

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514382
(P2025-514382A)

(43)公表日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)		C 0 7 D 403/14	C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全68頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号	特願2024-563854(P2024-563854)	(71)出願人	523319380	
(86)(22)出願日	令和5年4月29日(2023.4.29)		グラビトン バイオサイエンス ベスロー	
(85)翻訳文提出日	令和6年12月27日(2024.12.27)		テン フェンノートシャップ	
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/054494		オランダ国, 1 0 1 7 セーハー アムス	
(87)国際公開番号	WO2023/209692		テルダム, ヘーレンフラフト 5 4 0	
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)	(74)代理人	100099759	
(31)優先権主張番号	63/336,667		弁理士 青木 篤	
(32)優先日	令和4年4月29日(2022.4.29)	(74)代理人	100123582	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 三橋 真二	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100117019	
	最終頁に続く		弁理士 渡辺 陽一	
		(74)代理人	100141977	
			弁理士 中島 勝	
		(74)代理人	100138210	
			弁理士 池田 達則	
			最終頁に続く	

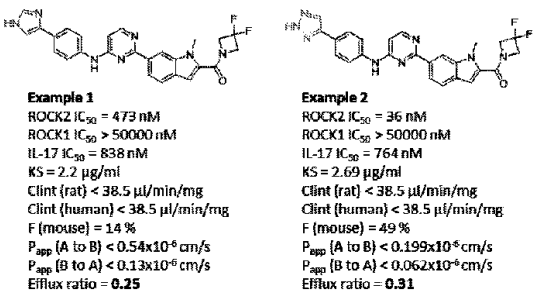
(54)【発明の名称】 ROCK 2 の阻害剤

(57)【要約】

本開示は、R h o 関連プロテインキナーゼ（ROCK）の阻害剤、上記を含む医薬組成物、及びROCKに媒介される疾患の予防または治療のためのその使用に関する。特に、ROCKの阻害剤は、ROCK 2 の阻害に選択的である。

【選択図】 図 1

Figure 1

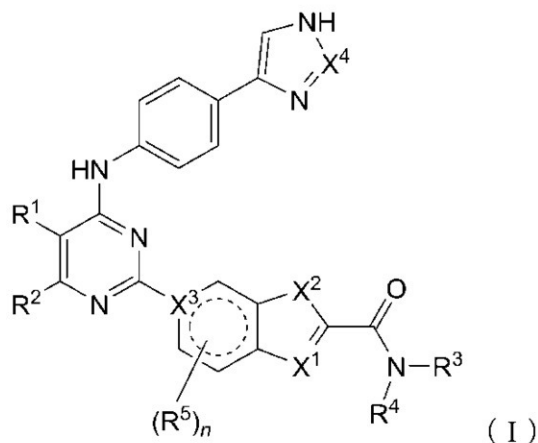


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I を有する化合物：

【化 1】



10

20

〔式中、

R^1 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

30

R^2 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

40

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、

N、O 及び S からなる群から選択される 0～2 個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択

50

される 1～3 個の置換基で置換されている 5 員または 6 員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

X^4 は N または CH であり；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクリル、 C_6-C_1 アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_6-1_2 アラルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、

(i) 4～6 員の複素環式環であって、N、O 及び S から選択される 0～2 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素環式環、または

(ii) 5～10 員の複素二環式環系であって、N、O 及び S から選択される 0～3 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素二環式環系

を形成しており；前記複素環式環または前記複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

n は 0～3 であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、C、CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-$

C_6 アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0及び1から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒にな

10

って、
4～7員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、及び $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OH$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている、前記複素環式環を形成している]

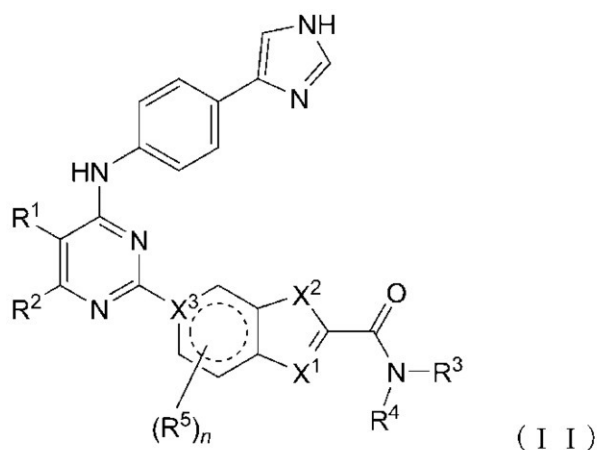
、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項2】

式IIを有する、請求項1に記載の化合物：

【化2】



30

〔式中、

R^1 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O) - R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択

40

50

され；

R^2 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

10

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、

N、O 及び S からなる群から選択される 0～2 個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されている 5 員または 6 員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

20

R^3 及び R^4 は、各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクリル、 C_6-C_10 アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_6-12 アラルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、

(i) 4～6 員複素環式環であって、N、O 及び S から選択される 0～2 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素環式環、または

30

(ii) 5～10 員の複素二環式環系であって、N、O 及び S から選択される 0～3 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素二環式環系

を形成しており；前記複素環式環または前記複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

40

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

50

$^1R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

n は0～3であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

10

各 R^6 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

20

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0及び1から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒にな

30

って、
4～7員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている、前記複素環式環を形成している]

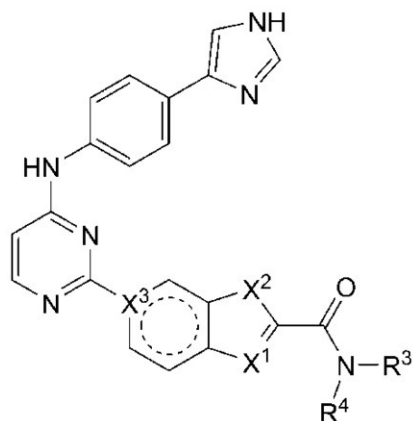
、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式I Iaを有する、請求項1に記載の化合物：

40

【化 3】



(I I a)

10

〔式中、

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_6-12 アラルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

20

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、

(i) 4～6員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素環式環、または

(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、 N 、 O 及び S から選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素二環式環系

を形成しており；前記複素環式環または前記複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

30

40

点線は、任意選択の二重結合を表し；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$

50

、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、 0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群から選択され；
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒にな

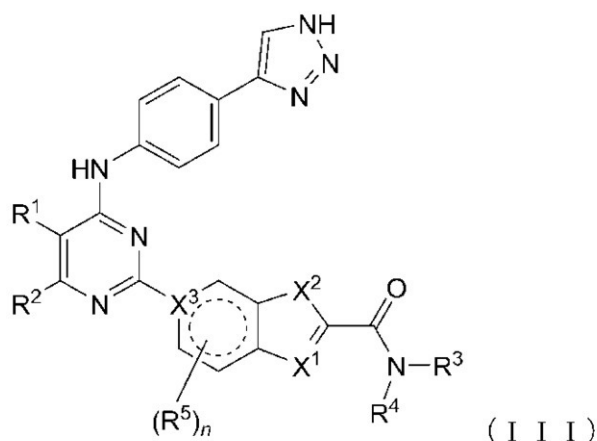
って、
4～7員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される $0\sim 2$ 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ からなる群から選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されている、前記複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式IIIを有する、請求項1に記載の化合物：

【化4】



〔式中、

R^1 は、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$

¹、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

R^2 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、

N 、 O 及び S からなる群から選択される 0～2 個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されている 5 員または 6 員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_6-C_{12} アラルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、

(i) 4～6 員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S から選択される 0～2 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素環式環、または

(ii) 5～10 員の複素二環式環系であって、 N 、 O 及び S から選択される 0～3 個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素二環式環系を形成しており；前記複素環式環または前記複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-$

(C_1-C_6 アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

n は 0～3 であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び C_1-C_6 アルキル からなる群から選択され；
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒にな

って、
4～7 員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される 0～2 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OH$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されている、前記複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 I I I a を有する、請求項 1 に記載の化合物：

10

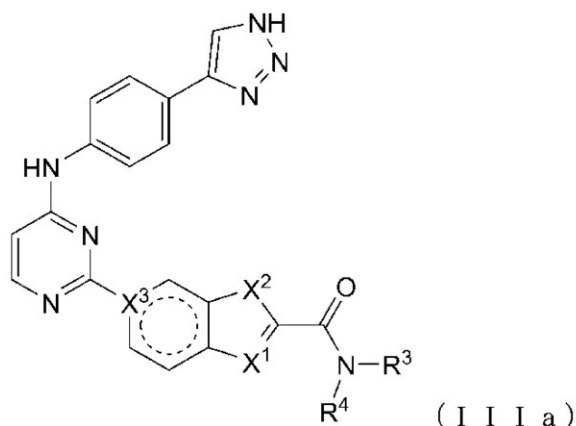
20

30

40

50

【化 5】



10

〔式中、

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_6-12 アラルキル、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

20

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、

(i) 4～6員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素環式環、または

(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、 N 、 O 及び S から選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、前記複素二環式環系

を形成しており；前記複素環式環または前記複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

30

40

点線は、任意選択の二重結合を表し；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$

50

、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、 0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群から選択され；
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒にな

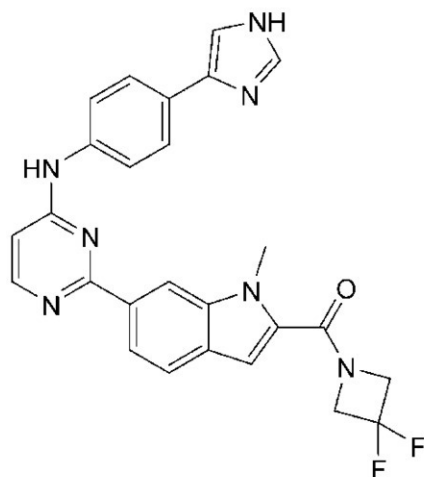
って、
4～7員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される $0\sim 2$ 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ からなる群から選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されている、前記複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式：

【化6】



を有する2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミンである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

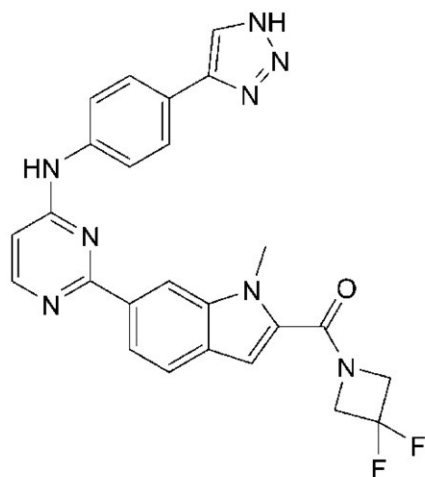
式：

30

40

50

【化 7】



10

を有する 2 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル] - N - [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] ピリミジン - 4 - アミンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 8】

ROCK 2 に媒介される疾患または障害の治療の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項 9】

前記疾患または障害が、線維性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心血管障害、中枢神経系障害、新生物疾患、代謝症候群、眼疾患、腎疾患、肺疾患、筋ジストロフィー、鎌状赤血球疾患、及びウイルス性疾患からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記疾患または障害が、線維性疾患、炎症性疾患、及び自己免疫疾患からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡 (S L E ; 狼瘡) 、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、湿疹、または移植片対宿主病 (G V H D ; 急性及び慢性) 、特発性肺線維症、及び強皮症からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記疾患または障害が、心血管障害、中枢神経系障害、新生物疾患、または代謝症候群からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記炎症性障害が、心血管炎症、肺炎症、腎炎症、動脈硬化症、及び敗血症からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記線維性障害が、特発性肺線維症、腎線維症、腎臓線維症、眼線維症、心線維症、N A S H 、強皮症、全身性強皮症、及び肝硬変からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記新生物疾患が、卵巣癌、乳癌、及び膵臓癌からなる群から選択される、請求項 1 2

50

に記載の方法。

【請求項 16】

前記心血管疾患が、高血圧、心筋症、心臓リモデリング、粥状動脈硬化、再狭窄、心肥大、脳虚血、脳血管攣縮、及び勃起不全からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

前記肺疾患が、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 18】

前記中枢神経系障害が、神経細胞変性または脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳海綿状血管奇形、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及び多発性硬化症からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 19】

前記腎疾患が、多発性嚢胞腎、腎線維症、及び糖尿病性腎疾患からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 20】

前記代謝疾患が、インスリン抵抗、高インスリン血症、2 型糖尿病、肥満、代謝症候群、及びグルコース不耐症からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 21】

前記眼疾患が、高眼圧症、加齢黄斑変性症（AMD；湿潤型及び乾燥型）、脈絡膜血管新生（CNV）、脈絡膜腫瘍、糖尿病黄斑浮腫（DME）、虹彩血管新生、ぶどう膜炎、緑内障、原発開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、先天緑内障、正常眼圧緑内障、続発緑内障、新生血管緑内障、地図状萎縮、及び未熟児網膜炎（ROP）からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 22】

前記疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 23】

前記ウイルス性感染症が、SARS-CoV-1、SARS-CoV-2、及び MERS-CoV などの、コロナウイルス感染症である、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、Rho 関連プロテインキナーゼ（ROCK）の阻害剤、上記を含む医薬組成物、及び ROCK に媒介される疾患の予防または治療のためのその使用に関する。特に、ROCK の阻害剤は、ROCK2 の阻害に選択的である。

【背景技術】

【0002】

Rho 関連コイルドコイルキナーゼ（ROCK）は、AGC（PKA、PKG 及び PKC）キナーゼファミリーからのセリン／スレオニンキナーゼであり、2 つのアイソフォーム ROCK1 及び ROCK2 を含む。2 つのアイソフォームは、特異な組織において、異なる発現及び調節がなされる。例えば、ROCK1 は比較的高いレベルで遍在的に発現する一方、ROCK2 は、心臓、脳及び骨格筋を含めた特定の組織に優先的に発現する。ROCK は低分子量 GTP アーゼ Rho の標的であり、下流のエフェクタータンパク質（MLC、LIMK、ERM、MARCKS、CRMP-2 など）をリン酸化することで成し遂げられる多様な細胞活動に関与している。研究により、様々な疾患（例えば、肺線維症、心・脳血管疾患、神経疾患、がんなど）が、ROCK に媒介される経路に関係していることが示されている。それゆえに、ROCK は、新規薬物の開発において重要な標的とみなされている。

