(CH₂)_p-C(=O)-OR^{2 1}によって置換されることなく、

前記式Iの化合物は、

【化15】



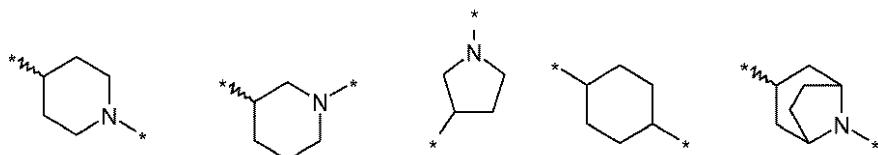
ではない。

【0092】

別の実施形態においては、本発明は、式Iの化合物を提供するが、

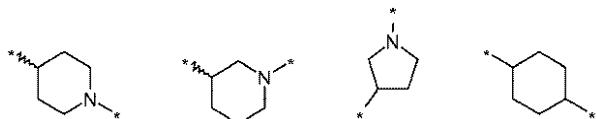
ここで、X、Y、n及びmは以上で規定されたとおりであり、C_yが、

【化16】



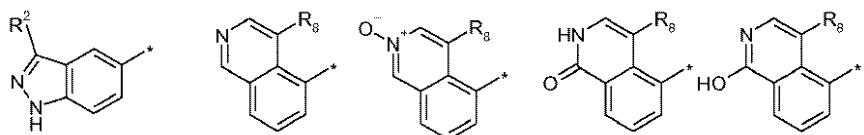
からなる群、特に、

【化 1 7】



からなる群から選択される二価のラジカルを表し、
Arが、

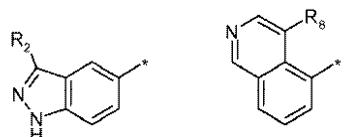
【化 1 8】



10

からなる群、特に、

【化 1 9】



20

からなる群から選択され、

ここで、 R^1 、 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^3 、 R^4 及び $H \in t^1$ は以上で規定されたとおりであり、

ただし、

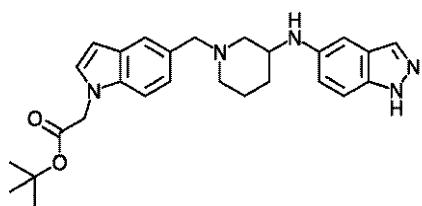
R^1 は、 $-O-CH_2-C(=O)-OR^{2-1}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることはなく。

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で - (CH₂)_p - C(=O) - OR² によって置換されることなく、

前記式 I の化合物は、

【化 2 0】

30



ではない。

【 0 0 9 3 】

更に別の実施形態においては、本発明は、以下の制限の1つ又は複数が適用される、式Iの化合物を提供する：

X が酸素、-NH- 又は直接結合、特に酸素又は-NH-、より具体的には-NH-である；

Y が - NH - 又は直接結合、特に - NH - である；

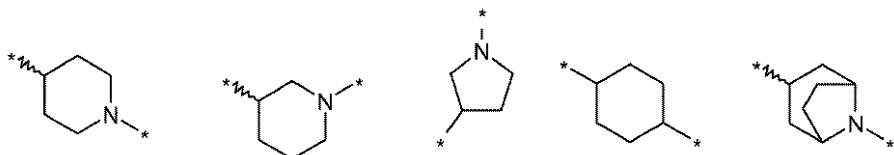
n が $0 \sim 4$ の整数、特に 0 又は 1 である；

m が $0 \sim 4$ の整数、特に 0 又は 1 、より具体的には 0 である；

Cy が縮合炭素環、重炭素環、スピロ炭素環又は架橋炭素環及び複素環を含む飽和(多)環からなる二価のラジカルを表す;

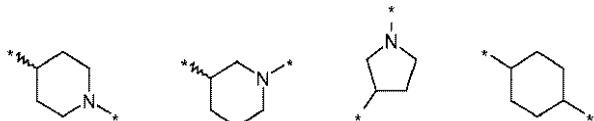
C y が、

【化21】



からなる群、特に、

【化22】

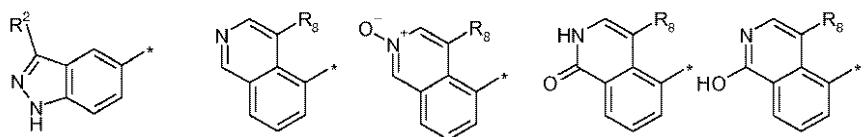


10

からなる群から選択される；

Arが、

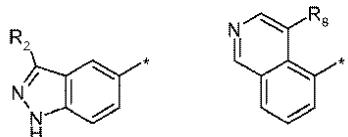
【化23】



20

を含む群、特に、

【化24】



からなる群から選択される；

R²が水素又はメチル、特に水素である；R⁸が水素、メチル、ハロゲン、又はアルキニル、特に水素又はメチル、より具体的には水素である；R¹が、ハロ又はC₁~₆アルキルで任意に置換されたアリール又はヘテロアリールであり、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、
- (CH₂)_p - C(=O) - NR³R⁴、
- (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、

Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、又は-S-Het¹、及び、

-O-C₁~₆アルキル、-NH-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、又は-C₁~₆アルキル（ここで、該-O-C₁~₆アルキル、-NH-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、又は-C₁~₆アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基、特に、

- (CH₂)_p - C(=O) - OR²¹、
 - (CH₂)_p - C(=O) - NR³R⁴、
 - (CH₂)_p - C(=O) - SR²²、及び、
 - O-C₁~₆アルキル、-NH-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、又は-C₁~₆アルキル（ここで、該-O-C₁~₆アルキル、-NH-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、又は-C₁~₆アルキルは、各々独立して-C(=O)-OR²¹、-C(=O)-NR³R⁴、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹からなる群から選択される置換基で置換される）、特に-C(=O)

40

50

- N R ³ R ⁴ で置換された - O - C _{1 ~ 6} アルキルからなる群から選択される置換基で置換される；

R ¹ が、

- (C H ₂) _p - C (=O) - OR ^{2 1}、
- (C H ₂) _p - C (=O) - NR ³ R ⁴、
- (C H ₂) _p - C (=O) - SR ^{2 2}、

H e t ¹、- O - H e t ¹、- NH - H e t ¹、又は - S - H e t ¹、及び、

- O - C _{1 ~ 6} アルキル、- NH - C _{1 ~ 6} アルキル、- S - C _{1 ~ 6} アルキル、又は - C _{1 ~ 6} アルキル（ここで、該 - O - C _{1 ~ 6} アルキル、- NH - C _{1 ~ 6} アルキル、- S - C _{1 ~ 6} アルキル、又は - C _{1 ~ 6} アルキルは、各々独立して - C (=O) - O R ^{2 1}、- C (=O) - NR ³ R ⁴、H e t ¹、- O - H e t ¹、- NH - H e t ¹、及び - S - H e t ¹ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択される置換基、

特に、

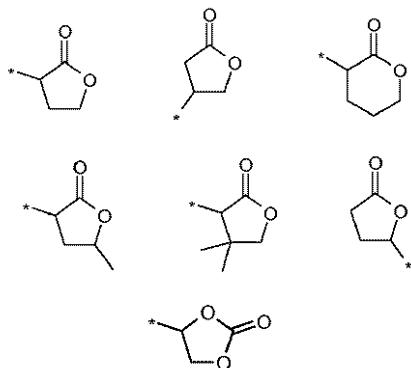
- (C H ₂) _p - C (=O) - OR ^{2 1}、
- (C H ₂) _p - C (=O) - NR ³ R ⁴、
- (C H ₂) _p - C (=O) - SR ^{2 2}、及び、

- O - C _{1 ~ 6} アルキル、- NH - C _{1 ~ 6} アルキル、- S - C _{1 ~ 6} アルキル、又は - C _{1 ~ 6} アルキル（ここで、該 - O - C _{1 ~ 6} アルキル、- NH - C _{1 ~ 6} アルキル、- S - C _{1 ~ 6} アルキル、又は - C _{1 ~ 6} アルキルは、各々独立して - C (=O) - O R ^{2 1}、- C (=O) - NR ³ R ⁴、H e t ¹、- O - H e t ¹、- NH - H e t ¹、及び - S - H e t ¹ からなる群から選択される置換基で置換される）、特に - C (=O) - NR ³ R ⁴ で置換された - O - C _{1 ~ 6} アルキルからなる群から選択される置換基で置換された、アリール又はヘテロアリール、特にアリール、ピロリル又はチオフェニル、より具体的にはフェニル、ピロリル又はチオフェニルである；

p が 0 ~ 3 の整数、特に 0 又は 1 である；

H e t ¹ が、

【化 25】



からなる群から選択され、

特に H e t ¹ が、

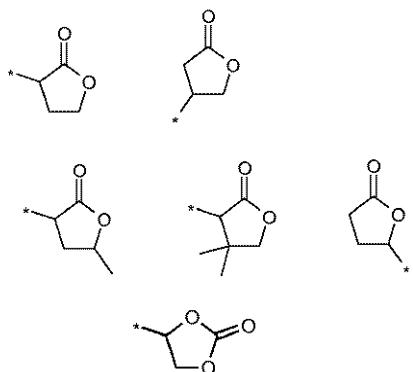
10

20

30

40

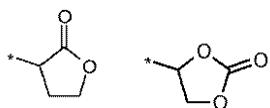
【化26】



10

からなる群から選択され、
より具体的には Het¹ が、

【化27】



20

R²¹ が任意に置換された C_{1~20} アルキル、任意に置換された C_{1~20} アルケニル、任意に置換された C_{1~20} アルキニル、任意に置換された C_{3~15} シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、及び任意に置換されたヘテロアリール、特に任意に置換された C_{1~20} アルキル及び任意に置換されたアリール、より具体的にはアリール及び任意に置換された C_{1~20} アルキルからなる群から選択される；

R²¹ が C_{1~20} アルキル又はアリールから選択され、ここで、該 C_{1~20} アルキル又はアリールは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1~6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びアルコキシから選択される 1 つ又は複数の基で任意に置換され、より具体的にはシクロアルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、及びヘテロシクリルから選択される 1 つの基で任意に置換される；

30

R²¹ がアリール及び C_{1~20} アルキルから選択され、ここで、該 C_{1~20} アルキルはハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1~6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアルコキシ、より具体的にはシクロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、及びヘテロシクリルで任意に置換される；

R²² が任意に置換された C_{1~6} アルキル、特に C_{1~6} アルキルである；

40

R³ が Het¹、C_{1~20} アルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1~20} アルキル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、-S-Het¹、-S-C_{2~6} アルキル、-NH-C_{2~6} アルキル、及び-O-C_{2~6} アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、-O-C_{2~6} アルキル、-NH-C_{2~6} アルキル、又は-S-C_{2~6} アルキルは、各々独立して C(=O)-OR²¹、-Het¹、-O-Het¹、-NH-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される置換基で置換され、

特に R³ が Het¹、C_{1~20} アルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該 C_{1~20} アルキル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立して-(CH₂)_p-C(=O)-OR²¹、-Het¹、-NH-Het¹、-O-Het¹、及び-S-Het¹ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの置換基で置

50

換され、

より具体的には R^3 が Het^1 、 $C_{1~20}$ アルキル、又はアリールからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1~20}$ アルキル又はアリールは、各々独立して - $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、及び $-S - Het^1$ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つ、好ましくは 1 つの置換基で置換され、

更により具体的には R^3 が Het^1 、 $C_{1~20}$ アルキル、又はフェニルからなる群から選択され、ここで、該 $C_{1~20}$ アルキル又はフェニルは、各々独立して - $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、及び $-S - Het^1$ からなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つ、好ましくは 1 つの置換基で置換される；

R^4 が水素又は $C_{1~6}$ アルキル、特に水素からなる群から選択される；

10

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子とともに、 $C_{1~20}$ アルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択される 1 つの置換基で置換された複素環を形成し、ここで、該 $C_{1~20}$ アルキル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してアリール、ヘテロアリール、 $-C(=O) - OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O - Het^1$ 、 $-S - Het^1$ 、 $-S - C_{2~6}$ アルキル、 $-NH - C_{2~6}$ アルキル、及び $-O - C_{2~6}$ アルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの置換基で置換され、

ここで、前記 $-O - C_{2~6}$ アルキル、 $-NH - C_{2~6}$ アルキル、又は $-S - C_{2~6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{21}$ 、 $-Het^1$ 、 $-O - Het^1$ 、 $-NH - Het^1$ 、及び $-S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される；

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子とともに複素環を形成することはない；

20

R^1 が、 $-O - CH_2 - C(=O) - OR^{21}$ で置換されたアリール又はヘテロアリールから選択されることはない；

R^1 がインドリルから選択されることはない；

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはパラ位で $- (CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ によって置換されることはない；