【発明の概要】

【0003】

10

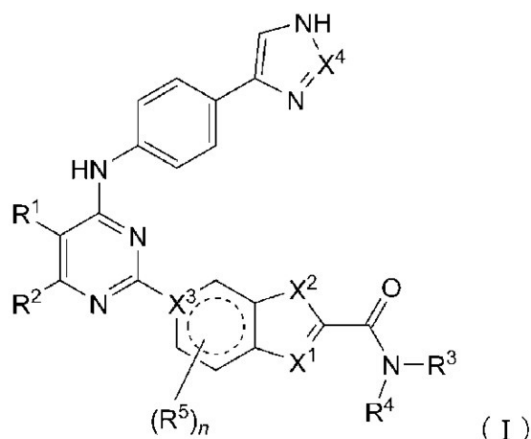
20

30

40

50

一態様において、本開示は、式 I を有する ROCK2 の阻害剤：
【化 1】



10

〔式中、

R^1 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

20

R^2 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

30

40

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、N、O 及び S からなる群から選択される 0 ～ 2 個の環ヘテロ原子を含有してもよい無置換であるまたは C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_3 パーフフルオロアルキル、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている 5 員または 6 員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

X^4 は N または CH であり；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2

50

—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C₆—C₁₀アリール、5～14員ヘテロアリール、C₆—₁₂アラルキル、—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹、及び—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)NR¹¹R¹²からなる群から選択され；

あるいは、R³及びR⁴は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4～6員の複素環式環であって、N、O及びSから選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、N、O及びSから選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハ口、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、ハ口、—CN、C₁—C₃パーフルオロアルキル、—OR¹¹、オキソ、—O—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—NR¹¹R¹²、—O—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—O—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹、—C(=O)—R¹¹、—C(=O)OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、及び—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各R⁵は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、ハ口、—CN、C₁—C₃パーフルオロアルキル、オキソ、—OR¹¹、—O—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—NR¹¹R¹²、—O—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—O—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹、—C(=O)—R¹¹、—C(=O)OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、及び—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹からなる群から選択され；

nは0～3であり；

X¹は、CR⁶及びNからなる群から選択され；

X²は、CHR⁶、NR⁷、O及びSからなる群から選択され；

X³は、C、CH及びNからなる群から選択され；

各R⁶は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、ハ口、—CN、C₁—C₃パーフルオロアルキル、—OR¹¹、—O—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—NR¹¹R¹²、—O—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—O—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹、—C(=O)—R¹¹、—C(=O)OR¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)NR¹¹R¹²、—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、及び—NR¹¹—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹からなる群から選択され；

各R⁷は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、—(C₁—C₆アルキル)—OR¹¹、—(C₁

—C₆アルキル)—NR¹¹R¹²、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)R¹¹、—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)OR¹¹、及び—(C₁—C₆アルキル)_x—C(=O)NR¹¹R¹²からなる群から選択され；

各xは、独立して、0及び1から選択され；

各R¹¹及びR¹²は、独立して、H及びC₁—C₆アルキルからなる群から選択され；

あるいは、R¹¹及びR¹²は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、4～7員の複素環式環であって、N、O及びSからなる群から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₇シクロアルキル、—CN、—NH₂、C₁—C₃パーフルオロアルキル、—OH、—O—(C₁—C₆アルキル)、及び—(C₁—C₆アルキル)—OHからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0004】

別の態様において、本開示は、ROCK2に媒介される疾患または障害の治療の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供されるROCK2阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該方法を提供する。

【0005】

本開示で提供される実施形態では、方法は、線維性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心血管障害、中枢神経系障害、新生物疾患、代謝症候群、眼疾患、腎疾患、肺疾患、筋ジストロフィー、鎌状赤血球疾患、及びウイルス性疾患からなる群から選択される疾患または障害を治療するために用いられる。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】本開示に係る化合物の構造及びその特性を示す。

【図2】A～Bは、Th17偏向的な条件によって刺激されたヒトCD4+T細胞において、実施例1(2A)及び実施例2(2B)の化合物がIL-17を阻害することを示す。

【図3】実施例1及び実施例2の化合物が、ヒトCD4+T細胞におけるTh17偏向的な活性化によって誘発されるSTAT3リン酸化を下方制御することを示す。

【図4】ヒトCD4+T細胞において実施例1及び実施例2の化合物がpCofilinを下方制御することを示す。

【図5】実施例1及び実施例2の化合物がヒト肺線維芽MRC-5細胞における線維化促進遺伝子の発現を低減することを示す。

【図6】実施例1及び実施例2の化合物がヒト肺線維芽MRC-5細胞における1型コラーゲンの分泌を下方制御することを示す。

【図7】実施例1及び実施例2の化合物がヒト脂肪細胞における脂肪生成を下方制御することを示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

これより、本発明をさらに説明することにする。以下の箇所では、本発明の異なる態様が提供されている。提示されている各態様を他の任意の態様(複数可)と組み合わせてもよく、但し、これとは逆の指示が明確になされている場合を除く。特に、好ましいまたは有益であると示されている任意の特徴を、好ましいまたは有益であると示されている他の任意の特徴(複数可)と組み合わせてもよい。

【0008】

本明細書に記載の化合物、組成物及び方法は、線維性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心血管障害、中枢神経系障害、新生物疾患、代謝症候群、眼疾患、腎疾患、肺疾患、筋ジストロフィー、鎌状赤血球疾患、及びウイルス性疾患を含めた、疾患または障害の治療に用いるための、Rho関連コイルドコイルキナーゼ2(ROCK2)の選択的阻害剤を

10

20

30

40

50

提供する。

【0009】

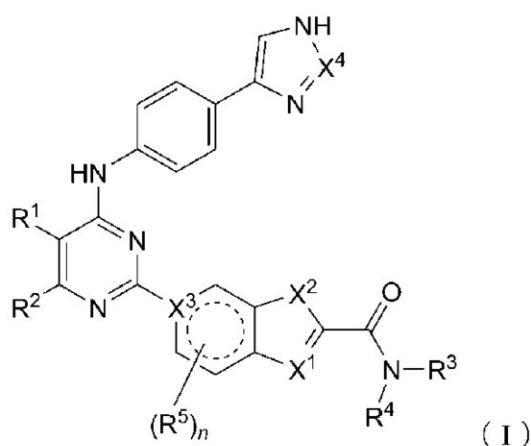
本明細書に開示される方法及び組成物に使用するための化合物は、ROCK阻害剤であり、特に、ROCK2選択的阻害剤である。化合物は、優れたROCK（好ましくは、ROCK2）阻害活性、及び良好な選択性（ROCK1に対するよりもROCK2に対する方が高い選択性）を提供する。化合物は、付加的に、良好な物理化学的特性（例えば、溶解性、物理的及び／または化学的安定性）、改善された薬物動態特性（例えば、改善された生物学的利用能、適切な半減期及び作用持続時間）、ならびに改善された安全性（低毒性及び／または少ない副作用、広い治療適用枠）のうちの1つ以上を提供し得る。特に、本明細書に提供されるROCK2阻害剤は、経口投与された場合、改善された溶解性及び／または改善された生物学的利用能を示し得る。

10

【0010】

一態様において、本開示は、式Iを有するROCK2の阻害剤：

【化2】



20

〔式中、

R^1 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

30

40

R^2 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択

50

され；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、N、O 及び S からなる群から選択される 0 ～ 2 個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 - C_3$ パーフオロアルキル、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ からなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている 5 員または 6 員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

X^4 は N または CH であり；

10

R^3 及び R^4 は、各々独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、3 ～ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ～ 14 員ヘテロアリール、 $C_6 - C_{12}$ アラルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4 ～ 6 員の複素環式環であって、N、O 及び S から選択される 0 ～ 2 個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または (ii) 5 ～ 10 員の複素二環式環系であって、N、O 及び S から選択される 0 ～ 3 個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O) - R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されており；

20

30

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフオロアルキル、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O) - R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

40

n は 0 ～ 3 であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、C、CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフオロアルキル

50

、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、 0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群から選択され；

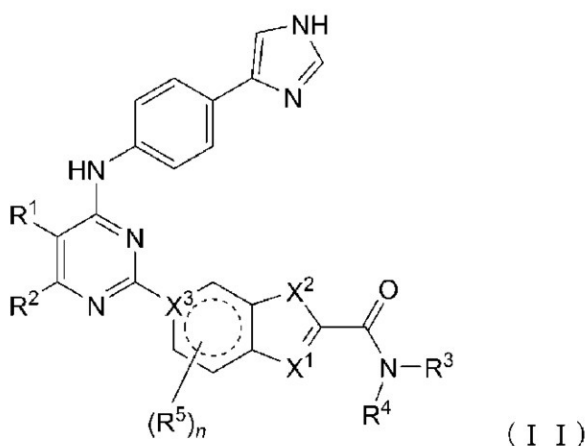
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、 $4\sim 7$ 員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される $0\sim 2$ 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ からなる群から選択される $1\sim 3$ 個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

[0011]

いくつかの実施形態では、本開示は、式IIを有するROCK2の阻害剤：

[化3]



[式中、

R^1 は、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})$

$x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

R^2 は、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される0～2個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている5員または6員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、3～10員ヘテロシクリル、 $C_6-C_{10}\text{アリール}$ 、5～14員ヘテロアリール、 $C_6-12\text{アラルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4～6員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、 N 、 O 及び S から選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

$^1R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

n は0～3であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

10

各 R^6 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

20

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0及び1から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1-C_6\text{アルキル}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、4～7員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_3\text{パーフルオロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})-OH$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している）

30

、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

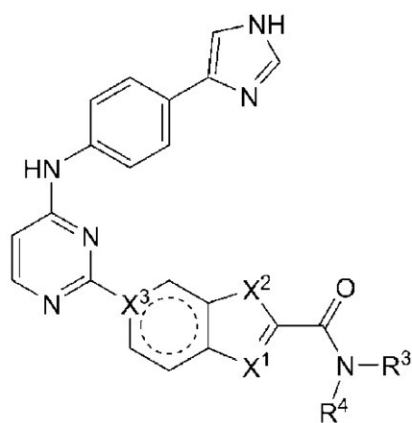
【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IIaを有するROCK2の阻害剤：

40

50

【化 4】



(I 1 a)

10

〔式中、

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_6-C_{12} アラルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

20

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4～6員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、 N 、 O 及び S から選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

30

点線は、任意選択の二重結合を表し；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

40

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-$

50

C_6 アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

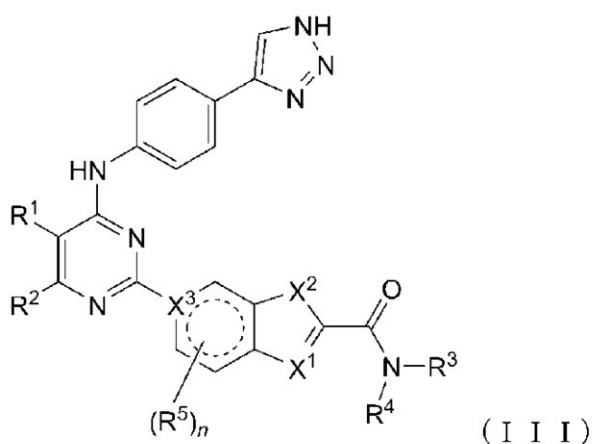
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、4～7 員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される 0～2 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、及び $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OH$ からなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している]

、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 III を有する ROCK2 の阻害剤：

【化 5】



〔式中、

R^1 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O) - R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6$ アルキル) $_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

R^2 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR$

$^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、一緒になって、N、O及びSからなる群から選択される0～2個の環ヘテロ原子を含有していてもよい無置換であるまたは C_1-C_6 アルキル、ハ口、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている5員または6員の飽和または不飽和縮合環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_6-12 アラルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4～6員の複素環式環であって、N、O及びSから選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、N、O及びSから選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハ口、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハ口、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

各 R^5 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハ口、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6 \text{ アルキル})_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

n は 0 ～ 3 であり；

X^1 は、 CR^6 及び N からなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、 O 及び S からなる群から選択され；

X^3 は、 C 、 CH 及び N からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O) - R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11} - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

10

各 R^7 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OR^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_x - C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

20

各 x は、独立して、0 及び 1 から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、 H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、4 ～ 7 員の複素環式環であって、 N 、 O 及び S からなる群から選択される 0 ～ 2 個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ パーフフルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - OH$ からなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している]

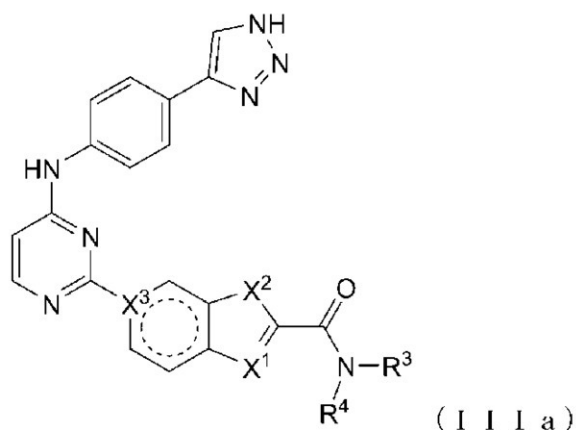
、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 III a を有する ROCK2 の阻害剤：

【化 6】



40

〔式中、

R^3 及び R^4 は、各々独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、3 ～ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 - C_1$

50

0 アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_6-12 アラルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらが結合されている窒素と一緒に、(i) 4～6員の複素環式環であって、N、O及びSから選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素環式環、または(ii) 5～10員の複素二環式環系であって、N、O及びSから選択される0～3個の追加の環ヘテロ原子を有する、当該複素二環式環系を形成しており；当該複素環式環または当該複素二環式環系が、無置換であり、またはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、オキソ、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されており；

点線は、任意選択の二重結合を表し；

X^1 は、 CR^6 及びNからなる群から選択され；

X^2 は、 CHR^6 、 NR^7 、O及びSからなる群から選択され；

X^3 は、C、CH及びNからなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、及び $-NR^{11}-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ からなる群から選択され；

各 R^7 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OR^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)OR^{11}$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

各 x は、独立して、0及び1から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、H及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

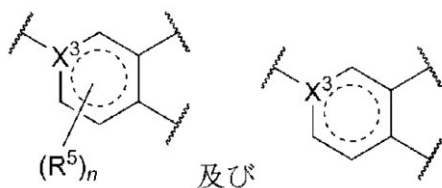
あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、両方ともが同一窒素に結合されている場合、一緒になって、4～7員の複素環式環であって、N、O及びSからなる群から選択される0～2個の追加の環ヘテロ原子を有し、無置換であるかまたはハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 パーフルオロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキル) $-OH$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている、当該複素環式環を形成している）

、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

本明細書に提供される R O C K 2 の阻害剤の式の各々において、部分構造：

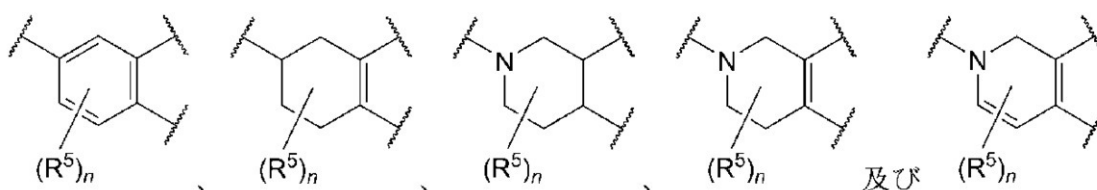
【化7】



10

の中の破線の円は、1つ以上の任意選択の二重結合を表す。したがって、この部分構造は、不飽和であり得るか、化学的に許容される任意の位置に1個の二重結合を有するか、化学的に許容される位置に2個の二重結合を有するか、または芳香環系であり得る。当業者には理解されようことであるが、そのような環系において二重結合同士が、直接隣接する位置にあることはない（つまり、それらは炭素原子を共有しない）。実施形態では、部分構造には、

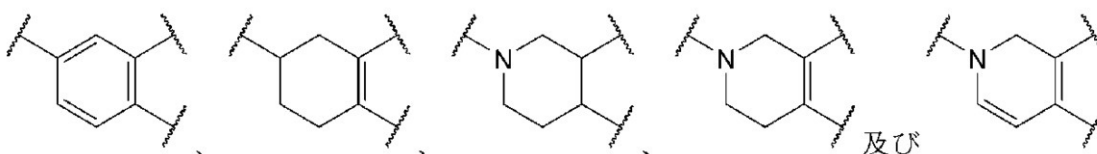
【化8】



20

が含まれる。他の実施形態では、部分構造には、

【化9】



30

が含まれる。

【0016】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄である。

【0017】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を表す。好ましいハロゲンは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ である。

40

【0018】

「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ を意味する。

【0019】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、別の原子に対する、特に炭素に対する二重結合を有する、酸素原子（すなわち、置換基 $=O$ ）を指す。

【0020】

「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基及び分岐鎖アルキル基を含めた飽和脂肪族基のラジカルを指す。したがって、 C_1-C_6 アルキルには、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n

50

ーペンチルなどが含まれる。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、環内に3～7個の炭素を有する飽和炭素環式基を指す。シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0022】

「アルケニル」という用語は、二重結合及び2～6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状ヒドロカルビル（「C₂～C₆アルケニル」）を指す。アルケニルとしては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが挙げられる。本開示の化合物がアルケニル基を含有する場合、化合物は、E型、Z型、またはそれらの任意の混合物として存在し得る。

10

【0023】

「アルキニル」という用語は、三重結合及び2～6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐状ヒドロカルビル（「C₂～C₆アルキニル」）を指す。アルキニルとしては、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。

【0024】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、0～4個のヘテロ原子を含み得る5員及び6員単環芳香族基、例えば、ベンゼン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンなどを含む。環構造内にヘテロ原子を有するアリール基は、「アリール複素環」、「複素芳香族」または「ヘテロアリール」と称される場合もある。「アリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環によって共有されている2つ以上の環式環を有する（環が「縮合環」である）7～14員多環式環系であって、環の少なくとも1つが芳香族（ヘテロアリールを含む）であり、例えば、他の環式環が、縮合したシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及び／または複素環式基であり得る、当該多環式環系も含む。単環ヘテロアリール基は1～3個の環ヘテロ原子を有し得、縮合多環式ヘテロアリール基は1～5個の環ヘテロ原子を有し得、環ヘテロ原子は、N、O及びSから選択される。

20

30

【0025】

「ヘテロシクリル」及び「複素環式基」という用語は、環構造が1～4個のヘテロ原子を含む、3～10員環構造、より好ましくは5員または6員環を指す。複素環は、多環であることもある。複素環式基としては、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、例えば、アゼチジノン及びピロリジノン、スルタム、スルトンなどが挙げられる。

40

【0026】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたC₁～C₆アルキル基（例えば、芳香族または複素芳香族基）を指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、各表記、例えば、アルキル、m、n、Rなどの定義は、任意の構造においてそれが1回よりも多く出現しているときには、同構造内の他の箇所におけるその定義とは無関係であることが意図されている。

50

【0028】

「置換されている」、「置換」、または「で置換されている」には、そのような置換が被置換原子及び置換基の許容価数に則しており、置換が安定化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない安定化合物をもたらす、という暗示的な条件が含まれていることは、理解されよう。

【0029】

本開示で提供される、ある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在している場合がある。本開示は、あらゆるそのような化合物を、*cis*‑及び*trans*‑異性体、*R*‑及び*S*‑鏡像異性体、ジアステレオマー、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含めて、本発明の範囲内にあるものとして企図する。さらなる不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在している場合がある。あらゆるそのような異性体及びそれらの混合物が本発明に含まれる。

10

【0030】

「薬学的に許容される塩」という用語は、比較的非毒性の、本明細書に開示される化合物の無機及び有機酸付加塩ならびに本明細書で開示される化合物の無機及び有機塩基付加塩を指す。

【0031】

上記に示されるように、ROCK2阻害剤の特定の実施形態は、アミノなどの塩基性官能基を含有し得、薬学的に許容される酸との薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの塩は、投与ビヒクルもしくは剤形製造プロセスにおいて系中で調製され得るか、または別個に、精製された遊離塩基形態の本発明の化合物を好適な有機もしくは無機酸と反応させ、このようにして形成された塩をその後の精製の間に単離することによって調製され得る。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシル酸塩 (*naphthylate*)、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。(例えば、Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1–19を参照されたい)。

20

【0032】

主題化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば非毒性の有機または無機酸に由来する、化合物の従来のものである非毒性塩または第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来のものである非毒性塩としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などに由来するもの、及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸 (*salicylic*)、スルファニル酸、2‑アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸などから調製される塩が挙げられる。

30

【0033】

他の場合では、本開示で提供される化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有し得、それゆえ、薬学的に許容される塩基との薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの塩は同様に、投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにおいて系中で調製され得るか、あるいは別個に、精製された遊離酸形態の化合物を好適な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、アンモニア、または薬学的に許容される有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることによって調製され得る。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及びアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。(

40

50

例えば、上記の Berge et al. を参照のこと）。

【0034】

本明細書に提供される ROCK2 阻害剤は、経口投与された場合、改善された溶解性及び／または改善された生物学的利用能を示し得る。例えば、実施例 1 及び実施例 2 の化合物はそれぞれ $2.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 及び $2.69 \mu\text{g}/\text{ml}$ の速度論的溶解度を示すが、これは、 $1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の速度論的溶解度を有する比較化合物 A と比較して大幅に改善されている。

【0035】

治療方法

本開示は、ROCK2 に媒介される疾患の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に開示される ROCK2 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該方法を提供する。

10

【0036】

いくつかの実施形態では、本開示は、線維性疾患、炎症性疾患及び自己免疫疾患を含む群から選択される少なくとも 1 つの疾患または障害の治療の方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に規定される化合物または組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。

【0037】

他の実施形態では、本開示は、心血管障害、中枢神経系障害、新生物疾患または代謝症候群の治療の方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に規定される化合物または組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。

20

【0038】

いくつかの実施形態では、ROCK2 に媒介される疾患は、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡 (SLE; 狼瘡)、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、湿疹、または移植片対宿主病 (GVHD; 急性及び慢性)、特発性肺線維症、及び強皮症を含めた、自己免疫疾患である。

【0039】

本開示で提供される方法に従って治療され得る他の自己免疫障害としては、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗 GBM/抗 TBM 腎炎、抗リン脂質症候群 (APS)、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患 (AIED)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索及び神経細胞ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、慢性再発性多巣性骨髄炎 (CRMO)、チャグ・ストラウス症候群、コーガン症候群、コクサッキー心筋炎、CREST 病、脱髄性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病 (視神経脊髄炎)、円板状狼瘡、ドレスラー症候群、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、エヴァンス症候群、線維化肺肺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、IgA 腎症、IgG4 関連硬化性疾患、免疫調節性リボタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状 IgA 疾患 (LAD)、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患 (MCTD)、モーレン潰瘍、ムッカ・ハーベルマン病、重症筋無力症、筋炎、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、連鎖球菌感染性小児自己免疫神経精神障害 (PANDAS)、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、パリー・ロンバーグ症候群、パーソネイジ・

30

40

50

ターナー症候群、扁平部炎（周辺性ぶどう膜炎）、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、P O E M S 症候群、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫症候群（Ⅰ型、ⅠⅠ型、ⅠⅠⅠ型）、リウマチ性多筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、後腹膜線維症、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、シェーグレン症候群、精子精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群、亜急性細菌性心内膜炎（S B E）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血小板減少性紫斑病（T T P）、トロサ・ハント症候群、横断性骨髄炎、分類不能結合組織病（U C T D）、1 型自己免疫性糖尿病、ぶどう膜炎、血管炎、水疱性皮膚症、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症（多発血管炎性肉芽腫症；G P A）が挙げられる。

10

【0040】

本開示で提供される方法によって治療され得る炎症性障害としては、心血管炎症、肺炎症、腎炎症、動脈硬化症、及び敗血症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

本開示で提供される方法によって治療され得る線維性障害としては、特発性肺線維症、腎線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、N A S H、強皮症、全身性硬化症、及び肝硬変が挙げられる。

【0042】

別の実施形態では、本開示は、筋ジストロフィー（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）の治療の方法を提供する。別の実施形態では、本開示は、筋強直性ジストロフィーの治療のための方法を提供する。

20

【0043】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、腫瘍細胞の成長及び転移、ならびに血管新生を阻害するために使用され得、新生物疾患を治療するのに有用である。新生物疾患には、異常な、または制御されない細胞分裂によって引き起こされる任意の悪性成長または腫瘍が含まれる。新生物疾患としては、リンパ腫、癌腫、白血病、肉腫、及び芽細胞腫が挙げられる。非限定的な例としては、扁平上皮癌、小細胞肺癌、下垂体癌、食道癌、星細胞腫、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、消化器癌、膵臓癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、肝臓癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌、脳腫瘍、メラノーマ、及び様々な種類の頭頸部癌が挙げられる。

30

【0044】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、高血圧、心筋症、心臓リモデリング、粥状動脈硬化、再狭窄、心肥大、脳虚血、脳血管攣縮、及び勃起不全を含めた、心血管障害の治療に用いられ得る。

【0045】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息を含めた、肺障害の治療に用いられ得る。

40

【0046】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、神経細胞変性もしくは脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳海綿状血管奇形、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、または多発性硬化症を含めた、中枢神経系障害の治療に用いられ得る。

【0047】

他の実施形態では、本開示は、多発性嚢胞腎、腎線維症、及び糖尿病性腎疾患を含めた、腎疾患の治療の方法を提供する。

【0048】

50

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、インスリン抵抗、高インスリン血症、2 型糖尿病、肥満、代謝症候群、及びグルコース不耐症を含めた、代謝疾患の治療に用いられ得る。R O C K 2 阻害剤は、体重減少をもたらすため及び／または体重増加を制限するために使用され得る。一実施形態では、R O C K 2 阻害剤は、インスリン抵抗性を低減もしくは予防するためまたはインスリン感受性を回復させるために使用される。

【0049】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、高眼圧症、加齢黄斑変性症（A M D；湿潤型及び乾燥型）、脈絡膜血管新生（C N V）、脈絡膜腫瘍、糖尿病黄斑浮腫（D M E）、虹彩血管新生、ぶどう膜炎、緑内障、原発開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、先天緑内障、正常眼圧緑内障、続発緑内障、新生血管緑内障、地図状萎縮、及び未熟児網膜炎（R O P）を含めた、眼障害の治療に用いられ得る。

10

【0050】

別の実施形態では、本開示は、鎌状赤血球疾患の治療の方法を提供する。

【0051】

他の実施形態では、本明細書に提供される R O C K 2 阻害剤は、ウイルス感染症、特にコロナウイルス感染症、例えば、S A R S - C o V - 1、S A R S - C o V - 2、及び M E R S - C o V を治療するため（つまり、治癒させるまたはその重症度を低減するなどのため）、ならびにコロナウイルス感染症、例えば、S A R S - C o V - 1、S A R S - C o V - 2、及び M E R S - C o V を含めたウイルス感染症に起因する続発症を治療または予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、S A R S - C o V - 1 感染症である。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、S A R S - C o V - 2 感染症である。いくつかの実施形態では、感染症は、M E R S - C o V 感染症である。実施形態では、続発症には、疲労、呼吸困難（呼吸し難さ）、咳、関節痛（関節の疼痛）、筋肉痛、頭痛、胸痛、発熱、動悸、心筋炎症、心室機能障害、脳卒中、肺機能異常、線維症（例えば、肺線維症）、腎機能障害、発疹、脱毛症、嗅覚障害及び／または味覚障害、睡眠調節障害、認知障害の変化、記憶障害、うつ病、不安、気分の変化、ならびにそれらの組合せからなる群のうちの 1 つ以上が含まれる。実施形態では、続発症には、炎症及び／または線維症が含まれる。

20

【0052】

医薬組成物

一態様において、本開示は、ウイルス疾患の治療に用いるための薬学的に許容される組成物であって、1 つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された治療有効量の本開示で提供される R O C K 2 阻害剤のうちの 1 つ以上を含む、当該組成物を提供する。以下に記載されるように、本開示の医薬組成物は、以下のことに適合する形態を含めた固体または液体形態での投与のために特別に製剤化され得る：（1）経口投与、例えば、ドレンチ剤（水性もしくは非水性溶液、または懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下及び全身吸収を目的としたもの、ポーラス剤、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト剤；（2）例えば無菌溶液もしくは懸濁液、または持続放出性製剤としての、非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射による投与；（3）例えばクリーム剤、膏剤、または皮膚に適用される制御放出性パッチ剤もしくはスプレー剤としての、局所塗布；（4）例えば坐剤、膣坐剤、クリーム剤またはフォーム剤としての、膣内または直腸内投与；（5）舌下投与；（6）眼投与；（7）経皮投与；あるいは（8）経鼻投与。

40

【0053】

「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当なベネフィット／リスク比に見合って、毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴って人間及び動物の組織と接触させて使用するのに適する、化合物、材料、組成物及び／または剤形を指すために、本明細書で使用される。

【0054】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という語句は、対象化合物をある臓

50

器または身体部分から別の臓器または身体部分へと運ぶまたは輸送することに関わる、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛、またはステアリン酸（steric acid））、溶剤、または溶剤封入材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分との相性がよく、患者に対して有害でないものでなければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、（１）糖、例えば、乳糖、ブドウ糖及び蔗糖；（２）澱粉、例えば、トウモロコシ澱粉及び馬鈴薯澱粉；（３）セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤用ワックス；（９）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質不含水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）pH緩衝液；（２１）ポリエステル、ポリカーボネート及び／またはポリ無水物；ならびに（２２）医薬製剤に使用される他の非毒性で相性の良い物質が挙げられる。