R^1 がフェニルである場合、該フェニルはメタ位で置換され、特に該フェニルはメタ位で、

- $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - NR^3 R^4$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - SR^{22}$ 、

30

- Het^1 、 $-O - Het^1$ 、 $-NH - Het^1$ 、又は $-S - Het^1$ 、及び、
 $-O - C_{1~6}$ アルキル、 $-NH - C_{1~6}$ アルキル、 $-S - C_{1~6}$ アルキル、又
 は $-C_{1~6}$ アルキル（ここで、該 $-O - C_{1~6}$ アルキル、 $-NH - C_{1~6}$ アルキル、
 $-S - C_{1~6}$ アルキル、又は $-C_{1~6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{21}$ 、 $-C(=O) - NR^3 R^4$ 、 Het^1 、 $-O - Het^1$ 、 $-NH - Het^1$ 、及
 び $-S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される）からなる群から選択さ
 れる置換基、

特に、

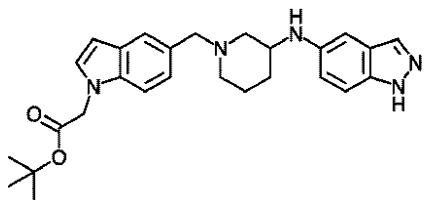
- $(CH_2)_p - C(=O) - OR^{21}$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - NR^3 R^4$ 、
- $(CH_2)_p - C(=O) - SR^{22}$ 、及び、

40

- $O - C_{1~6}$ アルキル、 $-NH - C_{1~6}$ アルキル、 $-S - C_{1~6}$ アルキル、又
 は $-C_{1~6}$ アルキル（ここで、該 $-O - C_{1~6}$ アルキル、 $-NH - C_{1~6}$ アルキル、
 $-S - C_{1~6}$ アルキル、又は $-C_{1~6}$ アルキルは、各々独立して $C(=O) - OR^{21}$ 、 $-C(=O) - NR^3 R^4$ 、 Het^1 、 $-O - Het^1$ 、 $-NH - Het^1$ 、及
 び $-S - Het^1$ からなる群から選択される置換基で置換される）、特に $-C(=O) - NR^3 R^4$ で置換された $-O - C_{1~6}$ アルキルからなる群から選択される置換基によっ
 て置換される；

前記式 I の化合物が、

【化28】



ではない。

【0094】

本発明の化合物は、以下の実施例で提示される反応スキームに従って調製することができるが、これらが本発明の一例に過ぎず、本発明の化合物を有機化学の当業者によって一般に使用される幾つかの標準合成プロセスのいずれによても調製することができることを当業者であれば理解するであろう。 10

【0095】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、キナーゼ阻害剤、より具体的にはR O C K I 及び R O C K II から選択される少なくとも 1 つの R O C K キナーゼの阻害に関するキナーゼ阻害剤、特にソフト R O C K 阻害剤として有用である。

【0096】

本発明は、特に平滑筋細胞機能、炎症、線維化、過剰な細胞増殖、過剰な血管形成、過敏性、バリア機能障害、神経変性、及びリモデリングに関わる疾患等の R O C K が関与する少なくとも 1 つの疾患又は障害の予防及び / 又は治療のためのヒト又は動物用の医薬としての以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を更に提供する。 20

【0097】

更なる実施形態では、本発明は、眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及び C N S 障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、並びにアレルギーを含む群から選択される少なくとも 1 つの疾患又は障害の予防及び / 又は治療における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0098】

好ましい実施形態では、本発明は、網膜症、視神経症、緑内障、及び加齢性黄斑変性症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患を含むが、これらに限定されない眼疾患の予防及び / 又は治療における、及び / 又はそれに関連する合併症及び / 又は症状の予防、治療及び / 又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。 30

【0099】

別の好ましい実施形態では、本発明は、肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、気管支炎、及び鼻炎、及び呼吸窮迫症候群を含むが、これらに限定されない気道疾患の予防及び / 又は治療における、及び / 又はそれに関連する合併症及び / 又は症状の予防、治療及び / 又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。 40

【0100】

更なる実施形態では、本発明は、肺高血圧及び肺血管収縮を含むが、これらに限定されない心血管及び他の血管の疾患の予防及び / 又は治療における、及び / 又はそれに関連する合併症及び / 又は症状の予防、治療及び / 又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0101】

更なる実施形態では、本発明は、副鼻腔問題、聴覚問題、歯痛、扁桃炎、潰瘍、及び鼻炎を含むが、これらに限定されない耳鼻咽喉疾患の予防及び / 又は治療における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。 50

【 0 1 0 2 】

更なる実施形態では、本発明は、過角化症、錯角化症、顆粒層肥厚、表皮肥厚症、異常角化症、海綿状態、及び潰瘍形成を含むが、これらに限定されない皮膚疾患の予防及び／又は治療における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 0 3 】

更なる実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）、大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎、及びクローン病を含むが、これらに限定されない腸疾患の予防及び／又は治療における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

10

【 0 1 0 4 】

また別の実施形態では、本発明は、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎を含むが、これらに限定されない炎症性疾患の予防及び／又は治療における、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状及び／又は炎症性応答の予防、治療及び／又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 0 5 】

別の実施形態では、本発明は、神経障害痛を含むが、これに限定されない神経障害及びCNS障害の予防、治療及び／又は管理における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。本化合物はしたがって、様々な神経障害における神経変性の予防及び神経発生の刺激、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状の予防、治療及び／又は緩和に好適である。

20

【 0 1 0 6 】

別の実施形態では、本発明は、乳房、結腸、腸、皮膚、頭頸部、神経、子宮、腎臓、肺、卵巣、脾臓、前立腺、又は甲状腺のがん、キャッスルマン病、肉腫、悪性腫瘍、及び黒色腫等（これらに限定されない）の増殖性疾患の予防及び／又は治療における、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状及び／又は炎症性応答の予防、治療及び／又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

30

【 0 1 0 7 】

別の実施形態では、本発明は、腎線維症若しくは腎機能障害を含むが、これらに限定されない腎疾患の予防及び／又は治療における、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状及び／又は炎症性応答の予防、治療及び／又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 0 8 】

別の実施形態では、本発明は、性腺機能低下症、膀胱疾患、高血圧、糖尿病、若しくは骨盤手術後の障害を含むが、これらに限定されない性機能障害の予防及び／又は治療における、及び／又は高血圧、鬱病、若しくは不安神経症の治療に使用される薬物等の或る特定の薬物を用いた治療に関連する性機能障害の治療への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

40

【 0 1 0 9 】

別の実施形態では、本発明は、骨粗鬆症及び変形性関節炎を含むが、これらに限定されない骨疾患の予防及び／又は治療における、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状及び／又は炎症性応答の予防、治療及び／又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 1 0 】

別の実施形態では、本発明は、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、及びアレルギー等の疾患及び障害の予防及び／又は治療における、及び／又はそれに関連する合併症及び／又は症状の予防、治療及び／又は緩和への以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

50

【 0 1 1 1 】

好ましい実施形態では、本発明は、緑内障、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含む）、喘息、性機能障害、又はCOPDの予防及び／又は治療における以上で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 1 2 】**治療方法**

本発明は、眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及びCNS障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、並びにアレルギーを含む群から選択される少なくとも1つの疾患又は障害を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を更に提供する。

10

【 0 1 1 3 】

好ましい実施形態では、本発明は、網膜症、視神經症、緑内障、及び加齢性黄斑変性症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患を含むが、これらに限定されない眼疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 1 1 4 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支炎、鼻炎、及び呼吸窮迫症候群を含むが、これらに限定されない気道疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 1 1 5 】

別の実施形態では、本発明は、肺高血圧及び肺血管収縮を含むが、これらに限定されない心血管及び他の血管の疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【 0 1 1 6 】

別の実施形態では、本発明は、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎を含むが、これらに限定されない炎症性疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【 0 1 1 7 】

更なる実施形態では、本発明は、副鼻腔問題、聴覚問題、歯痛、扁桃炎、潰瘍、及び鼻炎からなる群から選択される耳鼻咽喉疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

40

【 0 1 1 8 】

更なる実施形態では、本発明は、過角化症、錯角化症、顆粒層肥厚、表皮肥厚症、異常角化症、海綿状態、及び潰瘍形成からなる群から選択される皮膚疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

40

【 0 1 1 9 】

更なる実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）、大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎、及びクローン病からなる群から選択される腸疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

50

【 0 1 2 0 】

別の実施形態では、本発明は、神経障害痛を含むが、これに限定されない神経障害及びCNS障害を予防及び／又は治療する方法を提供する。本化合物はしたがって、様々な神経障害における神経変性の予防及び神経発生の刺激に好適である。上記方法は、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む。

【0121】

別の実施形態では、本発明は、乳房、結腸、腸、皮膚、頭頸部、神経、子宮、腎臓、肺、肝臓、卵巣、脾臓、前立腺、又は甲状腺のがん、キャッスルマン病、肉腫、悪性腫瘍、及び黒色腫等（これらに限定されない）の増殖性疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0122】

別の実施形態では、本発明は、腎線維症又は腎機能障害を含むが、これらに限定されない腎疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0123】

別の実施形態では、本発明は、性腺機能低下症、膀胱疾患、高血圧、糖尿病、若しくは骨盤手術後の障害を含むが、これらに限定されない性機能障害を予防及び／又は治療する、及び／又は高血圧、鬱病、若しくは不安神経症の治療に使用される薬物等の或る特定の薬物を用いた治療に関連する性機能障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0124】

別の実施形態では、本発明は、骨粗鬆症及び変形性関節炎を含むが、これらに限定されない骨疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0125】

別の実施形態では、本発明は、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、慢性閉塞性膀胱疾患、及びアレルギー等の疾患及び障害を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0126】

好ましい実施形態では、本発明は、緑内障、網膜変性疾患、加齢性黄斑変性症、網膜症、喘息、性機能障害、又はCOPDを予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で定義される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0127】

本発明では、下記のROCKの阻害アッセイにおいて、ROCKを10μM未満、好ましくは1μM未満、より好ましくは0.1μM未満のIC₅₀値で阻害する式Iの化合物又はその任意のサブグループが特に選好される。

40

【0128】

上記阻害はin vitro及び／又はin vivoで達成することができ、in vivoで達成される場合に、好ましくは上記に定義されるように選択的に達成される。

【0129】

「ROCK媒介性病態」又は「ROCK媒介性疾患」という用語は、本明細書中で使用される場合、ROCKが関与することが知られる任意の疾患又は他の有害な病態を意味する。「ROCK媒介性病態」又は「ROCK媒介性疾患」という用語は、ROCK阻害剤を用いた治療によって緩和されるこれらの疾患又は病態も意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、ROCKが関与することが知られる1つ又は複数の疾患を治療するこ

50

と、又はその重症度を軽減することに関する。

【0130】

薬学的使用については、本発明の化合物は、遊離酸若しくは遊離塩基として、及び／又は薬学的に許容可能な酸付加塩及び／又は塩基付加塩（例えば無毒の有機若しくは無機の酸若しくは塩基を用いて得られる）の形態で、水和物、溶媒和物、及び／又は複合体の形態で、及び／又はエステルのようなプロドラッグ又はプレドラッグの形態で使用してもよい。「溶媒和物」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に指定しない限りは、本発明の化合物により形成され得る、適切な無機溶媒（例えば水和物）、又はアルコール、ケトン、エステル等（これらに限定されない）のような有機溶媒との任意の組合せを含む。そのような塩、水和物、溶媒和物等、及びそれらの調製物は当業者には明らかであり、例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、及び米国特許第6,372,733号に記載された塩、水和物、溶媒和物等を参照する。10

【0131】

本発明による化合物の薬学的に許容可能な塩、すなわち水溶性、脂溶性、又は分散性の産物の形態としては、例えば無機若しくは有機の酸若しくは塩基から形成される、従来の非毒性塩又は第4級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペントンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩(glucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩、アルギニン、リジンのようなアミノ酸との塩等が挙げられる。さらに、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化、及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチル等の低級ハロゲン化アルキル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、及び硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化、臭化、及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリル等の長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジル及び臭化フェネチルのようなハロゲン化アラルキル等のような作用物質を用いて四級化することができる。他の薬学的に許容可能な塩としては、硫酸塩エタノール付加物(sulfatesal t ethanolate)及び硫酸塩が挙げられる。20

【0132】

概して、薬学的使用については、本発明の化合物は、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤、及び／又はアジュバントと、任意に1つ又は複数の更なる薬学的に活性な化合物とを含む医薬調製物又は医薬組成物として配合することができる。30

【0133】

非限定的な例によると、そのような配合物は、経口投与、非経口投与（例えば筋肉注射若しくは皮下注射、又は静脈内注入）、局所投与（眼を含む）、吸入、皮膚パッチ、インプラント、坐薬による投与等に適した形態であってもよい。そのような適切な投与形態（投与の様式に応じて固体、半固体、又は液体であってもよい）、並びにその製造に使用される方法、並びに担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者には明らかである。例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、及び米国特許第6,372,733号、並びにRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを再び参照する。40