10

20

【００５５】

本開示の化合物は、従来の担体及び賦形剤を使用して製剤化することができるが、これらの担体及び賦形剤は、通常の実務に合致するように選択され得るものである。錠剤は、賦形剤、滑剤、充填剤、結合剤などを含有し得る。水性製剤は無菌形態で調製され、経口投与以外による送達が意図される場合には一般に等張性であり得る。全ての製剤は、任意選択的に、賦形剤、例えば、“Handbook of Pharmaceutical Excipients”（１９８６）の中で示されているものを含有し得る。賦形剤としては、アスコルビン酸及び他の酸化防止剤、キレート剤、例えばEDTA、炭水化物、例えば、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。

30

【００５６】

本明細書に開示されるROCK 2阻害剤（本明細書では「活性成分」と呼ばれる）を単独で投与することは可能であるが、それを医薬製剤として提供することが好ましい場合がある。本開示の製剤は、動物用及びヒト用のどちらも、上に提供されるような少なくとも１つの活性成分に加えて、そのための１つ以上の許容される担体、及び任意選択的には他の治療用成分、特に、本明細書に記述されているようなさらなる治療用成分を含む。

40

【００５７】

製剤としては、本明細書に提供される投与経路に適した製剤が挙げられる。製剤は、単位剤形で提供するのが好都合であり得、薬学の分野において周知である方法のいずれかによって調製され得る。技術及び配合組成全般は、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Co., Easton, Pa.）の中に見られる。そのような方法は、活性成分と１つ以上の副成分に相当する担体とを合わせるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方と均一かつ緻密に合わせ、その後、必要に応じて、生成物を成形することによって、調製される。

【００５８】

経口投与に適する本開示の製剤は、所定量の活性成分を各々に含有している別々の単一体、例えば、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤として；散剤もしくは顆粒剤として；水性もしくは非水性液体で作った液剤もしくは懸濁剤として；または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として、提供され得る。活性成分はまた、ボーラス剤、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

50

【0059】

錠剤は、任意選択的には1つ以上の副成分との、圧縮または湿式打錠により作ることができる。圧縮錠剤は、好適な機械で粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意選択的には結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合した状態で、圧縮することより、調製され得る。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化活性成分の混合物を好適な機械で成型することによって作られ得る。錠剤は、任意選択的にコーティングまたは刻印が施され得、任意選択的に、それからの活性成分の緩徐なまたは制御された放出をもたらすように製剤化される。

【0060】

目または他の外部組織、例えば口及び皮膚の感染症の場合、製剤は、好ましくは、活性成分（複数可）を含有する局所液剤、膏剤またはクリーム剤として塗布される。活性成分は、例えば0.075～20% w/w（0.1% w/w刻みで0.1%～20%の範囲、例えば0.6% w/w、0.7% w/wなどの活性成分（複数可）を含む）、好ましくは0.2～15% w/w、最も好ましくは0.5～10% w/wの量で存在し得る。軟膏に製剤化される場合、活性成分は、パラフィン系か水混和性かのいずれかである軟膏基剤と共に使用され得る。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤と共に、クリーム剤に製剤化され得る。

【0061】

所望する場合、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価アルコール、すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG400を含む）、ならびにそれらの混合物を含み得る。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部からの活性成分の吸収または浸透を増進する化合物を含み得る。そのような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連類縁体が挙げられる。

【0062】

本開示の乳剤の油相は、既知の様式で既知の成分から構成され得る。相は単に乳化剤（あるいはエマルジェントとしても知られる）を含んでいるだけであってもよいが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪もしくは油、または脂肪及び油の両方との、混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤を、安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含む。油及び脂肪を両方とも含むことも好ましい。まとめると、安定化剤（複数可）を伴うまたは伴わない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化性ワックスを構成し、ワックスは油及び脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化性軟膏基剤を構成する。

【0063】

本開示の製剤に使用するのに適する乳化剤及びエマルジョン安定化剤としては、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。本開示の製剤に使用するのに適するさらなる乳化剤及びエマルジョン安定化剤としては、Tween（登録商標）80が挙げられる。

【0064】

製剤化に適する油または脂肪の選択は、所望の特性をもたらすことに基づいて行う。クリーム剤は、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを回避するのに適した粘度を有する、非油性で非染色性の洗浄可能な製品でなければならない。直鎖状または分岐鎖状の一塩基または二塩基アルキルエステル、例えば、ジ-イソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはクロダモルCAPとして知られる分岐鎖状エステルの混和物が使用される場合があり、最後の3つは好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独でまたは組み合わせて使用され得る。あるいは、高融解点脂質、

10

20

30

40

50

例えば、白色軟質パラフィン及び／または流動パラフィン、あるいは他の鉱油が使用される。

【0065】

本開示による医薬製剤は、本開示に係る合剤に加えて、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤、及び任意選択的に他の治療剤を含む。活性成分を含有する医薬製剤は、意図された投与方法に適する任意の形態であり得る。例えば経口使用のために使用される場合、錠剤、トローチ剤、口内錠、水性または油懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤が調製され得る。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で知られている任意の方法に従って調製され得、そのような組成物は、味の良い調製物を提供するために1つ以上の薬剤、例えば、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存料剤を含有する場合がある。活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混和された状態で含有する錠剤は、許容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはナトリウム；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシアゴム；及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は、無コーティングであってもよいし、または消化管での崩壊及び吸収を遅らせてそれによってより長い期間にわたる持続作用をもたらすためのマイクロカプセル化を含めた既知の技法によりコーティングされていてもよい。例えば、時間遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを、単独で、またはワックスと共に用いることができる。

10

20

【0066】

経口使用のための製剤はまた、活性成分と、不活性固体希釈剤、例えば、澱粉、マンニトール、リン酸カルシウムもしくはカオリンとが混和されている硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分と、水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油とが混和されている軟ゼラチンカプセルとして提供される場合もある。

【0067】

本開示の水性懸濁剤は、活性材料を、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混和された状態で含有する。そのような賦形剤としては、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。水性懸濁剤はまた、1つ以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1つ以上の着色剤、1つ以上の着香剤、及び1つ以上の甘味剤、例えば蔗糖またはサッカリンを含有していてもよい。懸濁化剤のさらなる非限定的な例としては、シクロデキストリン及びCaptisol（＝スルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリン；SEB-ベータ-CD）が挙げられる。

30

40

【0068】

油懸濁剤は、活性成分を、植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油の中、または鉱油、例えば流動パラフィンの中に懸濁させることによって製剤化され得る。経口懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。味の良い経口調製物を提供するために、甘味剤、例えば上に示されるもの、及び着香剤を添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存され得る。

【0069】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した本開示の分散性散剤及び顆粒剤は、活性成分

50

を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ以上の防腐剤と混和した状態で提供する。好適な分散剤または湿潤剤、及び懸濁化剤としては、上に開示されているものが例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤も存在してよい。

【0070】

本開示の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、天然に存在するゴム、例えばアカシアゴム及びまたはトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆レシチン、脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンが挙げられる。乳剤はまた、甘味剤及び着香剤を含有していてもよい。シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトールまたは蔗糖を用いて製剤化され得る。そのような製剤は、粘滑剤、防腐剤、着香剤または着色剤も含有し得る。

10

【0071】

本開示の医薬組成物は、無菌注射用調製物、例えば水性または油質の無菌注射懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤は、上で言及した好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて既知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶剤で作った無菌注射液剤、例えば、1, 3-ブタンジオールで作った液剤であり得、または凍結乾燥粉末として調製され得る。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶剤としては、とりわけ、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、無菌固定油が溶剤または懸濁媒として慣例的に用いられ得る。この目的では、合成のモノまたはジグリセリドを含めた任意の無味無臭の固定油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が同様に注射剤の調製に用いられ得る。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶剤としては、とりわけ、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、及び高張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。

20

【0072】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療する宿主、及び特定の投与様式に応じて様々であり得る。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、組成物全体の約5%から約95%（重量：重量）までで様々であり得る適切な好都合な量の担体材料と調合されたおよそ1~1000mgの活性材料を含有し得る。医薬組成物は、投与のために容易に測定できる量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内注入を意図した水性液剤は、好適な体積の注入が約30mL／時の速度で起こることができるためには、液剤1ミリリットルあたり約3~500µgの活性成分を含有し得る。

30

【0073】

眼への局所投与に適する製剤としては、活性成分が、好適な担体、特に、活性成分のための水性溶剤に溶解または懸濁している、点眼液も挙げられる。活性成分は、そのような製剤の中に0.5~20%、好都合には0.5~10%、特に約1.5% w/wの濃度で存在し得る。

40

【0074】

口内の局所投与に適する製剤としては、風味付けされた基剤の中、通常は蔗糖及びアカシアゴムまたはトラガカントゴムの中に活性成分を含んでいる口内錠；不活性基剤の中、例えば、ゼラチン及びグリセリン、または蔗糖及びアカシアゴムの中に活性成分を含んでいる香錠、ならびに好適な液体担体中に活性成分を含んでいる洗口剤が挙げられる。

【0075】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバターまたはサリチレートを含む好適な基剤を用いた坐剤として提供され得る。

【0076】

肺内または鼻腔投与に適した製剤は、例えば0.1~500ミクロンの範囲、例えば、

50

0.5、1、30、35ミクロンの粒径を有し、これは、肺胞嚢に達するように、鼻道からの迅速な吸入、または口からの吸入により投与される。好適な製剤としては、活性成分の水性または油性液剤が挙げられる。エアゾールまたは乾燥粉末の投与に適する製剤は、従来の方法に従って調製され得、他の治療剤、例えば化合物と共に送達され得る。

【0077】

局所投与に適する製剤は、活性成分に加えて、当技術分野で適切であると分かっている担体を含む、坐剤、膣坐剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提供され得る。

【0078】

非経口投与に適する製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質を含むし得る、水性及び非水性の無菌注射液剤；ならびに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の無菌懸濁剤が挙げられる。

10

【0079】

製剤は、単位用量または複数回用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルに入った状態で提供され、無菌液体担体、例えば注射用水の添加しか必要としない（フリーズドライ）凍結乾燥条件で保存され得る。即席の注射液剤及び懸濁剤が、前述した種類の無菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製される。好ましい単位投薬量製剤は、上で本明細書に列挙したような一日用量もしくは単位一日副用量、またはその適切な部分量の活性成分を含む、単位投薬量製剤である。

【0080】

20

本開示は、動物用組成物であって、上に定義される少なくとも1つの活性成分を、そのための動物用担体と一緒に含む、当該動物用組成物をさらに提供する。

【0081】

動物用担体は、組成物を投与する目的のために役立つ材料であり、それはまた、固体、液体または気体の材料であって、その他の点について言えば不活性であるかまたは獣医学分野で許容され、かつ活性成分との相性が良い、当該材料であり得る。これらの動物用組成物は、経口的に、非経口的に、または他の任意の所望の経路によって投与され得る。

【0082】

本開示の化合物は、活性成分として本開示の1つ以上の化合物を含む制御放出医薬製剤（「制御放出製剤」）を提供するために使用され、この場合、活性成分の放出は、より少ない頻度で投与するのを可能にするかまたは所与の活性成分の薬物動態または毒性プロファイルを改善するように制御及び調節される。

30

【0083】

この治療を受けている患者は、任意の困っている動物であり、これには、霊長類、特にヒト、ならびに他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジ；ならびに家禽及びペット全般が含まれる。

【実施例】

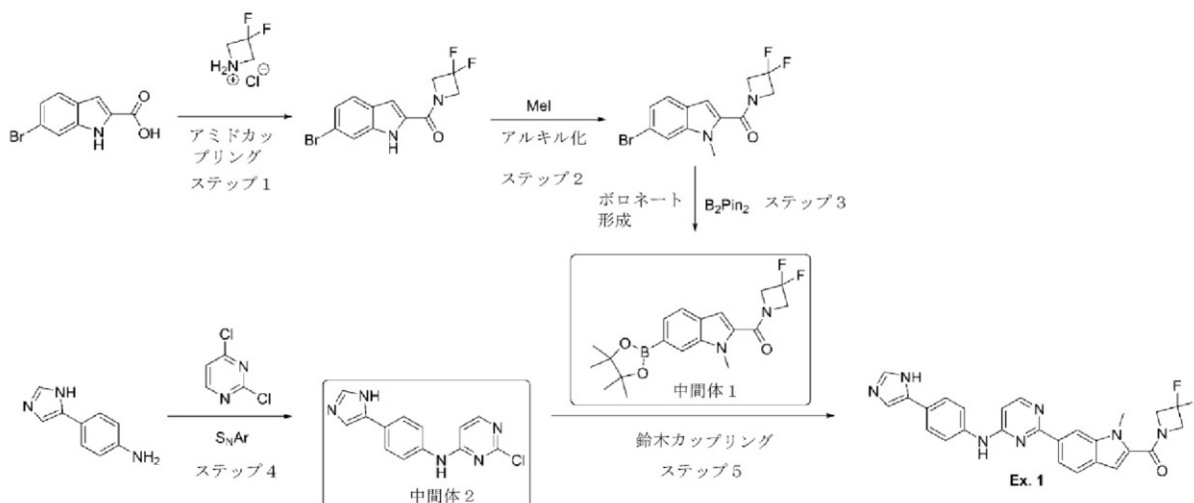
【0084】

実施例 1

方法 A。2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミンの合成によって例示する。

40

【化 10】



10

【0085】

ステップ1：中間体1：6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1H-インドールの合成

【0086】

6-ブロモインドール-2-カルボン酸 (5.26 g、21.91 mmol、1.00 当量) を無水DCM (25.0 mL) に溶解させ、次いで、反応混合物に、塩化オキサリル (2.04 mL、24.10 mmol、1.10 当量) を0℃で滴加し、続いて、DMFを数滴添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、冷浴を除去し、攪拌を室温で3時間継続した。TLC分析は、出発物質が完全に変換されたことを示し、UPLC-MS分析は、適切なエステル (試料をMeOHで反応停止した) と質量が一致することを示した。反応混合物を蒸発乾固し、ACNとの共蒸発を2回行った。次いで、得られたクリーム色の粉末をTHF (25.0 mL) に再溶解させ、攪拌下にある氷冷された3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (2.84 g、21.91 mmol、1.00 当量) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.27 mL、87.65 mmol、4.00 当量) のDCM (25.0 mL) 溶液の中にシリンジで1滴ずつ移し入れた。0℃で1時間の後に冷浴を除去し、室温で一晩攪拌した。次いで、NaHCO₃の溶液を添加し、DCMとTHFとの混合物を真空中で除去した。析出物を真空濾過によって回収し、水で洗浄し、高真空下で18時間乾燥させて、6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1H-インドール (6.5 g、収率90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.93-11.86 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.77 (m, J = 170.3 Hz, 4H)。UPLC-MS, m/z: [M+H] = 314.8