50

20

30

40

50

【0134】

かかる調製物の幾つかの好ましいが非限定的な例としては、錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ剤、分包剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、点眼剤、無菌注射溶液、及びボーラス投与用及び／又は連続投与用の無菌包装散剤（通常使用前に再構成する）が挙げられ、これらは、それ自身そのような配合物に適している担体、賦形剤及び希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、メチルヒドロキシ安息香酸塩及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、及び鉱物油、又はこれらの適切な混合物とともに配合してもよい。配合物は、任意に他の薬学的に活性な物質（本発明の化合物との相乗効果をもたらしても、又はもたらさなくてもよい）と、医薬配合物において一般的に用いられる他の物質、例えば滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、保存剤、甘味剤、香味剤、流動調節剤、放出剤等とを含有することができる。

10

【0135】

さらに、アルコール等の共溶媒によって本化合物の溶解性及び／又は安定性を向上させることができる。水性組成物の調製において、本発明の化合物の塩を添加することが、それらの水溶性が増加することから、より適しているとされる。

20

【0136】

疼痛の治療については、本発明の化合物は局部的に使用することができる。局部投与については、化合物は噴霧剤、軟膏、若しくは経皮パッチの形態、又は局所投与、経皮投与、及び／又は皮内投与に好適な別の形態で有利に使用することができる。

【0137】

眼への適用については、液剤、ゲル、錠剤等を、生理食塩水、ゲル、又は賦形剤を主要な媒体として用いて調製することが多い。眼科用配合物は、好ましくは適切な緩衝系を用いて快適なpHで調製すべきである。

【0138】

より具体的には、本発明の化合物及び1つ又は複数の薬学的に許容可能な水溶性のポリマーの固体分散体からなる、治療的有効量の粒子を含む医薬配合物に本組成物を配合することができる。

30

【0139】

「固体分散体」という用語は、1つの成分が幾らか均一に他の成分（単数又は複数）中に分散している、少なくとも2つの成分を含む固体状態（液体又は気体状態に対して）の系と定義される。成分の上記分散体が、系が完全に化学的及び物理的に均一又は均質になるか、又は熱力学的に規定された1つの相からなるような場合には、そのような固体分散体は、「固溶体」と呼ばれる。系中の成分は通常投与された生物に対して容易に生物学的に利用可能であることから、固溶体は好ましい物理的系である。

【0140】

化合物をナノモル粒子形態に配合し、1000nm未満の有効平均粒径を維持するのに十分な量の表面改質剤をその表面上に吸着させることが更に好都合であり得る。適切な表面改質剤は好ましくは、既知の有機及び無機の医薬賦形剤から選択することができる。そのような賦形剤としては、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物及び界面活性剤が挙げられる。好ましい表面改質剤としては非イオン性及び陰イオン性の界面活性剤が挙げられる。

40

【0141】

本発明による化合物を配合する更に別の興味深い方法は、化合物を親水性のポリマーに取り込ませ、この混合物を多くの小さいビーズ上にコート皮膜として塗布する医薬組成物に関連している。これにより、好都合に製造することができ、経口投与用の医薬剤形を調

50

製するのに適している生体内利用性が良好な組成物が得られる。ビーズのコアとして用いるのに適した材料は、薬学的に許容可能であり、適切な寸法と堅さとを有していれば、多様である。そのような材料の例としては、ポリマー、無機物質、有機物質及び糖類及びそれらの誘導体である。

【0142】

調製物は、それ自体既知の方法で調製してもよく、通常少なくとも1つの本発明による化合物を、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、及び必要に応じて他の薬学的に活性な化合物と、必要であれば無菌状態下で混合することを伴う。ここでもRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

【0143】

本発明の医薬調製物は、好ましくは単位剤形であることが好ましく、例えば任意に製品情報及び／又は使用に関する指示を含む1つ又は複数の紙片の付いた、箱、ブリスター、バイアル、ピン、サチエット、アンプル又は他のいずれかの適切な単回投与又は複数回投与用のホルダー又は容器（適切なラベルを付けてもよい）の中に適切に入れることができる。一般的にそのような単位剤形は、少なくとも1つの本発明の化合物を、1単位用量当たり1mg～1000mg、通常5mg～500mg、例えば約10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg又は400mgを含有している。

【0144】

化合物は、主に使用される具体的な調製物、及び治療又は予防対象の病態に応じて、経口経路、経直腸経路、経眼経路、経皮経路、又は鼻腔内経路を含む様々な経路によって投与することができる（例えば眼疾患の治療用の点眼剤又は肺疾患の治療用の乾燥粉末吸入剤）。少なくとも1つの本発明の化合物は、一般的に「有効量」投与されるが、その意味は、適切な投与を行った場合、投与された個体において所望の治療効果又は予防効果を達成するために十分な式Iの化合物又は任意のそのサブグループの任意の量を意味する。通常予防又は治療対象の病態及び投与経路によって、このような有効量は、通常、1日につき患者の体重1kg当たり、0.001mg～1000mgであり、より多くの場合0.1mg～500mg、例えば1mg～250mg、例えば、1日につき患者の体重1kg当たり、約5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg又は250mgであり、毎日1回の服用で、1回若しくは複数回の服用に分けて、又は例えば埋込型医療機器又は徐放配合物によって本質的に連続的に投与することができる。投与量（複数も可）、投与経路及び更なる治療レジメンは、患者の年齢、性別及び全身状態、並びに治療対象の疾患／症状の性質及び重症度等の因子に応じて、治療を行う臨床医によって決定することができる。ここでも米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、及び米国特許第6,372,733号、並びに上述された更なる従来技術、並びにRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

【0145】

本発明の方法に従って、上記医薬組成物は治療中の異なる時間に別々に、又は分けて若しくは単一の混合形態で同時に投与することができる。本発明はそれ故、同時又は交互に全てのそのような治療計画を包含すると理解されるべきであり、「投与する」という用語はそれに従って解釈されるべきである。

【0146】

経口投与形態については、本発明の組成物は、賦形剤、安定剤又は不活性希釈剤のような適切な添加剤と混合し、通例の方法によって、錠剤、コート錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液又は油性溶液のような適切な投与形態にすることができる。適切な不活性担体としては、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース、又はデンプン、特にコーンスターチが挙げられる。この場合、調製は乾燥又は湿った顆粒の両方で行うことができる。適切な油性の賦形剤又は溶媒としては、ひまわり油又はタラ肝油のような植物油又は動物油が挙げられる。水溶液又はアルコール溶液に適した溶媒は水、エタノール、糖液、又はそれらの混合物である。ポリエチレン

10

20

30

40

50

グリコール及びポリプロピレングリコールは、他の投与形態のための更なる補助剤としても有用である。即時型放出錠剤に関しては、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、及び／又は当該技術分野で知られている他の賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有してもよい。

【0147】

経鼻エアロゾル又は吸入によって投与される場合は、これらの組成物は、医薬配合の分野において既知の技法に従って調製することができ、ベンジルアルコール又は他の適切な保存剤、生体内利用性を増強させる吸収促進剤、フッ化炭素類、及び／又は当該技術分野で知られている他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製することができる。エアロゾル又は噴霧剤の形態の投与に適切な医薬配合物は、例えば、薬学的に許容可能な溶媒、例えばエタノール若しくは水又はそのような溶媒の混合液中における本発明の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩の溶液、懸濁液又は乳濁液である。必要に応じて、配合物はまた、界面活性剤、乳化剤及び安定剤、並びに噴射剤のような他の医薬補助剤を更に含有することができる。

10

【0148】

注射に際しては、本発明による化合物を、必要に応じて、溶解剤、乳化剤、又は更なる補助剤のような、それに通常使用される物質とともに溶液、懸濁液、又は乳濁液にする。本発明の化合物をまた、凍結乾燥することもでき、得られる凍結乾燥物は、例えば注射調製物の生産に用いることができる。適切な溶媒は、例えば、水、生理的食塩水、若しくはアルコール、例えば、エタノール、プロパノール、グリセロール、更にグルコース若しくはマンニトール溶液のような糖液、又はその代わりに、言及した種々の溶媒の混合物である。注射溶液又は懸濁液は、マンニトール、1，3-ブタンジオール、水、リンガー液又は等張塩化ナトリウム溶液のような適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈剤若しくは溶媒を用いて、又は合成モノグリセリド若しくはジグリセリドを含む無菌の無刺激性固定油及びオレイン酸を含む脂肪酸のような適切な分散剤又は湿润剤及び懸濁化剤を用いて既知の当該技術分野に従って配合することができる。

20

【0149】

坐薬の形態で経直腸投与を行う場合、これらの配合物は、本発明による化合物を、常温では固体であるが、直腸腔で液化及び／又は溶解し薬剤を放出する、ココアバター、合成グリセリドエステル、又はポリエチレングリコールのような適切な無刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。

30

【0150】

好ましい実施形態では、本発明の化合物及び組成物は、局部的に、例えば局所適用、又は吸收性適用及び非吸收性適用の両方で使用される。

【0151】

組成物は、本明細書での目的上、動物における疾患の予防及び／又は治療だけでなく、ウシ、ブタ、ヒツジ、ニワトリ、魚等の経済的に重要な動物に対する、動物の成長及び／又は体重、及び／又は動物から得られる食肉若しくは他の製品の量及び／又は質を高めることも含む獣医学領域で価値がある。このため、更なる態様では、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの好適な担体（すなわち動物への使用に好適な担体）とを含有する動物用組成物に関する。本発明は、かかる組成物の調製における本発明の化合物の使用にも関する。

40

【0152】

本発明をここで、以下の合成実施例及び生物学的実施例を用いて説明するが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0153】

A. 化合物の物理化学的性質

A. 1. 化合物の純度

50

他に指定のない限り、化合物の純度は、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC／MS）によって以下のようにして確認した：

HPLCシステム：フォトダイオードアレイ検出器Waters 996を備えるWaters 2690；カラム：C18；勾配：3分間で溶媒A（H₂O / 26.5 mM ギ酸）0%から溶媒B（CH₃CN / 17 mM ギ酸）80%へ。流量：2.75 ml / 分。

質量分析計：Micromass Platform LC。イオン化：エレクトロスプレー（極性：負及び正）。

【0154】

A.2. 立体配置の帰属

不斉炭素上の4つの基を一連の順位規則にランク付けするカーン・インゴルド・プレローグのシステムを使用して、キラル中心の絶対配置を帰属させた。Cahn; Ingold; Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 385-415を参照する。

【0155】

A.3. 立体化学

特定の鏡像異性体（又はジアステレオ異性体）を、キラル分割（例えば、光学的に活性な酸又は塩基により形成された塩を使用して、式Iの化合物又はその任意のサブグループの光学的に活性な異性体の分離を容易にし得るジアステレオ異性体塩を形成することができる）、不斉（asymmetric）合成、又は分取キラルクロマトグラフィー（Chiral Technologies Europe (Illkirch, France) 製のChiralcel OD-H（トリス-3,5-ジメチルフェニルカルバメート、46×250 mm又は100×250 mm、5 μm）、Chiralcel OJ（トリス-メチルベンゾエート、46×250 mm又は100×250 mm、5 μm）、Chiralpak AD（トリス-3,5-ジメチルフェニルカルバメート、46×250 mm、10 μm）、及びChiralpak AS（トリス-（S）-1-フェニルエチルカルバメート、46×250 mm、10 μm）等の種々のカラムを用いる）等（これらに限定されない）の種々の方法によって得ることは当業者に既知である。都合のよい場合には、既知の立体配置を有する市販の材料から出発して立体異性体を得ることができる（かかる化合物は例えればアミノ酸を含む）。

【0156】

A.4. 分子の名称

MDL ISIS（商標）/ Draw 2.3ソフトウェアを使用して、分子の名称を割り当てた。

【0157】

B. 化合物の合成

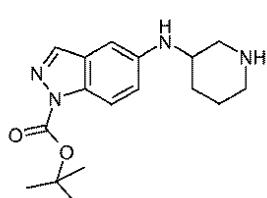
B.1. 中間体

本発明の化合物は、当業者に既知の方法によって、下記に示す合成手順及び実験手順に記載されるとおりに調製することができる。

【0158】

中間体1：5-（ピペリジン-3-イルアミノ）-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化29】



THF（2 L）中の5-ニトロ-インダゾール（200 g、1.2 mol、1.0当量）の溶液に、DMAP（22 g、0.18 mol、0.15当量）及びTEA（24.8 g、2.4 mol、2.0当量）を続いて添加した。反応混合物を30 ℃で20分間攪拌した後、Boc₂O（320 g、1.5 mol、1.2当量）を反応混合物に一度に（in o

10

20

30

40

50

ne portion) 添加した。反応混合物を 30 で 16 時間攪拌し、蒸発させ、残渣を DCM (2 L) に溶解した。DCM 溶液を HCl 水溶液 (0.5 M) (1 L × 3) 及び H₂O (1 L × 3) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、Boc 保護 5 - ニトロ - インダゾール (310 g, 96 %) を得た。

【0159】

THF (3 L) 中の 5 - ニトロ - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (300 g, 1.1 mol, 1.0 当量) の溶液に、混合物を H₂ (50 psi) の存在下で触媒として Pd/C (30 g) を用いて 40 で水素化した。反応混合物を 40 で 16 時間攪拌した。TLC (PE : EA = 4 : 1) によって反応が完了したことが示された。H₂ の取込みの後、触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、粗 5 - アミノ - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (252 g, 95 %) を得て、これを精製せずに直接次の工程に使用した。

10

【0160】

DCE (800 ml) 中の 1 - ベンジル - ピペリジン - 3 - オンヒドロクロロリド (116 g, 0.52 mol, 1.2 当量) 及び TEA (43.5 g, 0.43 mol, 1.0 当量) の混合物を、30 で 1 時間攪拌した。次いで、5 - アミノ - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 g, 0.43 mol, 1.0 当量) 及び CH₃COOH (25.8 g, 0.43 mol, 1.0 当量) を、反応混合物に添加した。30 分後に NaBH(OAc)₃ (273 g, 1.29 mol, 3.0 当量) を一度に添加した。混合物を 30 で 16 時間攪拌した。LC - MS によって反応が完了したことが示された。1 L の DCM を反応混合物に添加し、有機層を飽和 NaHCO₃ (800 ml × 3) 及び H₂O (500 ml × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、rotavapor によって濃縮した。粗生成物を、DCM : CH₃OH = 60 : 1 を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 3 - イルアミノ) - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (131 g, 75 %) を得た。

20

【0161】

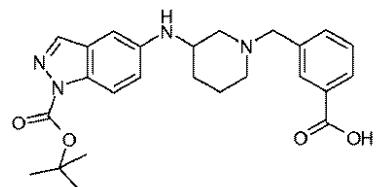
先の化合物 (120 g, 0.3 mol, 1.0 当量) を、CH₃OH (1.5 L) に溶解した。さらに、混合物を H₂ (50 psi) の存在下で触媒として Pd/C (12 g) を用いて 40 で水素化した。反応混合物を 40 で 16 時間攪拌した。TLC (DCM : CH₃OH = 10 : 1) によって反応が完了したことが示された。H₂ の取込みの後、触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、表題の生成物 (90 g, 95 %) を得て、これを精製せずに直接次の工程に使用した。

30

【0162】

中間体 2 : 5 - [1 - (3 - カルボキシ - ベンジル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (Boc 化合物及び脱 Boc (de-Boc-ed) 化合物の混合物)

【化30】



40

DCE (200 ml) 中の中間体 1 (20 g, 0.063 mol, 1.0 当量) 及び (3 - ホルミル) - 安息香酸 (11.4 g, 0.076 mol, 1.2 当量) 及び TEA (12.8 g, 0.126 mol, 2.0 当量) の混合物に、NaBH(OAc)₃ (26.8 g, 0.132 mol, 2.0 当量) を添加した。反応混合物を 30 で 16 時間攪拌した。TLC (DCM / CH₃OH = 10 : 1) によって反応が完了したことが示された。80 ml の DCM を添加し、有機層を飽和 NaHCO₃ (150 ml × 3) 及び H₂

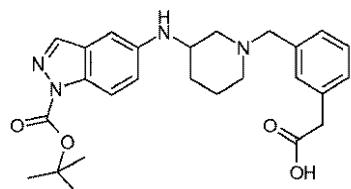
50

O (150 ml × 3) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、rotavapor によって濃縮した。粗生成物を分取HPLC によって精製して、保護化合物及び脱保護化合物の混合物である中間体5 (15.2 g, 54%)を得た。

【0163】

中間体3 : 5-[1-(3-カルボキシメチル-ベンジル)-ピペリジン-3-イルアミノ]-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc化合物及び脱Boc化合物の混合物)

【化31】



10

無水CCl₄ (150 ml) 中のm-トリル-酢酸 (15 g, 0.1 mol, 1.0当量) の溶液を、無水CCl₄ (150 ml) 中のNBS (18.3 g, 0.105 mol, 1.05当量) 及びAIBN (0.8 g, 0.0049 mol, 0.05当量) の溶液に室温で添加した。反応混合物を16時間還流させ、室温に冷却し、濾別し、黄色の固体を得て、これをCCl₄ で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物 (3-プロモメチル-フェニル)-酢酸 (18 g, 79.3%)を得た。

20

【0164】

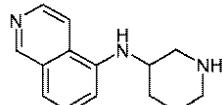
THF (200 ml) 中の中間体1 (20 g, 0.063 mol, 1.0当量) 及びDIEA (16.3 g, 0.126 mol, 2.0当量) の混合物に、(3-プロモメチル-フェニル)-酢酸 (17.4 g, 0.076 mol, 1.2当量) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。TLC (DCM/CH₃OH = 10:1) によって反応が完了したことが示された。溶媒を蒸発させ、残渣を分取HPLC によって精製して、保護化合物及び脱保護化合物の混合物である中間体3 (14 g, 54%)を得た。

20

【0165】

中間体4 : イソキノリン-5-イル-ピペリジン-3-イル-アミン塩酸塩

【化32】



30

H₂SO₄ (1 L) 中のイソキノリン (120 g, 0.929 mol) の溶液に、KNO₃ (112.6 g, 1.115 mol) を -15℃で (少量ずつ) 添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル:酢酸エチル = 2:1) によって反応が完了したことが示された。混合物を水 (3 L) に0℃で添加した。混合物をNH₄OHの添加によってpH 8に調整し、濾過した。濾過ケーキをメチルtertブチルエーテル (1 L × 2) で洗浄し、真空で濃縮して、5-ニトロ-イソキノリン (160 g, 94%) を黄色の固体として得た。

40

【0166】

EtOH/H₂O = 4:1 (5 L) 中の5-ニトロ-イソキノリン (150 g, 0.861 mol) の溶液に、NH₄Cl (92.2 g, 1.723 mol) 及びFe (193 g, 3.445 mol) を室温で添加した。次いで、混合物を80℃に加熱し、10時間攪拌した。TLC (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1) によって反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、セライトパッドで濾過した。濾過ケーキをEtOH (2 L × 2) で洗浄した。濾液を真空で濃縮して、EtOHの大部分を除去した。残渣をEtOAc (500 ml × 10) で抽出した。合わせた層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮して、5-アミノ-イソキノリン (67 g, 54%) を黄色の固体と

50

して得た。

【0167】

CH_3COOH (1800 mL) 中の 5 - アミノ - イソキノリン (47 g、0.320 mol) の溶液に、3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (69.6 g、0.376 mol) 及び Na_2SO_4 (267 g、1.88 mol) を室温で添加した。混合物を室温 (roomtemperature) で 0.5 時間攪拌した。次いで、混合物に NaBH(OAc)_3 (84.6 g、0.376 mol) を少しづつ添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を K_2CO_3 の添加によって pH 8 に調整し、 EtOAc (2 L × 3) で抽出した。(合わせた層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、3 - (イソキノリン - 5 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (55 g、53%) を黄色の油として得た。

10

【0168】

EtOAc (1000 mL) 中の 3 - (イソキノリン - 5 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (80 g、0.244 mol) の溶液に、 $\text{HCl} - \text{EtOAc}$ (1000 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。TLC (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) によって反応が完了したことが示された。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、表題の化合物 (66 g、100%) を黄色の固体として得た。

20

【0169】

中間体 5 : 3 - [3 - (イソキノリン - 5 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

【化33】



30

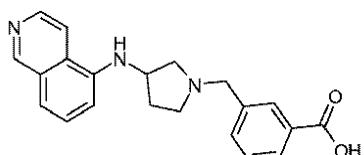
DCE (400 mL × 2) 中の中間体 4 (10 g × 2、0.0379 mol × 2) の溶液に、 Et_3N (9.2 g × 2、0.0910 mol × 2) 及び MgSO_4 (20 × 2、0.139 mol × 2) を添加し、30 で 0.5 時間攪拌した。3 - ホルミル安息香酸 (6.26 g × 2、0.0417 mol × 2) 及び AcOH (5.46 g × 2、0.0910 mol × 2) を添加した。反応混合物を 30 で 0.5 時間攪拌した。 NaBH(OAc)_3 (24.1 g × 2、0.1137 mol × 2) を添加し、反応混合物を 30 で一晩攪拌した。TLC (二塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) によって反応が完了したことが示された。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮し、分取 HPLC によって精製して、中間体 5 (10.2 g、37.2%) を黄色の固体として得た。

40

【0170】

中間体 6 : 3 - [3 - (イソキノリン - 5 - イルアミノ) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

【化34】



0 の AcOH (300 mL) 中のイソキノリン - 5 - アミン (15 g、104 mmol)

50

1) 及び *t e r t - ブチル 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート* (23.12 g、125 mmol、1.2当量) の均質溶液に、*A c O H* (200 mL) 中の *N a B H (OAc)₃* (44.1 g、208 mmol、2当量) の溶液を滴加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固した。次いで、残渣を飽和 *N a₂CO₃* 水溶液の添加によって pH 10 に調整し、*D C M* (×3) で抽出した。合わせた有機層を *N a₂SO₄* で乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮し、期待される化合物を得て、これを更に精製せずに直接次の工程に使用した。

【0171】

ジエチルエーテル (1 L) 中の先の化合物 (104 mmol) の溶液に、*H C l* を 1 時間吹き込んだ。懸濁液を 5 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。次いで、残渣を水に溶解し、pH を 5 M *NaOH* の添加によって pH > 12 に調整した。水層を *D C M* (3 ×) で抽出し、合わせた有機層を *N a₂SO₄* で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、期待される化合物 (20.5 g、92%) を褐色の粉末として得た。
10

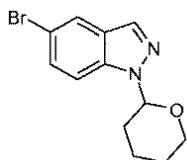
【0172】

無水 *T H F* (100 mL) 中の先の化合物 (10 g、46.9 mmol) の懸濁液に、3 - ホルミル安息香酸 (7.74 g、51.6 mmol、1.1当量) を添加し、混合物を 50 °C で 15 分間攪拌した。次いで、*T H F* (60 mL) 中の *N a B H (OAc)₃* (29.8 g、141 mmol、3当量) の白色スラリー溶液を混合物に添加し、室温で一晩攪拌し、濃縮乾固した。最後に、残渣を *C 18* カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 6 (8 g、49%) を褐色の粉末として得た。
20

【0173】

中間体 7 : 5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール

【化35】

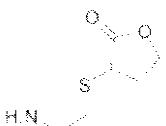


D C M (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 1H - インダゾール (2.5 g、12.69 mmol、1.0当量) の懸濁液に、ジヒドロピラン (3.2 g、38 mmol、3.0当量) 及び触媒量の *P T S A* (*A c O H* 中 12%、1.8 mL、0.1当量) を添加した。混合物を一晩攪拌し、重炭酸ナトリウムの添加によって中和した。次いで、有機層を 10% クエン酸及びブラインで順に洗浄し、*N a₂SO₄* で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、*D C M* で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、期待される化合物 (3.57 g、82%) を無色の液体として得た。
30

【0174】

中間体 8 : 3 - (2 - アミノ - エチルスルファニル) - ジヒドロ - フラン - 2 - オン

【化36】



C H₃ C N (40 mL) 中の 3 - ブロモ - ジヒドロ - フラン - 2 - オン (2.49 g、15.1 mmol) 及び 2 - (Boc - アミノ) エタンチオール (2.9 g、16.5 mmol) の溶液に、*K₂CO₃* (4.14 g、30 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、溶媒を蒸発乾固した。次いで、残渣をカラムクロマトグラフィー (P E / E t O A c = 4 / 1) によって精製して、期待される *B o c* 保護中間体 8 (3.8 g) を無色の油として得た。
40

【0175】

10

20

40

50

先の化合物（3.7 g、14.16 mmol）を10 mLのEtOAcに溶解した。次いで、40 mLの4N HCl/EtOAcを溶液に添加した後、これを25℃で2時間攪拌した。この白色の固体を濾過し、PEで洗浄して、期待される中間体8（2 g）を得た。