30

【0087】

ステップ2：6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドールの合成。

【0088】

6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1H-インドール (1.20 g、3.81 mmol、1.00 当量) の無水DMF (15.0 mL) 溶液に、NaH (0.12 g、4.57 mmol、1.20 当量) を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を同じ温度で1時間攪拌した。その後、ヨウ化メチル (0.26 mL、4.19 mmol、1.10 当量) を滴加した。0℃で30分間、及びその後に室温で一晩、攪拌を継続した。TLC分析 (溶離剤は10% MeOH-DCM) を用いて反応の進行を監視した。反応混合物を水で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層

40

50

をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール(1.09 g、70%収率)が得られ、これを精製することなく次のステップで使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 5.04-4.38 (m, 4H), 3.93 (s, 3H)。UPLC-MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=330.75$

【0089】

ステップ3: 2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(中間体1)。

10

【0090】

6-ブロモ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール(0.74 g、2.25 mmol、1.00当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.85 g、3.37 mmol、1.50当量)及び酢酸カリウム(0.66 g、6.74 mmol、3.00当量)を無水ジオキサン(9.0 mL)に溶解させた。反応混合物をアルゴンで4回パージし、その後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン-パラジウム(II)(0.05 g、0.06 mmol、0.03当量)を添加した。予熱された90℃の油浴の中に反応混合物を一晩置いた。反応混合物を室温に冷却し、Celiteパッドで濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中に0~10%のMeOH、勾配溶離)を用いて精製して、2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(中間体1)(0.81 g、収率89%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=105.5\text{ Hz}$, 5H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 11H)。UPLC-MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=377.15$ 。

20

【0091】

ステップ4: 中間体2: 2-クロロ-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミンの合成

30

【0092】

4-(1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(0.89 g、5.60 mmol、1.00当量)のエタノール(9.0 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(1.46 mL、8.38 mmol、1.50当量)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、2,4-ジクロロピリミジン(0.83 g、5.6 mmol、1.00当量)を添加し、反応混合物を24時間攪拌しておいた。それを濾過した。得られた固形ケーキを、沸騰エタノール中に再溶解させ、再度濾過し、高真空下で乾燥させて、2-クロロ-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン(0.89 g、収率56%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.14 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.60 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 4H), 6.78 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)。UPLC-MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=271.95$ 。

40

【0093】

ステップ5: 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン。

【0094】

中間体1(0.20 g、0.49 mmol、1.40当量)と、中間体2(0.10 g

50

、0.35 mmol、1.00 当量)と、炭酸ナトリウム(0.07 g、0.70 mmol、2.00 当量)との混合物を、ジメトキシエタン(6.0 mL)と水(2.0 mL)との混合物に溶解させ、アルゴンで15分間脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.024 g、0.021 mmol、0.06 当量)を添加し、反応混合物をマイクロ波反応器内で110℃で撹拌した。UPLC-MS分析を用いて反応の進行を監視し、4時間の撹拌の後に出発物質の完全な変換が得られた。冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、Celitパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、HPLC(移動相: H₂O + 0.1% FA、ACN + 0.1% FA カラムC18 prep)によって精製して、化合物2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン塩(0.060 g、35%)を黄色の泡状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.7 Hz, 4H), 4.05 (s, 3H)。LCMS, m/z: [M+H]⁺ = 486.41。

10

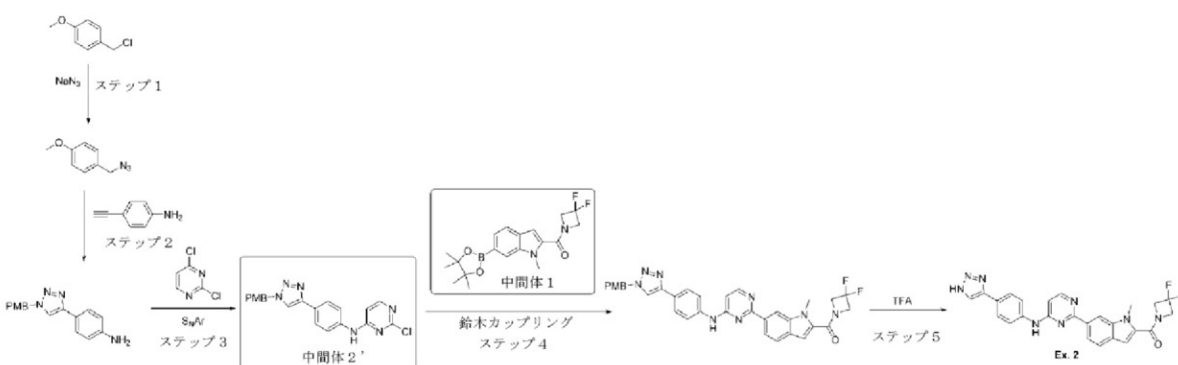
【0095】

実施例 2

20

方法B - 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミンによって例示する。

【化11】



30

【0096】

ステップ1': 中間体2': 1-(アジドメチル)-4-メトキシベンゼンの合成

【0097】

無水ジメチルスルホキシド(20.0 mL)中に4-メトキシベンジルクロリド(2.00 g、12.77 mmol、1.00 当量)及びアジ化ナトリウム(0.99 g、15.32 mmol、1.20 当量)を含む混合物を、室温で一晩撹拌した。TLC分析(溶離剤: 9:1のDCM: MeOH)によって反応の進行を監視した。混合物を水とEtOAcとの間で分配した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、1-(アジドメチル)-4-メトキシベンゼン(1.98 g、94%)を黄色がかった液体として得た。

40

【0098】

ステップ2': 4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}アニリンの合成

【0099】

無水ジメチルスルホキシド(29.70 mL)中に1-(アジドメチル)-4-メトキ

50

シベンゼン (1.98 g、12.013 mmol、1.0 当量) 及び 4-エチニルアニリン (1.40 g、12.00 mmol、1.00 当量) を含む混合物に、硫酸銅 (II) 五水和物 (0.60 g、2.40 mmol、0.20 当量) を添加し、続いてアスコルビン酸ナトリウム (0.92 g、4.80 mmol、0.40 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。UPLC-MS 分析により、出発物質の完全な変換が認められた。混合物を冷水に注ぎ入れた。析出した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル} アニリン (2.5 g、73%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。UPLC-MS, m/z: [M+H]⁺=281.10。

10

【0100】

ステップ 3': 2-クロロ-N-(4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミンの合成
【0101】

4-{2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル} アニリン (2.50 g、8.83 mmol、1.00 当量) のエタノール (15.0 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (DIPEA) (1.999 mL、11.48 mmol、1.30 当量) を添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、2,4-ジクロロピリミジン (1.31 g、8.83 mmol、1.00 当量) を添加し、反応混合物を 90℃で一晩攪拌しておいた。それを蒸発乾固した。粗製物を FCC (DCM 中 0~5% の MeOH) により精製して、2-クロロ-N-(4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミン (1.43 g、40%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.79 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。UPLC-MS, m/z: [M+H]⁺=392.10。

20

30

【0102】

ステップ 4': 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-(4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミン。

【0103】

中間体 1 (0.35 g、0.42 mmol、1.10 当量) と、中間体 2' (0.25 g、0.38 mmol、1.00 当量) と、炭酸ナトリウム (0.12 g、1.14 mmol、3.00 当量) との混合物を、ジメトキシエタン (6.0 mL) と水 (2.0 mL) との混合物に溶解させ、アルゴンで 10 分間脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g、0.04 mmol、0.10 当量) を添加し、反応混合物をマイクロ波反応器内で 110℃で攪拌した。UPLC-MS 分析を用いて反応の進行を監視し、4 時間の攪拌の後に出発物質の完全な変換が得られた。冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、Celit パッドで濾過した。濾液を濃縮乾固して、粗製化合物 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-(4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミン (0.2 g) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。UPLC-MS, m/z: [M+H]⁺=607.10。¹H NMR 分析は行わなかった。

40

50

【0104】

ステップ5' : 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン。

【0105】

2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-(4-{2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミン(0.20g、0.20mmol、1.00当量)をトリフルオロ酢酸(1.06mL、13.85mmol、70.00当量)に溶解させ、反応混合物を100℃で一晩攪拌した。その後、部分的な変換は認められなかった。反応混合物を蒸発乾固し、分取HPLC(移動相:ACN+0.1%FA、H₂O+0.1%FA、カラムC18 prep)を用いて精製して、2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン(0.025g、26%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.44(d, J=5.9Hz, 1H), 8.32(d, J=16.4Hz, 2H), 8.21(d, J=8.6Hz, 1H), 7.93(q, J=8.6Hz, 4H), 7.76(d, J=8.6Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 6.78(d, J=5.8Hz, 1H), 4.86(s, 4H), 4.06(s, 3H)。LCMS, m/z: [M+H]⁺=487.18。

10

20

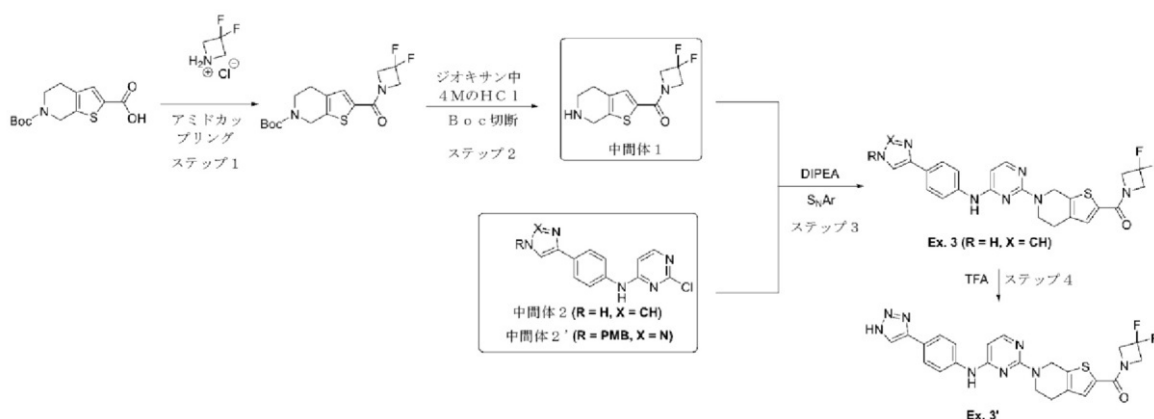
【0106】

実施例3

方法C。2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン(Ex.3)及び2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン(Ex.3')の合成によって例示する。

【化12】

30



40

【0107】

ステップ1及びステップ2: 中間体1: 3,3-ジフルオロ-1-{4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニル}アゼチジンの合成

【0108】

6-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸(0.20g、0.70mmol、1.00当量)をDMF(5mL)に溶解させ、次いで、反応混合物にDIPEA(0.50mL、2.8

50

3 mmol、4.00 当量) を添加し、続いて HATU (0.32 g、0.84 mmol、1.20 当量) を添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.11 g、0.85 mmol、1.20 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌しておいた。反応混合物を水の添加によって反応停止し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 tert-ブチル、[M+ACN]⁺=358.90 を得た。粗製材料をさらに精製することなく次のステップで使用した。得られた残渣にジオキサン中 2M の HCl (2.00 mL、8.20 mmol、11.00 当量) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、得られた 3,3-ジフルオロ-1-{4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニル}アゼチジンの HCl 塩 (0.25 g) をそのまま次のステップのために使用した。UPLC-MS, m/z: [M+ACN]⁺=299.80。

10

【0109】

ステップ 3: 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミンの合成。

【0110】

中間体 1 (0.17 g、0.33 mmol、1.00 当量) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.23 mL、1.33 mmol、4.00 当量) を添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。その後、中間体 2 (0.10 g、0.33 mmol、1.00 当量) を添加し、反応混合物を 95℃で一晩攪拌しておいた。出発物質の低度の変換が認められた (UPLC-MS 分析による)。反応混合物に Cs₂CO₃ (0.21 g、0.66 mmol、2.00 当量) を添加し、同じ温度でさらに 12 時間攪拌を継続した。その後、反応混合物を水で反応停止し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (移動相: ACN+0.1% FA、H₂O+0.1% FA カラム C18 prep) によって精製して、2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン (0.003 g、2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.42 (s, 5H), 7.97 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=26.6, 10.4 Hz, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.11 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (t, J=5.8 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H)。LCMS, m/z: [M+H]⁺=493.85。

20

30

【0111】

ステップ 4: 2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-アミン。

40

【0112】

2-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-(4-{1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)ピリミジン-4-アミン (0.20 g、0.20 mmol、1.00 当量) をトリフルオロ酢酸 (1.06 mL、13.85 mmol、70.00 当量) に溶解させ、反応混合物を 100℃で一晩攪拌した。それ以後、部分的な変換は認められなかった。反応混合物を蒸発乾固し、分取 HPLC (移動相: ACN+0.1% FA、H₂O+0.1% FA、カラム C18 prep) を用いて精製して、22-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4H,5H,6H,7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-

50

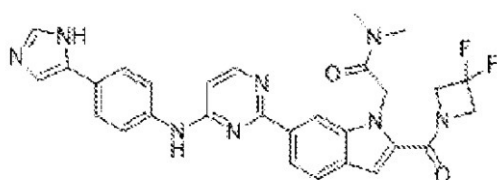
N-〔4-（1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）フェニル〕ピリミジン-4-アミン（0.025 g、26%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.50（s, 1H）, 8.35（s, 1H）, 8.27（s, 1H）, 8.00（d, J=5.7 Hz, 1H）, 7.83（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.75（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.34（s, 1H）, 6.13（d, J=5.7 Hz, 1H）, 4.99（s, 2H）, 4.67（s, 4H）, 4.05（t, J=5.7 Hz, 2H）, 2.76（d, J=6.0 Hz, 2H）。ギ酸塩。LCMS, m/z: [M+H]⁺=495.11。

【0113】

実施例 4

（方法 A）

【化 1 3】



【0114】

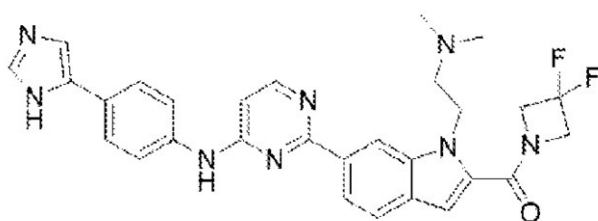
¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.51（s, 1H）, 9.71（s, 1H）, 8.47（s, 1H）, 8.40（d, J=5.9 Hz, 1H）, 8.20（dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H）, 8.14（s, 1H）, 7.81（d, J=2.6 Hz, 5H）, 7.75（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.09（s, 1H）, 6.71（d, J=5.9 Hz, 1H）, 5.52（s, 2H）, 4.69（d, J=89.6 Hz, 4H）, 3.18（s, 3H）, 2.86（s, 3H）。ギ酸塩。LCMS, m/z: [M+H]⁺=557.33。