【0176】

中間体9：4-（2-アミノ-エチル）-[1,3]ジオキソラン-2-オン
【化37】



10

CH₃OH中のNH₃の飽和溶液60 mLを、100 mL容のオートクレーブ反応器内の4-ブロモ-ブタ-1-エン（3 mL）に素早く添加した。次いで、混合物を90℃で16時間オートクレーブ内で攪拌した。反応後、溶媒を真空中で濃縮して、ブタ-3-エニルアミンの臭化水素酸塩（12 g、95%）を黄色の粉末（powder）として得た。

【0177】

CH₂Cl₂（1 L）中の先の化合物（12 g、0.08 mol）の懸濁液に、水（80 mL）中のK₂CO₃（33 g、0.24 mol）の溶液をN₂下で添加した。この二相混合物を0℃に冷却し、Cbz-Cl（22 g、0.128 mol）を滴加した。15分間その温度で攪拌した後、反応混合物を室温で14時間攪拌した。反応が完了した後、混合物にCH₂Cl₂及び水を添加し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:1）で精製して、対応するCbz保護化合物（12.2 g、75%）を無色の油として得た。

20

【0178】

アセトン/H₂O（60 mL/50 mL）中の上記の化合物（12.2 g、59.5 mmol）の攪拌溶液に、NMO（7.3 g、62.5 mmol）及びOsO₄（303 mg、1.2 mmol）をN₂下、室温で添加した。OsO₄を添加すると、反応溶液の色は黒色に変わった。次いで、混合物を室温で10時間攪拌した。TLC（CH₂Cl₂/MeOH=10:1）によって、出発物質が完全に消費されたことが示された。混合物を真空中で蒸発させた。残渣に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH=10:1）で精製して、対応するジオール（12 g、85%）を淡色の固体として得た。

30

【0179】

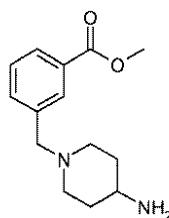
CH₂Cl₂（200 mL）中のジオール（9 g、37.66 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（15.2 g、151 mmol）をN₂下、-20℃～-30℃で添加した。数分後、トリホスゲン（5.5 g、18.83 mmol）を混合物にその温度で滴少し、-20℃～-30℃で30分間攪拌した。次いで、混合物を室温で15時間攪拌した。TLC（CH₂Cl₂/MeOH=10:1）によって、出発物質がほとんど消費されたことが示された。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH=10:1）で精製して、対応する環化ジオキソラン（6.5 g、55%）を淡色の固体として得た。

40

【0180】

中間体10：メチル3-（（4-アミノピペリジン-1-イル）メチル）ベンゾエート

【化38】



C H₃ C N (10 ml) 中の t e r t - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメート (1.5 g、7.48 mmol、1.0 当量) 及び K₂ C O₃ (1.55 g、11.2 mmol、1.1.5 当量) の溶液に、メチル 3 - (プロモメチル) ベンゾエート (1.88 g、8.22 mmol、1.1 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、A c O E t で希釈した。次いで、有機層を飽和 N a H C O₃ 及びブラインで順に洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、D C M / A c O E t (80/20 50/50) で溶出するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、期待される B o c 保護中間体 10 (1.7 g、65%)を得た。

10

【0181】

D C M 中の先の化合物の溶液に H C 1 ガスを 5 分間吹き込み、反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄して、期待される中間体 10 の H C 1 塩 (1.5 g、80%) を白色の粉末として得た。

20

【0182】

中間体 11：メチル 3 - { [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【化39】



T H F (13 ml) 中のトランス - 4 - (t e r t - ブトキカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミン (0.50 g、2.33 mmol、1.0 当量) 及びメチル 3 - ホルミルベンゾエート (0.41 g、2.45 mmol、1.05 当量) の懸濁液を、50 で 30 分間攪拌した。室温に冷却した後、ナトリウムトリニアセトキシボロヒドリド (0.79 g、3.73 mmol、1.6 当量) を添加し、反応混合物を周囲温度で反応が完了するまで攪拌した。反応を N a H C O₃ 溶液の添加によってクエンチし、E t O A c (3×) で抽出し、飽和 N a H C O₃ 溶液及びブラインで順に洗浄した。有機画分を N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を D C M / M e O H (99/1 91/9) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製して、B o c 保護中間体を白色の粉末 (0.54 g、64%) として得た。

30

【0183】

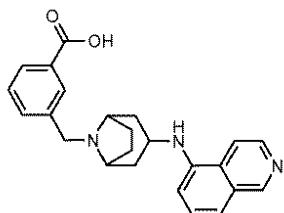
D C M 中の先の化合物の溶液に H C 1 ガスを 5 分間吹き込み、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄して、期待される中間体 11 の H C 1 塩 (0.47 g、93%) を白色の粉末として得た。

40

【0184】

中間体 12：プロピル 3 - ({ 3 - [(イソキノリン - 5 - イル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル } メチル) ベンゾエート

【化40】



0 の A c O H (6 0 m L) 中のイソキノリン - 5 - アミン (2 . 6 7 g 、 1 8 . 5 m m o l) 及び t e r t - プチル 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (5 g 、 1 2 5 m m o l 、 1 . 2 当量) の均質溶液に、 A c O H (4 0 m L) 中の N a B H (O A c)₃ (7 . 8 4 g 、 3 7 m m o l 、 2 当量) の溶液を滴加した。混合物を室温で 5 日間攪拌し、濃縮乾固した。次いで、残渣を飽和 N a₂ C O₃ 水溶液の添加によって pH 1 0 に調整し、 D C M (× 3) で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮した。得られた残渣を、 D C M / M e O H (9 8 / 2) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製して、期待される化合物 (1 . 4 g 、 2 1 %) を得た。

10

【0185】

ジエチルエーテル (4 0 m L) 中の先の化合物 (1 . 4 g 、 3 . 9 6 m m o l) の溶液に H C 1 を 5 分間吹き込んだ。懸濁液を 5 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。次いで、残渣を水に溶解し、 pH を 5 M N a O H の添加によって pH > 1 2 に調整した。水層を D C M (3 ×) で抽出し、合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、期待される化合物 (9 0 0 m g 、 9 0 %) を白色の粉末として得た。

20

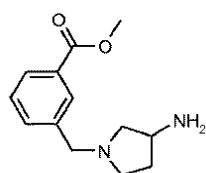
【0186】

無水 T H F (1 0 m L) 中の先の化合物 (9 0 0 m g 、 3 . 5 5 m m o l) の懸濁液に、 3 - ホルミル安息香酸 (5 8 7 m g 、 3 . 9 1 m m o l 、 1 . 1 当量) を添加し、混合物を 5 0 °C で 1 5 分間攪拌した。次いで、 T H F (6 m L) 中の N a B H (O A c)₃ (2 . 2 g 、 1 0 . 6 6 m m o l 、 3 当量) の白色スラリー溶液を混合物に添加し、室温で一晩攪拌し、濃縮乾固した。最後に、残渣を C 1 8 カラムクロマトグラフィー によって精製して、中間体 1 2 (6 7 0 m g 、 4 9 %) を褐色の粉末として得た。

30

【0187】

中間体 1 3 : メチル 3 - [(3 - アミノピロリジン - 1 - イル) メチル] ベンゾエート
【化41】



B o c 保護中間体 (2 . 1 1 g 、 6 3 %) を、中間体 1 0 と同様の条件を用いて、 t e r t - プチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (1 . 8 6 g) から開始して調製した。 D C M 中での H C 1 ガスを用いた先の化合物の B o c 脱保護によって、期待される中間体 1 3 の H C 1 塩 (1 . 8 2 g 、 9 4 %) を白色の粉末として得た。

40

【0188】

B . 1 . 本発明の化合物

エステル又はチオエステル形成の基本手順

プロトコル A

C H₃ C N (4 m l) 中の中間体 (2 0 0 m g 、 1 . 0 当量) 及び T E A (3 . 0 当量) の混合物に、 H O B T (0 . 4 当量) 、 E D C I (1 . 5 当量) 及び選んだアルコール又はチオール (1 . 5 当量) を添加した。反応混合物を 3 0 °C で 1 6 時間攪拌し、溶媒を濃縮乾固した。粗生成物を分取 H P L C によって精製して、期待される化合物を得た。

50

【0189】

プロトコルB

C₆H₃CN(4ml)の中間体(200mg、1.0当量)及びTEA(3.0当量)の混合物に、HOBt(0.4当量)、EDCl(1.5当量)及び選んだアルコール又はチオール(1.5当量)を添加した。反応混合物を30℃で16時間攪拌し、溶媒を濃縮乾固した。得られた粗生成物をDCM/TFA=7:1(4ml)に溶解し、反応混合物を30℃で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

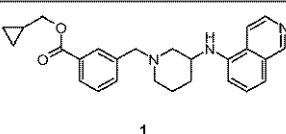
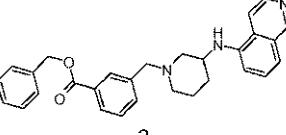
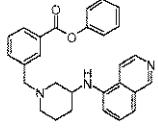
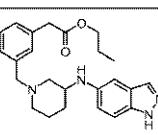
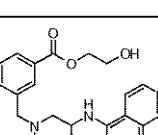
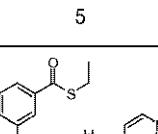
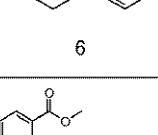
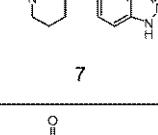
【0190】

この基本手順を用いて以下の本発明の化合物を調製した。

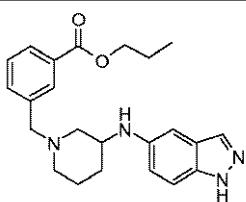
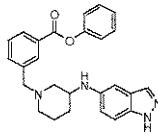
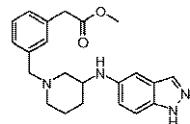
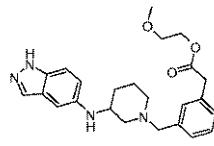
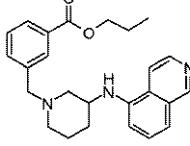
10

【0191】

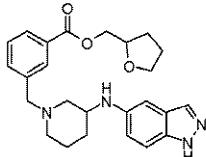
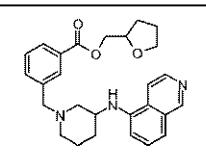
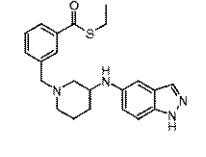
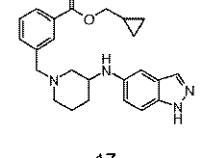
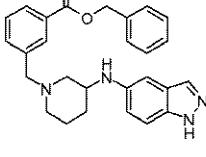
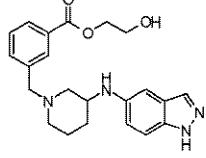
【表 1 - 1】

化合物	中間体	R-OH or R-SH	プロトコル
	5	Cyclopropyl methanol	A
	5	Benzyl alcohol	A
	5	Phenol	A
	3	n-propanol	B
	5	Ethylene glycol	A
	5	ethanethiol	A
	2	Methanol	B
	5	Methanol	A

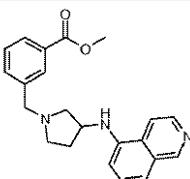
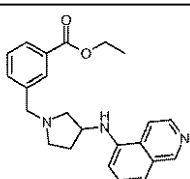
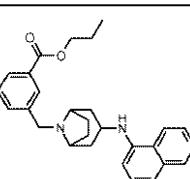
【表1 - 2】

化合物	中間体	R-OH or R-SH	プロトコル	
	2	n-propanol	B	
	2	Phenol	B	10
	3	Methanol	B	
	5	2-methoxy ethan-1-ol	B	
	5	n-propanol	A	30

【表 1 - 3】

Compound	Intermediate	R-OH or R-SH	protocol	
	3	Oxolan-2-yl methanol	B	
	5	Oxolan-2-yl methanol	A	10
	2	ethanethiol	B	
	3	Cyclopropyl methanol	B	20
	3	Benzyl alcohol	B	30
	3	Ethylene glycol	B	

【表1-4】

化合物	中間体	R-OH or R-SH	プロトコル	
 20	6	Methanol	A	
 21	6	Ethanol	A	10
 22	12	Propanol	A	20

【0192】

還元的アミノ化の基本手順

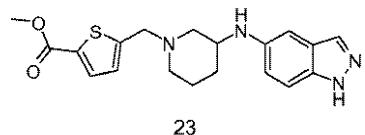
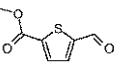
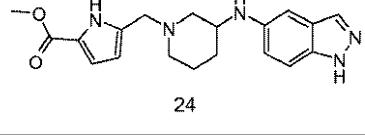
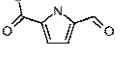
D C M (4 m l) 中の中間体 (2 0 0 m g) 、選択したアルデヒド (1 . 2 当量) 及び T E A (1 0 0 μ l) の混合物に、 N a B H (O A c)₃ (1 . 5 当量) を添加した。反応混合物を 3 0 で 1 6 時間攪拌し、濃縮乾固した。次いで、粗生成物を D C M / T F A = 7 : 1 (4 m l) に溶解した。反応混合物を 3 0 で 1 6 時間攪拌し、濃縮し、粗生成物を分取 H P L C によって精製して、期待される化合物を得た。

【0193】

この基本手順を用いて以下の本発明の化合物を調製した。

【0194】

【表2】

化合物	中間体	アルデヒド	
 23	1		40
 24	1		

【0195】

アミド形成の基本手順

プロトコル A

C H₃ C N (4 m l) 中の中間体 (2 0 0 m g 、 1 . 0 当量) 及び R - N H₂ (2 . 0 50

当量)の混合物に、HOB T(0.4当量)及びEDC 1(1.5当量)を添加した。反応混合物を30で16時間攪拌し、濃縮乾固した。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

【0196】

プロトコルB

CH_3CN (4ml)中の中間体(200mg、1.0当量)及び $\text{R}-\text{NH}_2$ (2.0当量)の混合物に、HOB T(0.4当量)及びEDC 1(1.5当量)を添加した。反応混合物を30で16時間攪拌し、濃縮乾固した。得られた粗生成物をDCM/TFA=7:1(4ml)に溶解した。反応混合物を30で16時間攪拌し、濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

10

【0197】

プロトコルC

DMF(2ml)中の中間体(100mg、1.0当量)、 $\text{R}-\text{NH}_2$ (1.5当量)及びトリエチルアミン(3.0当量)の溶液に、HATU(1.0当量)を添加した。反応混合物を30で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

【0198】

プロトコルD

DMF(2ml)中の中間体(100mg、1.0当量)、 $\text{R}-\text{NH}_2$ (2.0当量)及びトリエチルアミン(10.0当量)の溶液に、HATU(1.5当量)を添加した。次いで、D MAP(1.0当量)を混合物に添加した。反応混合物を50で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

20

【0199】

プロトコルE

DMF(2ml)中の中間体(100mg、1.0当量)、 $\text{R}-\text{NH}_2$ (1.5当量)及びトリエチルアミン(3.0当量)の溶液に、HATU(1.0当量)を添加した。反応混合物を30で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM中のTFAの溶液(1:4)4mlに溶解し、反応混合物を30で4時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

30

【0200】

プロトコルF

DMF(1.5ml)中の中間体(100mg、1.0当量)、 $\text{R}-\text{NH}_2$ (2.0当量)及びDIEA(6.0当量)の溶液に、HATU(1.5当量)を添加した。次いで、HOB T(0.5当量)を混合物に添加した。反応混合物を30で一晩攪拌した。次いで、溶媒を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

【0201】

プロトコルG

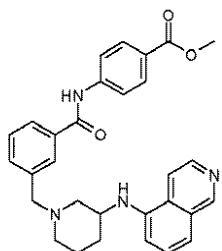
DMF(1.5ml)中の中間体(100mg、1.0当量)、 $\text{R}-\text{NH}_2$ (2.0当量)及びDIEA(6.0当量)の溶液に、HATU(1.5当量)を添加した。次いで、HOB T(0.5当量)を混合物に添加した。反応混合物を30で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM中のTFAの溶液(1:4)4mlに溶解し、反応混合物を30で4時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、期待される化合物を得た。

40

【0202】

実施例：化合物25

【化42】



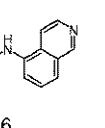
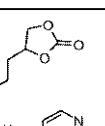
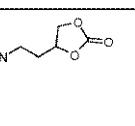
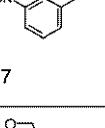
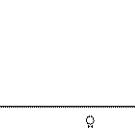
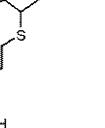
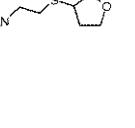
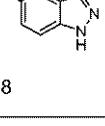
D M F (1 . 5 m l) 中の中間体 5 (1 0 0 m g 、 2 7 7 μ m o l 、 1 . 0 当量) 、 メチル 4 - アミノベンゾエート (5 5 4 μ m o l 、 2 . 0 当量) 及び D I E A (1 6 6 2 μ m o l 、 6 . 0 当量) の溶液に、 H A T U (1 5 7 . 9 m g 、 4 1 5 . 5 μ m o l 、 1 . 5 当量) を添加した。次いで、 H O B T (1 3 8 . 5 μ m o l 、 0 . 5 当量) を混合物に添加した。反応混合物を 3 0 ℃ で一晩攪拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を分取 H P L C によって精製して、期待される化合物の T F A 塩 (3 0 m g 、 1 7 %) を白色の粉末として得た。 R T : 2 . 0 5 8 分。 m / z (M H +) = 4 9 5 . 2 。 10

【0203】

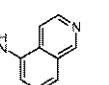
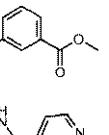
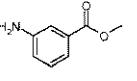
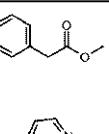
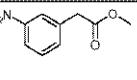
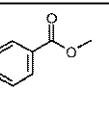
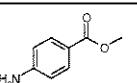
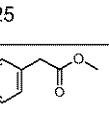
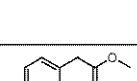
上記の基本手順を用いて以下の本発明の化合物を調製した。

【0204】

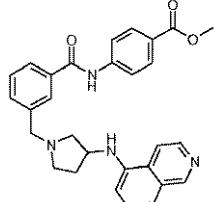
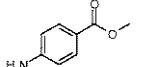
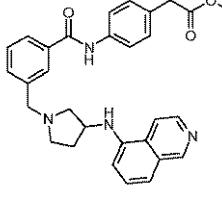
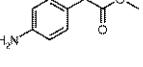
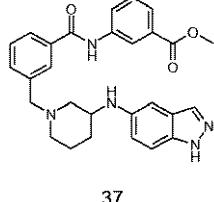
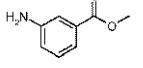
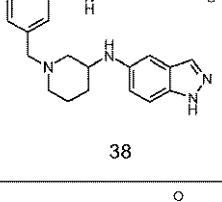
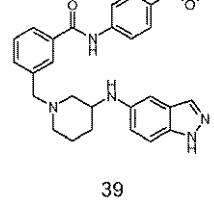
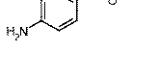
【表 3 - 1】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol
	5		A
	5		A
	2		B
	2		B
	5		D

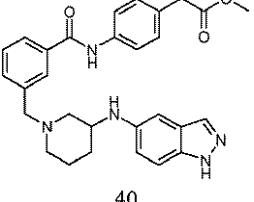
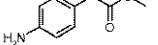
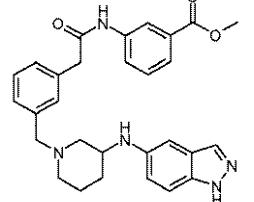
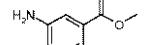
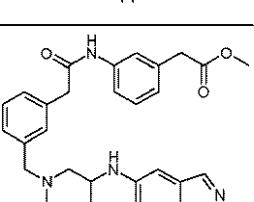
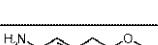
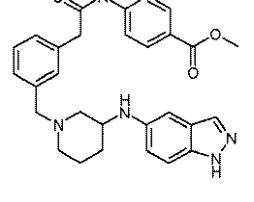
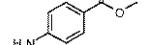
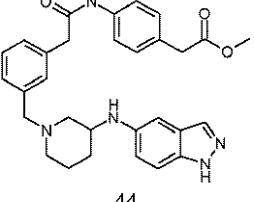
【表 3 - 2】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol
 31	5		D
 32	6		C
 33	6		C
 25	5		F
 34	5		D

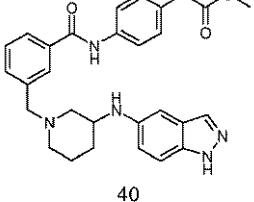
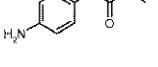
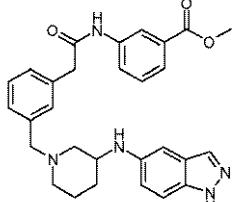
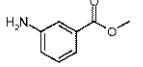
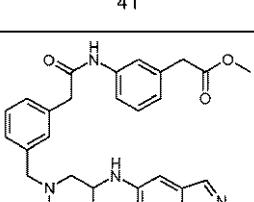
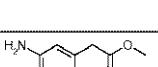
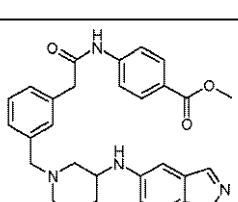
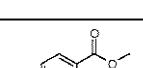
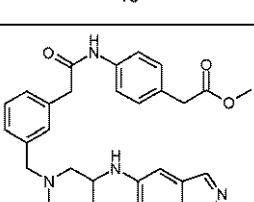
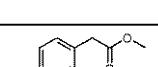
【表 3 - 3】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol	
	6		C	10
	6		C	
	2		E	20
	2		E	
	2		G	30

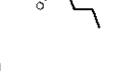
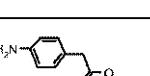
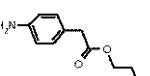
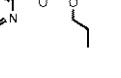
【表 3 - 4】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol	
	2		E	
	3		E	10
	3		E	20
	3		G	
	3		E	30

【表 3 - 5】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol	
	2		E	
	3		E	10
	3		E	20
	3		G	
	3		E	30

【表3-6】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol
 45	6		C
 46	6		C
 47	5		D
 48	5		D
 49	5		D

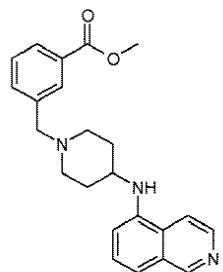
【表3-7】

Compound	Intermediate	R-NH ₂	protocol
50	2		E
51	2		E
52	2		E

【0205】

化合物53(メチル3-[{4-[（イソキノリン-5-イル）アミノ]ピペリジン-1-イル}メチル]ベンゾエート)

【化43】



トルエン(5ml)中の5-ブロモイソキノリン(419mg、2.01mmol、1.0当量)の溶液に、中間体10(500mg、2.01mmol、1.0当量)、酢酸パラジウム(67.5mg、0.3mmol、0.15当量)、rac-(+/-)-BINAP(187.5mg、0.3mmol、0.15当量)及び炭酸セシウム(2.35g、7.22mmol、3.6当量)を添加した。次いで、反応混合物を窒素で3回脱気し、80で一晩攪拌した。混合物をAcOEtで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をCH₃CN/H₂Oで溶出するC18フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題の化合物(144mg、19%)を白色の粉末として得た。

【0206】

表題の化合物の純度及び同一性を、液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)によって確認した。HPLCシステム：株式会社島津製作所のSIL-20A/20AC。カラム：Luna C18 50×2.1mm；5μm。勾配：0分～0.5分：移動相A(水、10mM酢酸アンモニウム)100%；0.5分～3.0分：100%の移動

10

20

30

40

50

相A 98 %の移動相B（アセトニトリル）；3分～4分：2 %の移動相A及び98 %の移動相B。流量：0.6 ml / 分。質量分析計：Applied BiosystemsのMDS-SCE-X、3200 Q Trap。

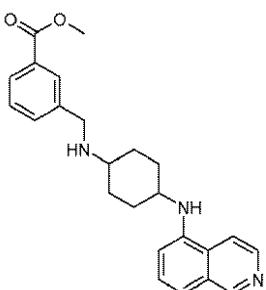
【0207】

表題の化合物：R T : 3.65分；m/z (M H⁺) : 376.5。

【0208】

化合物54（メチル3-[{4-[（イソキノリン-5-イル）アミノ]シクロヘキシリル}アミノ]メチル]ベンゾエート）

【化44】



10

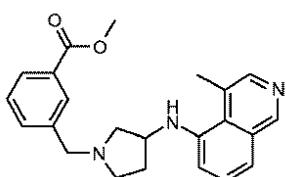
化合物54（19mg、収率4%）を、化合物53と同じ手順を用いて、5-ブロモ-イソキノリン（250mg）と中間体11のHCl塩（403mg）との反応によって合成した。表題の化合物の純度及び同一性を、化合物53と同じ装置及び設定を用いる液体クロマトグラフィー/質量分析によって確認した。R T : 3.25分。m/z (M H⁺) = 390.4。

20

【0209】

化合物55：メチル3-[{3-[{4-[メチルイソキノリン-5-イル]アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル]ベンゾエート

【化45】



30

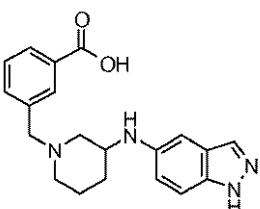
化合物55（51mg、収率10%）を、化合物53と同じ手順を用いて、5-ブロモ-4-メチルイソキノリン（300mg）の中間体13（420mg）との反応によって合成した。表題の化合物の純度及び同一性を、化合物53と同じ装置及び設定を用いる液体クロマトグラフィー/質量分析によって確認した。R T : 3.81分。m/z (M H⁺) = 376.4。