【0115】

実施例 5

（方法 A）

【化 1 4】



【0116】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.66（s, 1H）, 8.55（s, 1H）, 8.40（d, J=5.8 Hz, 1H）, 8.19（dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H）, 8.16（s, 1H）, 7.80（s, 4H）, 7.73（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.70（d, J=1.1 Hz, 1H）, 7.51（s, 1H）, 7.00（s, 1H）, 6.71（d, J=5.9 Hz, 1H）, 4.87-4.37（m, 6H）, 2.14（s, 6H）。2つの脂肪族プロトンCH₂は、H₂Oと重複していた。ギ酸塩。LCMS, m/z: [M+H]⁺=543.23。

【0117】

実施例 6

（方法 A）

10

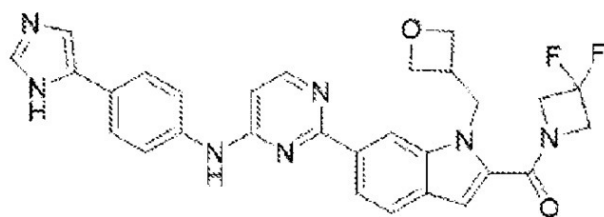
20

30

40

50

【化 1 5】



【0 1 1 8】

10

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

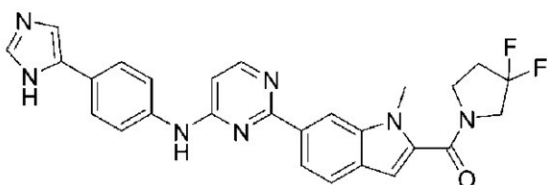
【0 1 1 9】

実施例 7

(方法 A)

20

【化 1 6】



【0 1 2 0】

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.24–8.14 (m, 2H), 7.87–7.77 (m, 4H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.31–3.96 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91–3.71 (m, 2H)。ギ酸塩。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=500.39$ 。

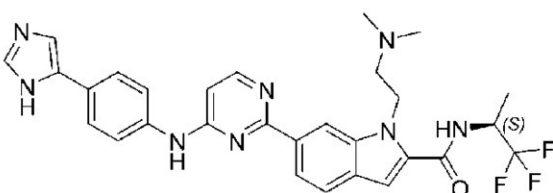
【0 1 2 1】

実施例 8

(方法 A)

【化 1 7】

40



【0 1 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.10 (d

50

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

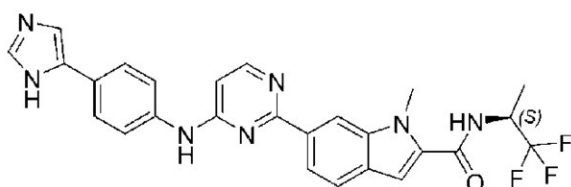
【0123】

実施例 9

(方法 A)

10

【化 18】



【0124】

20

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

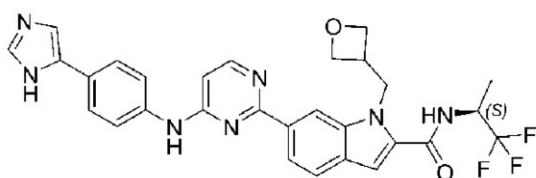
【0125】

実施例 10

(方法 A)

30

【化 19】



【0126】

40

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

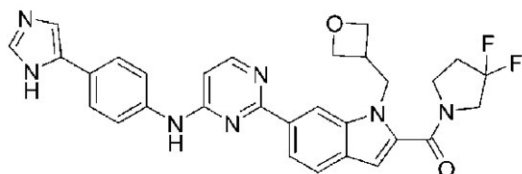
【0127】

実施例 11

50

(方法 A)

【化 2 0】



【0128】

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.62 (dd, $J=7.8, 6.1$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (dd, $J=84.9, 48.3$ Hz, 4H), 3.47 (s, 2H)。1つのプロトンCHは、 H_2O と重複していた。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556.14$ 。

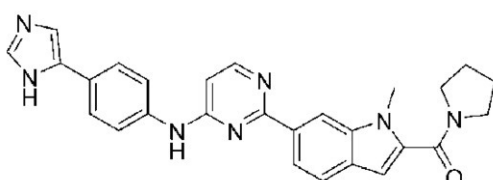
【0129】

20

実施例 12

(方法 A)

【化 2 1】



【0130】

30

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

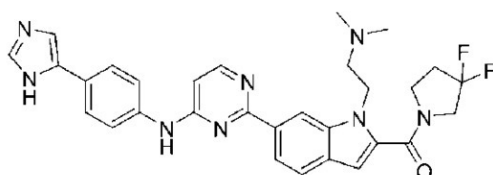
【0131】

40

実施例 13

(方法 A)

【化 2 2】



50

【0132】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87–7.73 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.05 (s, 2H)。6つの脂肪族プロトン $2 \times \text{CH}_3$ は、DMSO- d_6 と重複していた。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557.20$ 。

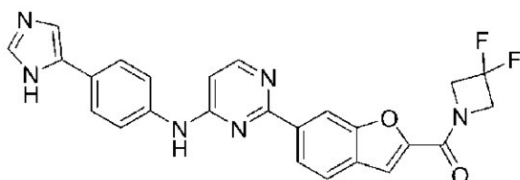
【0133】

実施例 14

(方法 A)

【化 23】

10



【0134】

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

20

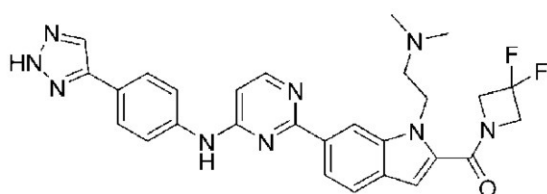
【0135】

実施例 15

(方法 B)

【化 24】

30



【0136】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97–7.87 (m, 4H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J=6.0$ Hz, 6H), 2.17 (s, 6H)。2つの脂肪族プロトン CH_2 は、DMSO と重複していた。ギ酸塩。LCMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544.38$ 。

40

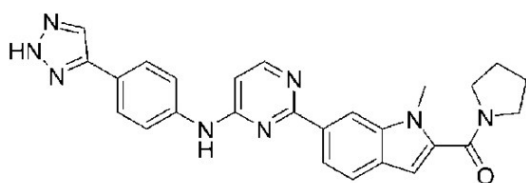
【0137】

実施例 16

(方法 B)

50

【化 2 5】



【0138】

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

10

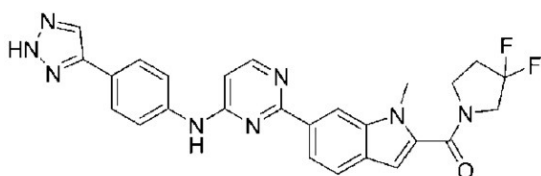
【0139】

実施例 17

(方法 B)

【化 2 6】

20



【0140】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.93 (q, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.81 (s, 1H)。2つの脂肪族プロトン CH_2 は、 H_2O と重複していた。ギ酸塩。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 501.20$ 。

30

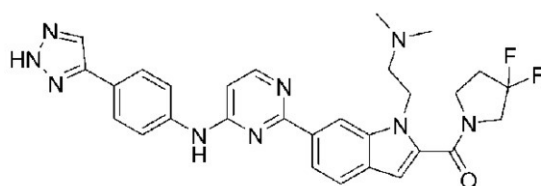
【0141】

実施例 18

(方法 B)

【化 2 7】

40



【0142】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (q, $J=8$

50

. 7 H z , 4 H) , 7 . 7 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (s , 2 H) , 4 . 1 4 (s , 2 H) , 3 . 9 6 (s , 2 H) , 3 . 7 8 (s , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 6 H) 。 2 つの脂肪族プロトン CH_2 は、 $\text{DMSO}-d_6$ と重複していた。ギ酸塩。LCMS, m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 558.16$ 。

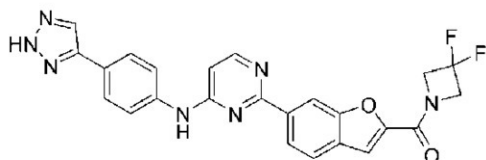
【0143】

実施例 19

(方法 B)

【化 28】

10



【0144】

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

20

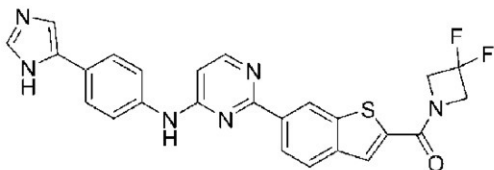
【0145】

実施例 20

(方法 B)

【化 29】

30



【0146】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 199.8$ Hz, 4H)。ギ酸の残余を含有している。LCMS, m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 489.10$ 。

40

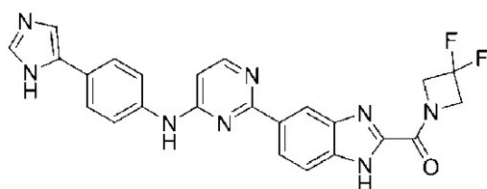
【0147】

実施例 21

(方法 B)

50

【化 3 0】



【0 1 4 8】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.60 (d, $J=36.6$ Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, $J=34.4$ Hz, 1H), 8.50–8.33 (m, 2H), 8.20 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 7.81 (s, 5H), 7.71 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.73 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 4.62 (t, $J=12.3$ Hz, 2H)。ギ酸塩。LCMS, m/z : $[M+H]^+ = 472.88$ 。

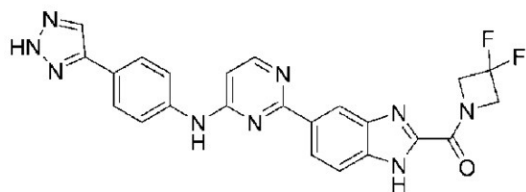
【0 1 4 9】

実施例 2 2

(方法 B)

【化 3 1】

20



【0 1 5 0】

30

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

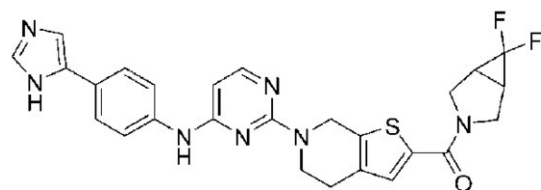
【0 1 5 1】

実施例 2 3

(方法 C)

【化 3 2】

40



【0 1 5 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.97 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.76–7.67 (m, 3H),

50

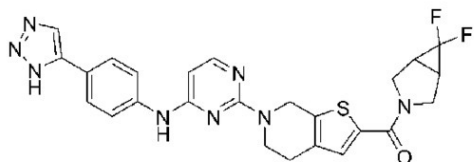
7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.10 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.04 (t, $J=5.8$ Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.75 (s, 2H)。ギ酸塩 (1:2)。LCMS, m/z : $[M+H]^+=520.11$ 。

【0153】

実施例 24

(方法 C)

【化 33】



10

【0154】

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

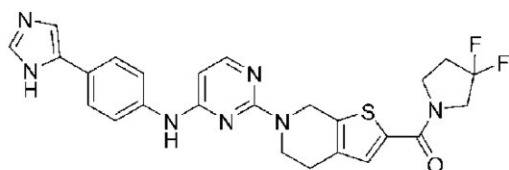
20

【0155】

実施例 25

(方法 C)

【化 34】



30

【0156】

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

40

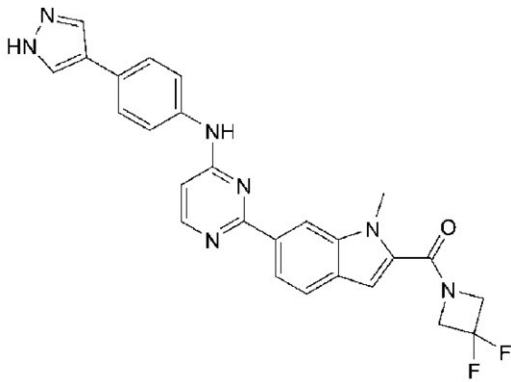
【0157】

比較例

比較化合物 A の構造を以下に示す。

50

【化 3 5】



化合物A

10

これは、WO2019/001572の中に見られる方法に従って調製され得る。

【0158】

実施例 26

ADP-Gloキナーゼアッセイ (Promega)。ADP-Glo (商標) キナーゼアッセイは、キナーゼ反応中に生成されるADPの量に基づいてキナーゼ活性の測定を可能にする発光ADP検出アッセイである。キナーゼ反応は、適切なキナーゼ反応緩衝液 (1倍) 中で、ATP、S6K基質 (KRRRLASLR)、及びROCKキナーゼの存在下で行う。反応が終了してすぐに、消費されていないATPをADP-Glo (商標) 試薬の添加によって枯渇させる。次いで、キナーゼ検出試薬を添加してADPをATPに変換して、新たに合成されたATPをルシフェラーゼ/ルシフェリン反応を用いて測定するのを可能にする。発光は、生成したADPに比例し、それゆえに、キナーゼ活性に比例する。ADP-Glo (商標) キナーゼアッセイは、以下のとおり、384ウェルプレート形式で行った。

20

【0159】

キナーゼ検出試薬の調製：キナーゼ検出緩衝液を室温 (RT) で解凍した。析出物が存在している場合には、緩衝液を定常的に旋回させながら37℃で15分間インキュベートして析出物を溶解させたか、またはピペットで瓶から上清を慎重に吸い取ることによって緩衝液から析出物を除去した。キナーゼ検出緩衝液及びキナーゼ検出基質の両方を室温と平衡化した後、キナーゼ検出基質が入った瓶にキナーゼ検出緩衝液の全量に移して凍結乾燥基質を再構成し、続いて穏やかに混合して、均一な溶液を得た。

30

【0160】

キナーゼ反応緩衝液の調製：キナーゼ反応緩衝液は、各実験の前に新しく調製した。この緩衝液の配合組成を以下の表1に示す。

【表 1】

40

表1。ADP-Gloキナーゼアッセイのためのキナーゼ反応緩衝液 (1倍) の配合組成。

試薬：	終濃度	原液濃度
トリス, pH 7.5	40 mM	H ₂ O中500 mM
DTT	0.05 mM	H ₂ O中100 mM
MgCl ₂	20 mM	H ₂ O中500 mM
BSA	0.1 mg/mL	5.0 mg/mL