【0210】

Met1(3-[{3-[{1H-インダゾール-5-イル}アミノ]ピペリジン-1-イル}メチル]安息香酸)

40

【化46】



Met1は本発明の化合物ではなく、カルボン酸エステルヒドロラーゼ又は偽エステラーゼによる化合物7、化合物9、化合物10、化合物14、化合物16、化合物17、化合物18、化合物19のエステル加水分解から生じる代謝産物である。実験室では、Met1

50

t 1 は LiOH による化合物 7 の鹹化によって容易に調製することができる。このようなプロセスは当業者に既知である。他の本発明の化合物に由来する代謝産物を、LiOH による鹹化によって容易に調製することができる。

【0211】

本明細書における Met 1 の目的は、カルボン酸エステルヒドロラーゼ又は偽エステラーゼによる本発明の化合物のエステル加水分解から生じる代謝産物の機能活性の欠如を実証することである。Met 1 又は同様の代謝産物は、本発明の親化合物の鹹化によって実験室で調製した後、機能アッセイにおいて評価して、その機能活性の欠如を確認することができる。

【0212】

C. in vitro 及び in vivo でのアッセイ

C. 1. ROCK の阻害活性のスクリーニング

C. 1. 1. キナーゼ阻害 (ROCK I 及び ROCK II)

ROCKに対するオントーゲット活性を、以下の試薬を用いた生化学アッセイにおいて測定した：塩基反応バッファー；20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT、1% DMSO。必須補因子を各キナーゼ反応に個々に添加した。反応手順は初めに、新たに調製した反応バッファー中のペプチド基質の調製を含む。次いで、必須補因子を基質溶液に添加した。ROCK (最終濃度 1 nM) を基質溶液に加えた。穏やかに混合した後、試験化合物の DMSO 溶液を酵素に添加した。次いで、基質ミックス ³³P - ATP (最終比活性 0.01 μCi / μl) を反応混合物に加えて、反応を開始した。キナーゼ反応混合物を室温で 120 分間インキュベートした。次いで、反応混合物を P 81 イオン交換紙 (Whatman #3698-915) にスポットした。フィルターを 0.1% リン酸で十分に洗浄した。次いで、放射測定 (radiometric count) を行い、IC₅₀ 値を算いて決定した。

【0213】

(上記のプロトコルに従って) 得られた IC₅₀ 値は以下のように表す：「+++」は 0.1 μM 未満の IC₅₀ を意味し、「++」は 0.1 μM ~ 1 μM の IC₅₀ を意味し、「+」は 1 μM ~ 10 μM の IC₅₀ を意味し、「ND」は「未確定」を意味する。

【0214】

10

20

20

30

【表4】

化合物番号	IC ₅₀ ROCK2	化合物番号	IC ₅₀ ROCK2
1	+++	29	+++
2	++	30	+++
3	++	31	ND
4	+++	32	+++
5	+++	33	+++
6	++	34	+++
7	+++	35	+++
8	++	36	+++
9	+++	37	+++
10	+++	38	ND
11	+++	39	ND
12	+++	40	ND
13	++	41	+++
14	+++	42	+++
15	+++	43	ND
16	+++	44	+++
17	+++	45	ND
18	+++	46	ND
19	+++	47	ND
20	+++	48	ND
21	++	49	ND
22	ND	50	ND
23	+++	51	ND
24	+++	52	ND
25	ND	53	ND
26	+++	54	ND
27	+++	55	ND
28	+++		

10

20

30

【0215】

C. 1.2. ミオシン軽鎖リン酸化アッセイ

ラット平滑筋細胞株A7r5を使用する。ROCKの内因性発現は、T18/S19での調節ミオシン軽鎖の構成的リン酸化をもたらす(resultsin)。A7r5細胞を、マルチウェル(multiwell)細胞培養プレート中の10%FCSを添加したDMEMにプレーティングした。一晩の血清飢餓の後、細胞を無血清培地で化合物とともにインキュベートした。

【0216】

MLC-T18/S19リン酸化の定量化を、96ウェルプレートにおいてホスホ(phospho)-MLC-T18/S19特異抗体及び二次検出抗体を用いたELISAによって評価する(isassessed)。生データを、100%に設定した高対照(high controls)に対する基質リン酸化率に変換した。EC₅₀値を、可変ヒルスロープ(variable hill slope)を適合させた非線形回帰曲線を用いるGraphPad Prism 5.01ソフトウェアを用いて決定した。

【0217】

(上記のプロトコルに従って)得られたEC₅₀値は以下のように表す：「+++」は0.3μM未満のEC₅₀を意味し、「++」は0.3μM～1μMのEC₅₀を意味し、「+」は1μM～10μMのEC₅₀を意味し、「-」はEC₅₀ > 10μMを意味する。

【0218】

40

50

【表5】

化合物番号	EC ₅₀
7	+
9	++
14	+++
15	+
17	++
19	++
26	++
28	++
32	+++
Met1	-

10

20

【0219】

このデータに加えて、化合物14、及びカルボン酸エステルヒドロラーゼによるエステル加水分解から生じる化合物14の予測代謝産物であるMet1の濃度応答曲線を図1に提示する。項目C2において実証されるように、かかる加水分解は血漿中では容易に起こるが、房水中ではそうではない。図1では、機能的に活性な化合物である化合物14と、機能的に不活性な化合物であるその代謝産物Met1との間の活性の大きな違いが更に例示され、それにより化合物14のソフト特性が更に実証される。

【0220】

C.2. 薬理学的特性評価

C.2.1. ヒト及び/又はマウスの血漿における安定性アッセイ

化合物を、ラット(マウス又はウサギ)又はヒトの血漿中1 μMの濃度でインキュベートする。サンプルを一定の時点で取り、化合物の残留物をタンパク質沈殿後のLC-MS/MSによって決定する。半減期は分単位で表される。

【0221】

【表6】

化合物番号	t½マウス血漿	t½ヒト血漿
1	ND	49
2	ND	53
3	ND	19
10	ND	<5
14	ND	<5
15	ND	5
17	ND	25
18	ND	26
26	2.5	5
27	ND	4
28	2.2	<5
29	ND	<5
31	ND	<5
32	ND	25
33	ND	<4
36	ND	24
40	ND	40
41	ND	10
42	ND	<5
44	ND	<5

10

20

30

40

【0222】

C . 2 . 2 . 肺S9における薬物代謝酵素に対する安定性

R O C K 阻害剤の 1 μ M 溶液を、(喫煙者からの)肺S9並びに補因子NADPH、UDPGA、PAPS及びGSHを含有する反応混合物とともにインキュベートする。サンプルをインキュベーションの0分後、15分後、30分後、及び60分後に回収する。補因子の非存在下でR O C K 阻害剤及びS9画分を用いてインキュベートした陰性対照サンプルについても並行して行う。LC-MS/MS分析を用いて、各々の時点で残存するR O C K 化合物の割合、R O C K 化合物の代謝半減期(分単位で表される)、及び対照化合物の代謝半減期を決定する。

【0223】

【表7】

化合物番号	t½ヒト肺S9
26	>240
28	>240
32	>240

【0224】

C . 2 . 3 . ウサギ房水における安定性アッセイ

化合物をウサギ房水(AH)中 1 μ M の濃度でインキュベートする。サンプルを一定の時点で取り、化合物の残留物をタンパク質沈殿後のLC-MS/MSによって決定する。半減期は分単位で表される。

【0225】

【表8】

化合物番号	t _{1/2} AH
14	>120
17	>120
25	>120
27	111
29	>120
30	>120
31	>120
32	>120
33	59
34	>120
35	>120
36	>120
37	>120
38	>120
39	>120
40	>120
41	>120
43	>120

10

20

【0226】

C. 2.4. 正常血圧のウサギにおける眼圧(IOP)低下

ここで、本発明の化合物のIOP低下効果の詳細例を化合物14について提示する。ここでは、化合物14は、水/PEG 400(1:1)中の0.3%溶液(pH=6.91)として配合した。

【0227】

正常血圧のニュージーランドホワイトウサギ(n=3)のIOPを、化合物投与前に9時00分の時点でTonolab眼圧計を用いて測定した。

【0228】

9時30分の時点で、一滴(50μl)の配合溶液をウサギの右眼(OD)に投与し一滴(50μl)のビヒクル溶液を左眼(OS)に投与した。次いで、IOPを1時間おきに17時の時点まで記録した。以下の表に見られるように、顕著なIOPの減少が化合物14の投与後に観察され、17時の時点まで明らかである。この減少は、14時の時点(すなわち投与の4時間30分後)まで統計的に有意であるとみなされ(P<0.05)、眼における化合物14の持続的な活性が実証される。

30

【0229】

【表9】

時点	平均 IOP OS (mm Hg)	平均 IOP OD (mm Hg)	SEM OS	SEM OD	P-value
9h	9.00	9.89	0.33	0.40	0.17
10h	9.11	7.67	0.44	0.11	0.08
11h	8.44	6.44	0.11	0.11	0.00
12h	8.56	6.22	0.40	0.11	0.03
13h	8.44	7.00	0.40	0.19	0.05
14h	8.33	6.44	0.51	0.29	0.04
15h	8.56	7.67	0.44	0.40	0.33
16h	9.11	7.89	0.22	0.59	0.16
17h	9.00	8.11	0.00	0.29	0.09

40

【0230】

このデータのグラフ表示を図2に提示する。

50

【0231】

C3：ソフトR O C K 阻害剤の使用可能性

本発明の化合物は、R O C K 関連疾患の治療にソフトR O C K 阻害剤として使用することができる。以下の項目C3.1及びC3.2に開示の例では眼疾患又は肺疾患の治療に言及するが、これは本発明の範囲を何ら限定するものではない。従来技術で開示されている構造的に関連するR O C K 阻害剤との比較も提示する。

【0232】

C3.1：眼疾患に対するソフトR O C K 阻害剤

本発明の化合物は、R O C K 関連眼疾患の治療に対するソフトR O C K 阻害剤として有効である。本発明の化合物は、R O C K に対する良好な阻害能力、細胞アッセイ（複数の場合もあり）における機能活性、体循環における低い安定性、及び眼での良好な安定性（房水での安定性から推定される）を示す。さらに、本発明の化合物は、無視することのできる機能活性を示す予測可能な種へと変換される。10

【0233】

眼疾患の治療に対するソフトR O C K 阻害剤の詳細例を、14又は17等の（such as）化合物によって提示する。この例は、眼疾患の治療に対する他の本発明の化合物の適用性を何ら限定するものではない。

【0234】

開示のデータから、実際に化合物14又は化合物17がR O C K 関連眼疾患の治療に必要とされる性質を併せ持つことが理解される。項目C1.1に開示されるように、化合物14及び化合物17はR O C K に対する強い阻害活性を有する。項目C1.4に開示されるように、これらの化合物はMLCリン酸化アッセイにおいて機能活性を示す。項目C.2.1に開示されるように、これらの化合物は血漿中で短い半減期を有する。項目C.2.3に開示されるように、これらの化合物は房水中で血漿よりも顕著に長い半減期を有する。さらに、エステラーゼによるエステル加水分解後に、化合物14及び化合物17は化合物Met1を生じる。項目C.1.4に開示されるように、血液／血漿中の化合物14又は化合物17の急速な分解から生じるこの予測可能な代謝産物は、機能活性を欠いている。20

【0235】

C3.2：肺疾患に対するソフトR O C K 阻害剤

本発明の化合物は、R O C K 関連肺疾患の治療に対するソフトR O C K 阻害剤として有効である。本発明の化合物は、R O C K に対する良好な阻害能力、細胞アッセイ（複数の場合もあり）における機能活性、体循環における低い安定性、及び肺での良好な安定性を示す。さらに、本発明の化合物は、無視することのできる機能活性を示す予測可能な種へと変換される。30

【0236】

肺疾患の治療に対するソフトR O C K 阻害剤の詳細例を、26又は28等の化合物によって提示する。この例は、肺疾患の治療に対する他の本発明の化合物の適用性を何ら限定するものではない。

【0237】

開示のデータから、実際に化合物26又は化合物28がR O C K 関連肺疾患の治療に必要とされる性質を併せ持つことが理解される。項目C1.1に開示されるように、これらの化合物はR O C K に対する強い阻害活性を有する。項目C1.4に開示されるように、これらの化合物はMLCリン酸化アッセイにおいて機能活性を示す。項目C.2.1に開示されるように、これらの化合物は血漿中で短い半減期を有する。項目C.2.2に開示されるように、これらの化合物は肺組織中で血漿よりも顕著に長い半減期（240分超）を有する。40