50

【0161】

ADP-Glo 試薬の調製。アッセイを実行する前に、氷上で3種類の混和物を調製した：

混和物1－キナーゼ反応緩衝液（1倍）中にROCK1またはROCK2を含有

混和物2－キナーゼ反応緩衝液（1倍）中にS6Kペプチドを含有

混和物3－キナーゼ反応緩衝液（1倍）中にATPを含有

【0162】

ADP-Glo キナーゼアッセイを行うための最終条件を以下の表2に証明する：

【表2】

10

表2。ROCKのADP-Glo キナーゼアッセイのための最終条件（終体積5 μ L中の濃度）。

終濃度	ROCK1	ROCK2
キナーゼ	0.1 ng/ μ L	0.1 ng/ μ L
S6K基質	170 μ M	170 μ M
ATP	10 μ M	40 μ M
時間点	120分	120分
DMSO	1%	1%

20

【0163】

アッセイにおける試薬体積の比は、キナーゼ反応物対ADP-Glo（商標）試薬対キナーゼ検出試薬が1：1：2であった。384ウェルプレートでは、体積は、キナーゼ反応物5 μ L、ADP-Glo（商標）試薬5 μ L、及びキナーゼ検出試薬10 μ Lであった。

【0164】

ATPからADPへの変換について標準曲線の生成。キナーゼ反応で生成したADPの量を推定するために、キナーゼ反応に用いたATP濃度に基づく、ATPからADPへの変換に対応する発光を表す標準曲線を作成した。これらの変換曲線は、100%変換～0%変換の範囲内の特定の変換百分率において、反応中に得ることができるATP及びADPの量を表す。ATPからADPへの変換曲線を作成するために使用する標準試料は、適切な体積のATP及びADP原液を混ぜ合わせることによって作る。

30

【0165】

キナーゼ阻害剤のIC50値の決定

【0166】

各プレートは、陽性対照（ROCK2の場合は1 μ Mの化合物A、ROCK1の場合は1 μ MのRKI-1447）；ビヒクル対照（1%のDMSO）；ブランク対照（キナーゼ反応緩衝液（1倍））；、低対照（基質及びATP、キナーゼなし）ならびに自己リン酸化対照（キナーゼ及びATP、基質なし）を含有していた。試験化合物及び参照化合物を100%のDMSOで希釈して10mMの原液を得た。各化合物を8段階希釈において2反復で試験した。反応物中のDMSOの終濃度は1%（最大50 nL）であった。

40

【0167】

5 μ L／ウェルのキナーゼ反応緩衝液（1倍）をブランク対照ウェルに分注した。2 μ L／ウェルのキナーゼ反応緩衝液（1倍）を、タンパク質なしの対照（低対照）ウェル、及び基質なし（自己リン酸化）のウェルに分注した。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させた（1分、1000 rpm）。

【0168】

2 μ L／ウェルのキナーゼ（2.5倍）溶液をアッセイプレートの該当ウェルに分注し

50

た。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させた（1分、1000rpm）。

【0169】

2 μ l / ウェルのS6K基質（2.5倍）溶液をアッセイプレートの該当ウェルに分注した。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させた（1分、1000rpm）。

【0170】

1 μ l / ウェルのATP（5倍）溶液をアッセイプレートの該当ウェルに分注した。反応物の終体積は15 μ lであった。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させた（1分、1000rpm）。

【0171】

プレートを450rpmの振盪速度で120分間、25℃でインキュベートした。

【0172】

インキュベーションが完了した後、キナーゼ反応を終了し、残存するATPをキナーゼ反応物から枯渇させ、ADPを、ルシフェラーゼ／ルシフェリン反応で測定されるものであるATPに変換した。キナーゼ反応を停止するため及び消費されていないATPを枯渇させるために5 μ lのADP-Glo（商標）試薬を分注した。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させ（1分、1000rpm）、450rpmの振盪速度で40分間、25℃でインキュベートした。

【0173】

ADPをATPに変換するためならびにルシフェラーゼ及びルシフェリンを導入してATPを検出するために、10 μ lのキナーゼ検出試薬を分注した。プレートを粘着フィルムで密封し、続いて短時間回転させ（1分、1000rpm）、450rpmの振盪速度で60分間、25℃でインキュベートした。

【0174】

5分間にわたって暗所に順化させた後、PHERAstar FSX多モードプレートリーダー（BMGLabtech）を用いて発光を測定した。

【0175】

正規化した後、GraphPad Prism 7.04ソフトウェアを使用して、4パラメータモデル：log（阻害剤）対応答ー変数勾配を用いてIC₅₀パラメータを算出した。

10

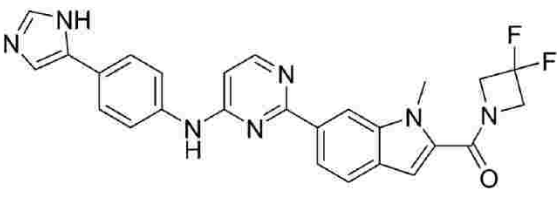
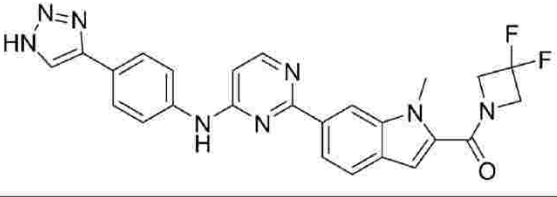
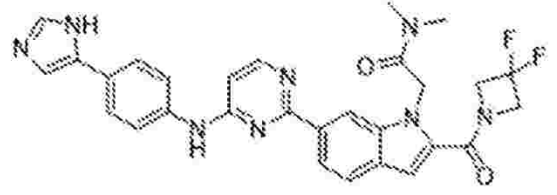
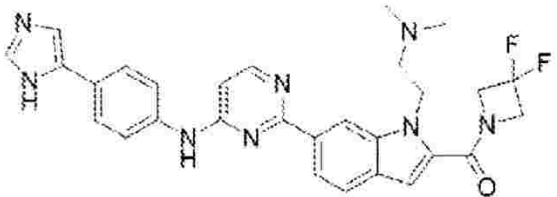
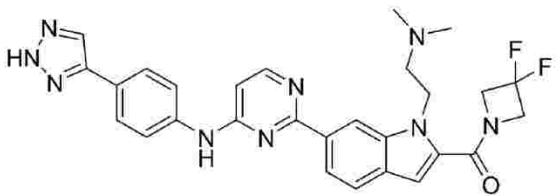
20

30

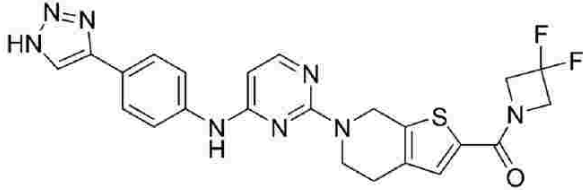
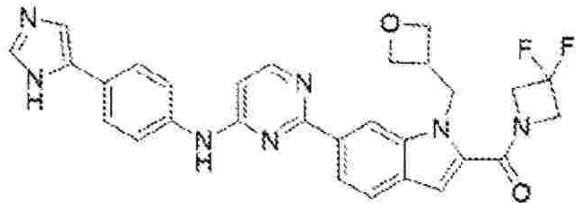
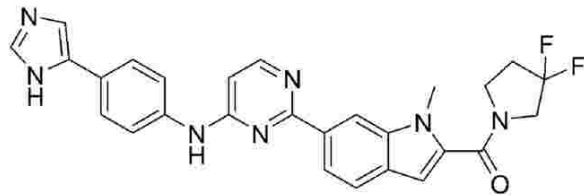
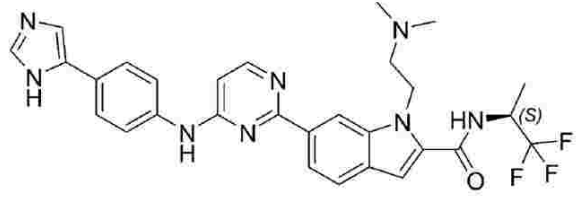
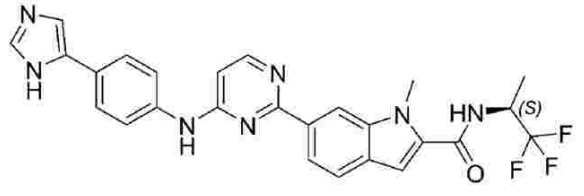
40

50

【表 3 - 1】

実施例番号 構造	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
化合物 A	2.29	3212.91
実施例 1 	473	> 50000
実施例 2 	36.67	> 50000
実施例 4 	1000	> 50000
実施例 5 	10000	> 50000
実施例 15 	748.53	280.91

【表 3 - 2】

実施例番号 構造	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
実験例 3' 	961.37	2734.53
実施例 6 	958.42	1987.20
実施例 7 	1371.63	2104.54
実施例 8 	2761.14	10744.61
実施例 9 	658.67	745.57

10

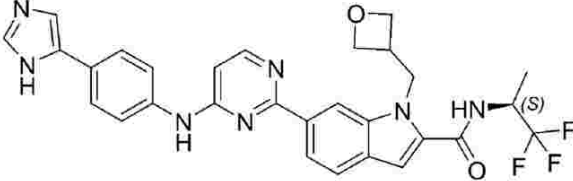
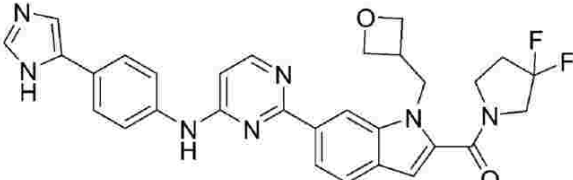
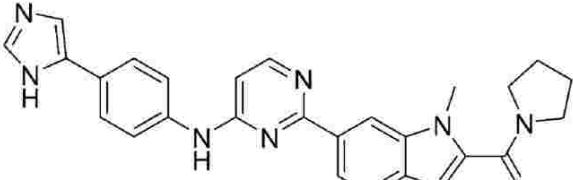
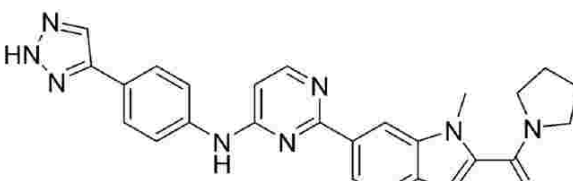
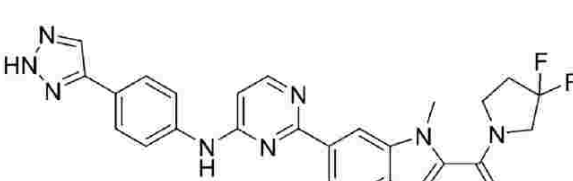
20

30

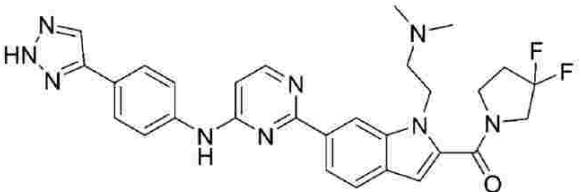
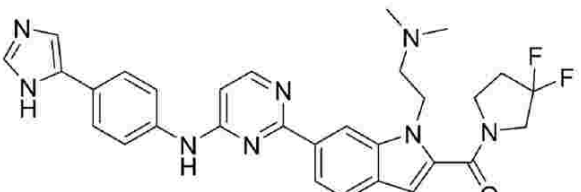
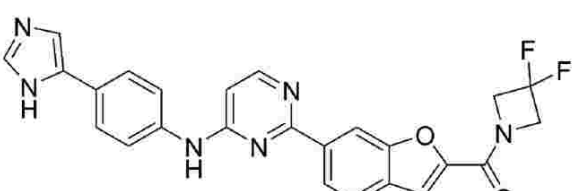
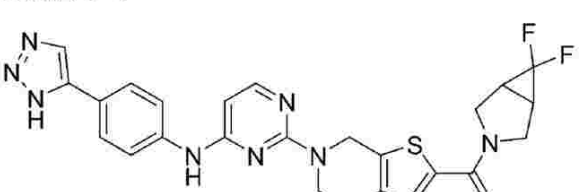
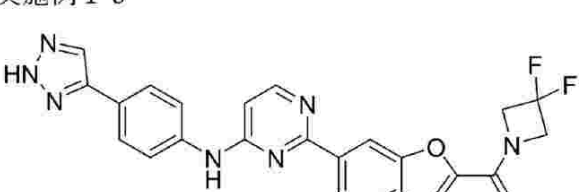
40

50

【表 3 - 3】

実施例番号 構造	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	ROCK1 IC ₅₀ (nM)
実施例 1 0 	1810.41	4004.45
実施例 1 1 	3574.74	3681.29
実施例 1 2 	10000	2279.88
実施例 1 6 	2085.65	792.36
実施例 1 7 	360.28	437.20

【表 3 - 4】

実施例番号 構造	ROCK2 IC ₅₀ (nM)	ROCK1 IC ₅₀ (nM)
実施例 1 8 	898.35	23249.09
実施例 1 3 	10000	4293.96
実施例 1 4 	10000	4707.06
実施例 2 4 	207.28	1217.76
実施例 1 9 	10000	2008.99

10

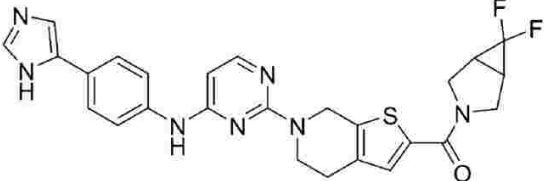
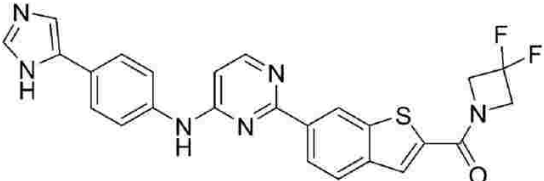
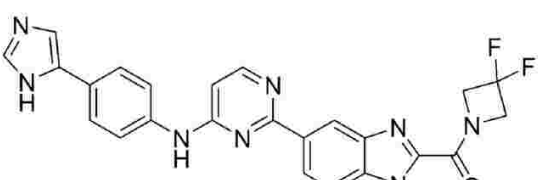
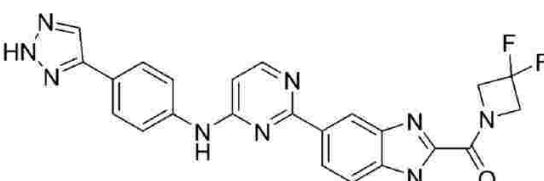
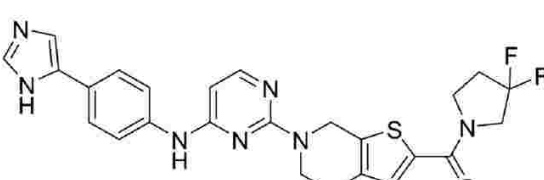
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例番号 構造	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
実施例 2 3 	334.05	8909.87
実施例 2 0 	6422.08	23349.74
実施例 2 1 	8233.95	7777.88
実施例 2 2 	827.03	25187.98
実施例 2 5 	2455.22	6846.37

【0176】

実施例 2 8

選択的な ROCK 2 阻害は p S T A T 3 依存的機序を介して I L - 1 7 分泌を下方制御する

【0177】

R h o キナーゼ (R O C K) は、細胞骨格に及ぼすそれらの影響を通じて細胞の形態、運動性及び形状におけるそれらの役割について研究されることが多い、セリン / スレオニンキナーゼファミリーのメンバーである。 R O C K の 2 つのアイソフォーム R O C K 1 及び R O C K 2 は、それらのキナーゼドメイン内で 9 0 % 超の相同性を共有しているが、

これらのタンパク質の機能は重複しておらず、ROCKが発現及び活性化される細胞系に依存している。最近の研究では、ROCK1ではなくROCK2が、STAT3依存的機序を介して、Th17細胞と呼ばれるT細胞の炎症促進性IL-17産生系譜を調節することが実証された。Th17細胞及びSTAT3リン酸化の調節不全な活性化は、過度の炎症の発症機序、及び線維の病状との関連が示唆されている。また、選択的なROCK2阻害は、STAT5リン酸化及びIL-10分泌を増進することによって炎症促進性Th17と免疫抑制性制御性T細胞（Treg）との間の均衡を変移させる。

【0178】

CD3及びCD28に対する刺激抗体（抗CD3／CD28）をIL-1 β 及びTGF- β と組み合わせて用いること（Th17偏向条件）により、本発明者らは、新規な選択的ROCK2阻害剤、例えば実施例1及び実施例2の化合物が、それぞれ838nM及び764nMのEC50で、Th17偏向したヒトCD4⁺T細胞におけるIL-17分泌を用量依存的に堅牢に下方制御することを見出した（図2A及び図2B参照）。この試験では、末梢血CD4⁺T細胞を、示されている用量のROCK2阻害剤で処理し、その後、抗CD3／28 mAb、IL-1 β （50ng／mL）及びTGF- β （5ng／mL）で48時間刺激した。上清をELISAによってIL-17について分析した。3つの異なる実験のうちの代表的な1つを示す。

【0179】

IL-17及び他の炎症促進性サイトカインの誘導及び発現は、STAT3を含めたある特定の転写因子の活性化及びリン酸化に依存することが示されている。Th17偏向条件下での選択的ROCK2阻害剤によるヒトCD4⁺T細胞の処理は、STAT3リン酸化の用量依存的な減弱をもたらした（図3）、このことは、実施例1及び実施例2の化合物が同じ刺激条件下でIL-17分泌及びpCofilin（古典的な下流のROCK標的）を下方制御する能力（図4）と整合している。これらの試験では、末梢血CD4⁺T細胞を、示されている用量の阻害剤で処理し、その後、抗CD3／28 mAb、IL-1 β （50ng／mL）及びTGF- β （5ng／mL）で2時間刺激した。細胞溶解物を調製し、ウエスタンブロットによって分析した。3つの異なる実験のうちの代表的な1つを示す。

【0180】

実施例27

選択的ROCK2阻害剤は線維芽細胞における線維化促進遺伝子の発現を下方制御する

【0181】

ROCKは、様々な線維化促進シグナルに応答して低分子GTPアーゼRhoによって活性化され、細胞骨格動態、下流の様々な細胞内標的の活性化、ならびに主要な線維化促進遺伝子、例えば、フィブロネクチン、平滑筋アクチン（ α -SMA）及びコラーゲン3（Col3A1）の発現を調節する。異なる投薬量の選択的ROCK2阻害剤で前処理したMRC-5ヒト線維芽細胞を使用することにより、本発明者らは、実施例1及び実施例2の化合物が両方とも、PCRによって決定したときのTGF- β 起因性フィブロネクチン、 α -SMA及びCol3A1の遺伝子発現（図5）、ならびにELISAによって測定したときの上清におけるCol1Aタンパク質産生（図6）を用量依存的に下方制御することを見出した。これらのデータは、選択的なROCK2阻害が直接の堅牢な抗線維化効果を有することをさらに裏付けている。

【0182】

これらの試験では、ヒト肺線維芽細胞MRC-5細胞を、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ATCC）から入手し、10%のウシ胎児血清が補充されたMEMの中で培養した。細胞を24ウェル細胞培養プレートに50,000／mL／ウェルで播種した。翌日、0.5%のFBSを含有するMEMの中で細胞を一晩飢餓状態にした。TGF- β 1（2.5ng／mL）、ならびに様々な濃度の実施例1及び実施例2の化合物を細胞に48時間接触させた。細胞性mRNAを単離し、示されている遺伝子（フィブロネクチン、 α SMA及びcol3A）のmRNA発現をRT-PCRによって分析した（図5）

。上清中の分泌されたプロコラーゲン1a (C o l 1 A 1) を E L I S A によって測定した (図 6)。

【 0 1 8 3 】

実施例 2 8

選択的 R O C K 2 阻害剤はヒト脂肪細胞における分化を強力に下方制御する

【 0 1 8 4 】

脂肪生成は、前駆体幹細胞から、脂肪を合成及び貯蔵する脂肪細胞にまで発展する、多段階の複雑なプロセスである。脂肪細胞機能の調節不全は、2型糖尿病、肥満などの多岐にわたる代謝疾患の発症機序に関与することが示された。R O C K は脂肪細胞分化の調節との関連が示唆されているが、脂肪生成及び他の代謝経路に対するアイソフォーム特異的な関与については十分には明らかにされていない。最近のデータでは、選択的 R O C K 2 阻害剤である K D 0 2 5 が、P P A R γ 、C / E B P α 及び G l u t 4 などの主要な脂肪生成 / 脂質生成遺伝子の発現を低減することによってマウス 3 T 3 - L 1 前駆脂肪細胞及びヒト脂肪由来幹細胞の両方における脂肪細胞分化を下方制御したことが実証された。初代ヒト脂肪細胞を使用することによって本発明者らは、新規な選択的 R O C K 2 阻害剤 E x . 1 及び E x . 2 が用量依存的に脂肪生成を下方制御すること (図 7) を見出し、細胞における R O C K 2 標的化によって代謝に対抗できる可能性がさらに裏付けられた。この試験では、ヒト皮下脂肪細胞を集密状態まで増殖させた後、示されている濃度の E x . 1 または E x . 2 の存在下で、脂肪生成カクテル (0 . 1 μ M のデキサメタゾン、1 μ M のインスリン、200 μ M のインドメタシン、250 μ M のイソブチルメチルキサンチン (I B M X)) によって分化の誘導を10日間行った。分化細胞をオイルレッドによって染色し、これをイソプロパノールによって抽出し、492 n M での吸光度によって測定した。

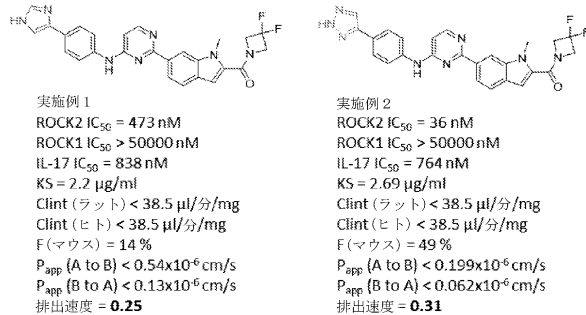
10

20

【 図 面 】

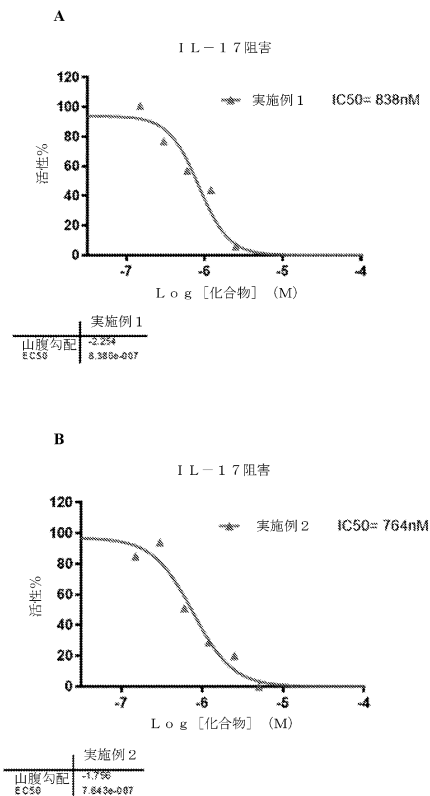
【 図 1 】

図1



【 図 2 】

図2

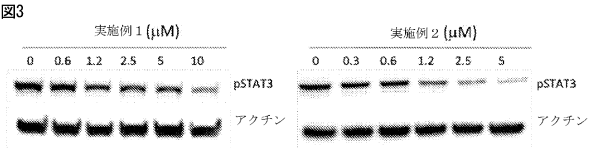


30

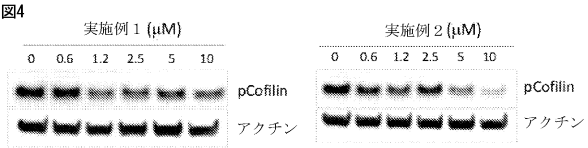
40

50

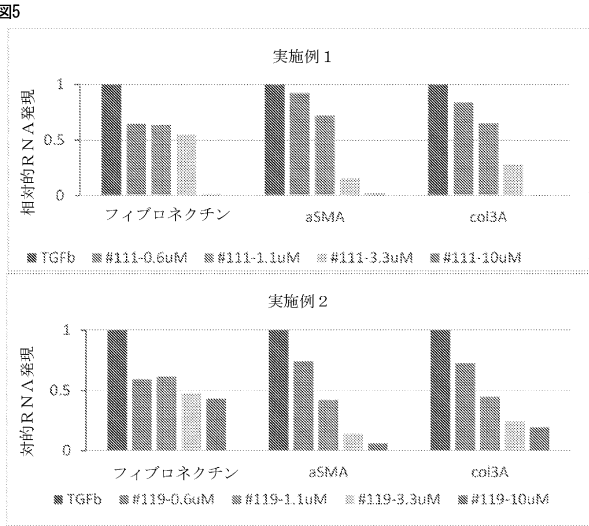
【図 3】



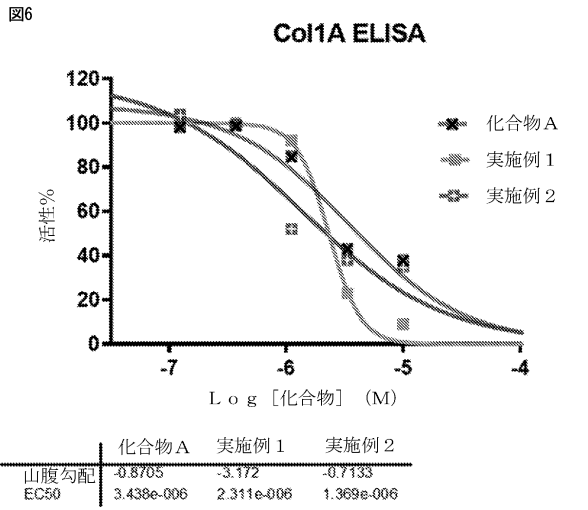
【図 4】



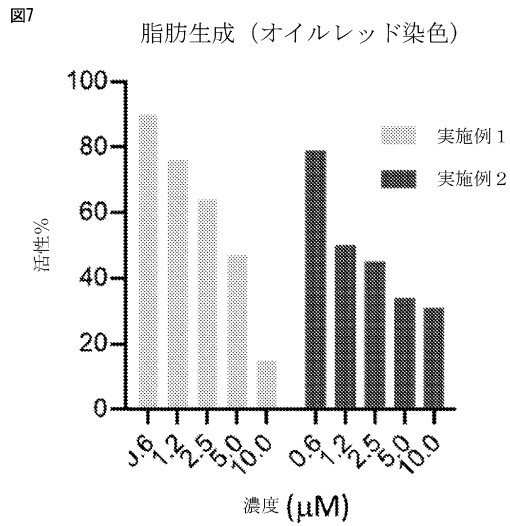
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054494

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P3/10	A61P9/00
	C07D409/14	C07D495/04
	A61P35/00	A61K31/506
	C07D403/14	C07D405/14
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 3 647 311 A1 (BEIJING TIDE PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 6 May 2020 (2020-05-06) claim 1 and e.g. compounds in pages 388-413, [0004]	1-23
Y	WO 2019/045824 A1 (KADMON CORP LLC [US]) 7 March 2019 (2019-03-07) claim 1 and e.g. examples 38, 41 and 351, [0001]	1-23
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ 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 10 July 2023		Date of mailing of the international search report 18/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sahagún Krause, H

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054494

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3647311	A1	06-05-2020	AU 2018294054 A1	02-01-2020
			CA 3063616 A1	06-12-2019
			CN 110582489 A	17-12-2019
			CN 111217797 A	02-06-2020
			EP 3647311 A1	06-05-2020
			JP 2020525522 A	27-08-2020
			KR 20200016297 A	14-02-2020
			US 2019276440 A1	12-09-2019
			US 2023030115 A1	02-02-2023
			WO 2019001572 A1	03-01-2019
WO 2019045824	A1	07-03-2019	CA 3073931 A1	07-03-2019
			CN 111587112 A	25-08-2020
			EA 202090572 A1	06-07-2020
			EP 3675861 A1	08-07-2020
			JP 2020532549 A	12-11-2020
			US 2020199109 A1	25-06-2020
			US 2023174519 A1	08-06-2023
			WO 2019045824 A1	07-03-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

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	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
			C 0 7 D	405/14	
			C 0 7 D	409/14	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 サミュエル ディー・ワクサル

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 1 0, ニューヨーク, パーク アベニュー サウス 3 4 5

(72)発明者 アレクサンドラ ザニンージョロフ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 1 0, ニューヨーク, パーク アベニュー サウス 3 4 5

(72)発明者 ジョージー カクコブスキー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 1 4, ボストン, ケンブリッジ ストリート 1 0 0, フォーティーンズ フロア

(72)発明者 マグダレナ ソルッチ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 1 4, ボストン, ケンブリッジ ストリート 1 0 0, フォーティーンズ フロア

(72)発明者 アンナ イエルジェチャク

アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02114，ボストン，ケンブリッジ ストリート 100，
フォーティーンズ フロア
(72)発明者 マルチン クルバニャ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02114，ボストン，ケンブリッジ ストリート 100，
フォーティーンズ フロア
(72)発明者 ドミニク ドマガワ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02114，ボストン，ケンブリッジ ストリート 100，
フォーティーンズ フロア
F ターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC60 CB26 GA02 GA07 GA16 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA59
ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21
ZB26 ZB33 ZC20 ZC21 ZC35