【0238】

C3.3：構造的に関連する化合物との比較

構造的に類似した従来技術で既知のR O C K 阻害剤、例えば国際公開第2008/07

10

20

30

40

50

7057号、国際公開第2010/065782号、国際公開第2009/158587号、米国特許出願公開第2009/0325960号、米国特許出願公開第2009/0325959号、Iwakubo et al. (Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 350-364 & Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 1022-1033)及び国際公開第2001/56988号に記載のもの等と比較すると、本発明の化合物は、体循環に入った時点で予測可能な機能的に不活性な化合物へと非常に急速に変換されるが、標的器官で良好な安定性を保持するという点で異なる。上述の文献は、本発明の化合物と構造的に類似したROCK阻害剤を開示しているが、これらの文献のいずれにおいても、ソフトROCK阻害剤の設計、発見又は潜在的利点は論考されていない。特に、血漿、全血、又は考え得る標的器官における開示のROCK阻害剤の安定性に関する情報は提示されていない。

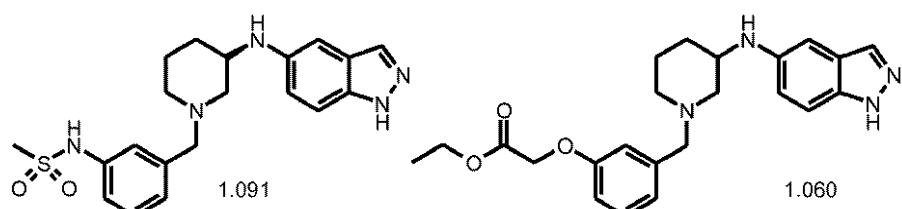
10

【0239】

上述の文献の一部の化合物と本発明の化合物との間の構造的類似性に鑑み、本明細書中では国際公開第2008/077057号、国際公開第2009/158587号、国際公開第2010/065782号、米国特許出願公開第2009/0325960号、及び米国特許出願公開第2009/0325959号に見られる化合物1.091及び化合物1.060との比較を提示する。特に、化合物1.091及び化合物1.060は、眼疾患の治療に多大な重点を置いている国際公開第2008/077057号（請求項6を参考されたい）において好ましい化合物として挙げられている。化合物1.091はまた、COPDを含む肺疾患の治療に多大な重点を置いている国際公開第2009/158587号（請求項5を参考されたい）及び国際公開第2010/065782号（請求項15を参考されたい）において好ましい化合物として挙げられている。さらに、化合物1.200は、ラセミ化合物と記載される化合物1.060のキラル的に純粋な異性体であり、また国際公開第2010/065782号において好ましい化合物と記載されている。それらの強力な活性及び本明細書中で論考される病的状態の治療に好ましい化合物の状況に鑑みると、これらの化合物が比較に適切な参照となることが理解される。

20

【化47】



30

【0240】

【表10】

化合物	14	26	32	1.091	1.060
IC ₅₀ ROCK2 (nM)	3.4	1.9	25	2.4	7.0
IC ₅₀ MLC-PP (nM)	240	400	160	110	ND
t _{1/2} 血漿 (min)	<5	<5	22	>120*	<5
t _{1/2} AH (min)	>120	ND	98	>120	<5
t _{1/2} 肺S9 (min)	9	>240	>240	>240	<5

40

【0241】

このデータから、本発明の化合物と、従来技術の化合物1.091及び化合物1.060とが、同等のオントーゲット活性（ROCK2）及び機能活性（MLC-PP）を示すことが理解される。したがって、本発明の化合物のソフトROCK阻害剤への最適化は、

50

その機能活性を何ら損なわぬことが認められた。

【0242】

化合物1.091は、カルボン酸エステルヒドロラーゼに基質として認識されない典型的な非ソフトROCK阻害剤である。そのため、この化合物は、強いオンターゲット活性及び機能活性、標的器官での良好な安定性、並びに体循環における低い安定性を有するソフトROCK阻害剤を提供するという技術的課題を解決することができない。より具体的には、化合物1.091は、血漿を含む試験したいずれの媒体においても僅かしか分解されない。したがって、この化合物は、血流中に入った時点で容易に分解されず、潜在的な全身曝露を引き起こす。

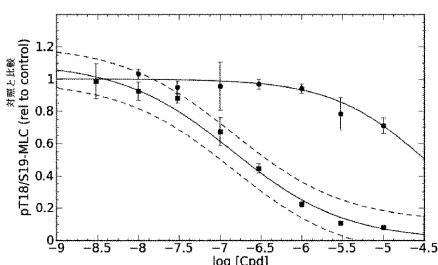
【0243】

化合物1.060は、上述の文献では好ましい化合物と表されるエステル誘導体の一例である。この化合物は眼疾患の治療に対するROCK阻害剤の可能性を重視した文献に開示されているが、この化合物が房水を含む試験した全ての媒体において非常に低い安定性($t_{1/2} < 5$ 分)を示すことが本明細書で実証される。結果として、1.060では、房水において薬理学的に関連する濃度を達成し、長期間にわたってこの濃度を維持する可能性は低い。したがって、この化合物は、強いオンターゲット活性及び機能活性、標的器官での良好な安定性、並びに体循環における低い安定性を有するソフトROCK阻害剤を提供するという技術的課題を解決することができない。特に、肺又は房水での非常に低い安定性のために、化合物1.060は肺疾患又は眼疾患の治療に適さない。

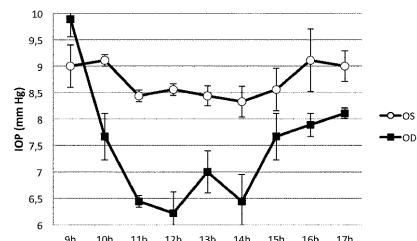
【0244】

したがって、1.060又は1.091等の従来技術の化合物は、強いオンターゲット活性及び機能活性、標的器官での高い安定性、並びに体循環における低い安定性を有するROCK阻害剤を提供するという技術的課題を解決するものではないことが理解される。結果として、これらの化合物は、ソフトROCK阻害剤である本発明の化合物とは薬理学的プロファイルが異なる。

【図1】



【図2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/EP2012/057785
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D451/04 A61K31/4725 A61K31/439 A61K31/4468 A61P9/00 A61P11/00 A61P15/00 A61P25/00				
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 A61K A61P				
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.		
X	US 2010/022517 A1 (RICHARDS LORI A [US] ET AL) 28 January 2010 (2010-01-28) claims; examples 1.112, 1.126, 1.209, 1.216 -----	1-24		
A	WO 2008/049919 A2 (DEGEN NV [BE]; DEFERT OLIVIER [FR]; LEYSEN DIRK [BE]; VAN ROMPAEY PHI) 2 May 2008 (2008-05-02) claims; examples -----	1-24		
A	WO 2007/133622 A2 (VERTEX PHARMA [US]; GREEN JEREMY [US]; CAO JINGRONG [US]; BANDARAGE UP) 22 November 2007 (2007-11-22) the whole document ----- -/-	1-24		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 13 September 2012		Date of mailing of the international search report 23/11/2012		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, Peter		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/057785

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2012/015760 A1 (INSPIRE PHARMACEUTICALS INC [US]; LAMPE JOHN W [US]; SHAVER SAMMY R [U] 2 February 2012 (2012-02-02) claims; examples -----	1-24
X	US 2008/214614 A1 (LAMPE JOHN W [US] ET AL) 4 September 2008 (2008-09-04) claims; example 1.112 -----	1-24
X	WO 2008/077057 A2 (INSPIRE PHARMACEUTICALS, INC., USA) 26 June 2008 (2008-06-26) the whole document -----	1-24
X	WO 2010/065782 A1 (INSPIRE PHARMACEUTICALS, INC., USA) 10 June 2010 (2010-06-10) the whole document -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2012/057785

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2012/057785

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-24(partially)

Compounds according the formula (I) in claim 1, wherein R1 is an aryl or heteroaryl optionally substituted with halo or C1-6alkyl; wherein said aryl or heteroaryl is substituted with a substituent consisting of -(CH₂)p-C(=O)-OR21

2. claims: 1-24(partially)

Compounds according the formula (I) in claim 1, wherein R1 is an aryl or heteroaryl optionally substituted with halo or C1-6alkyl; wherein said aryl or heteroaryl is substituted with a substituent consisting of -(CH₂)p-C(=O)-NR3R4

3. claims: 1-24(partially)

Compounds according the formula (I) in claim 1, wherein R1 is an aryl or heteroaryl optionally substituted with halo or C1-6alkyl; wherein said aryl or heteroaryl is substituted with a substituent consisting of -(CH₂)p-C(=O)-SR22

4. claims: 1-24(partially)

Compounds according the formula (I) in claim 1, wherein R1 is an aryl or heteroaryl optionally substituted with halo or C1-6alkyl; wherein said aryl or heteroaryl is substituted with a substituent consisting of Het1, -OHet1, -NH-Het1, or -S-Het1

5. claims: 1-24(partially)

Compounds according the formula (I) in claim 1, wherein R1 is an aryl or heteroaryl optionally substituted with halo or C1-6alkyl; wherein said aryl or heteroaryl is substituted with a substituent consisting of -O-C1-6alkyl, -NH-C1-6alkyl, -S-C1-6alkyl, or -C1-6alkyl; wherein said -O-C1-6alkyl, -NH-C1-6alkyl, -S-C1-6alkyl, or -C1-6alkyl are each independently substituted with a substituent selected from the group consisting of -C(=O)-OR21, -C(=O)-NR3N4, Het1, -O-Het1, -NH-Het1, and -S-Het1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/057785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2010022517	A1	28-01-2010	NONE		
WO 2008049919	A2	02-05-2008	NONE		
WO 2007133622	A2	22-11-2007	AT 478865 T AU 2007249891 A1 CA 2651836 A1 CN 101472920 A EP 2032562 A2 JP 2009536947 A KR 20090017589 A RU 2008148962 A US 2007270386 A1 US 2012065213 A1 WO 2007133622 A2	15-09-2010 22-11-2007 22-11-2007 01-07-2009 11-03-2009 22-10-2009 18-02-2009 20-06-2010 22-11-2007 15-03-2012 22-11-2007	
WO 2012015760	A1	02-02-2012	NONE		
US 2008214614	A1	04-09-2008	AU 2007333715 A1 CA 2672825 A1 EP 2099457 A2 JP 2010513319 A KR 20090091767 A RU 2009127798 A US 2008214614 A1 US 2012046275 A1 WO 2008077057 A2	26-06-2008 26-06-2008 16-09-2009 30-04-2010 28-08-2009 27-01-2011 04-09-2008 23-02-2012 26-06-2008	
WO 2008077057	A2	26-06-2008	AU 2007333715 A1 CA 2672825 A1 EP 2099457 A2 JP 2010513319 A KR 20090091767 A RU 2009127798 A US 2008214614 A1 US 2012046275 A1 WO 2008077057 A2	26-06-2008 26-06-2008 16-09-2009 30-04-2010 28-08-2009 27-01-2011 04-09-2008 23-02-2012 26-06-2008	
WO 2010065782	A1	10-06-2010	EP 2400969 A1 US 2010204210 A1 WO 2010065782 A1	04-01-2012 12-08-2010 10-06-2010	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(72)発明者 レイセン , ディルク
ベルギー , ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク , アゴララーン アー ビス , ライフ サイエンス
インキュベーター

(72)発明者 デフェール , オリヴィア
ベルギー , ベー - 3590 ディーペンベーク , アゴララーン アー ビス , ライフ サイエンス
インキュベーター

(72)発明者 ボラン , サンドロ
ベルギー , ベー - 3590 ディーペンベーク , アゴララーン アー ビス , ライフ サイエンス
インキュベーター

(72)発明者 アレン , ジョー
ベルギー , ベー - 3590 ディーペンベーク , アゴララーン アー ビス , ライフ サイエンス
インキュベーター

(72)発明者 プーラン , アルノー , ピエール , ジャン
ベルギー , ベー - 3590 ディーペンベーク , アゴララーン アー ビス , ライフ サイエンス
インキュベーター

F ターム(参考) 4C034 AA10

4C063	AA01	AA03	BB03	BB07	BB08	BB09	CC15	CC22	CC73	CC81
	CC92	DD03	DD10	EE01						
4C065	AA09	BB04	CC01	DD01	EE02	HH09	JJ06	KK09	LL01	PP03
	PP19									
4C086	AA01	AA02	AA03	BC30	BC37	CB05	GA02	GA05	GA07	MA01
	MA04	NA14	ZA01	ZA02	ZA12	ZA15	ZA29	ZA33	ZA34	ZA36
	ZA42	ZA59	ZA60	ZA61	ZA62	ZA66	ZA67	ZA68	ZA81	ZA89
	ZA96	ZB07	ZB08	ZB11	ZB13	ZB26	ZC02			