

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-515623  
(P2018-515623A)

(43) 公表日 平成30年6月14日(2018.6.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	C 07 D	401/04
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)	A 61 P	43/00
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)	A 61 P	37/06
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)	A 61 P	29/00
<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)	A 61 P	19/02

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-512823 (P2018-512823)	(71) 出願人	517405149 トランスレイショナル・ドラッグ・ディベロップメント・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成28年5月18日 (2016.5.18)		アメリカ合衆国アリゾナ州85259, スコッツデイル, イースト・シー・ブルバード 13208, スイート 100
(85) 翻訳文提出日	平成30年1月19日 (2018.1.19)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/033111	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(87) 國際公開番号	W02016/187324	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(87) 國際公開日	平成28年11月24日 (2016.11.24)	(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(31) 優先権主張番号	62/163,369	(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴
(32) 優先日	平成27年5月18日 (2015.5.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/203,070		
(32) 優先日	平成27年8月10日 (2015.8.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害剤としての複素環式化合物

## (57) 【要約】

本発明は、ある特定のアミドおよび複素環式化合物に関する。本発明は、自己免疫障害、心血管障害、炎症、中枢神経系障害、動脈血栓性障害、線維性障害、緑内障および新生物障害を含む、数種の疾患を処置するための、これらの化合物の使用にも関する。

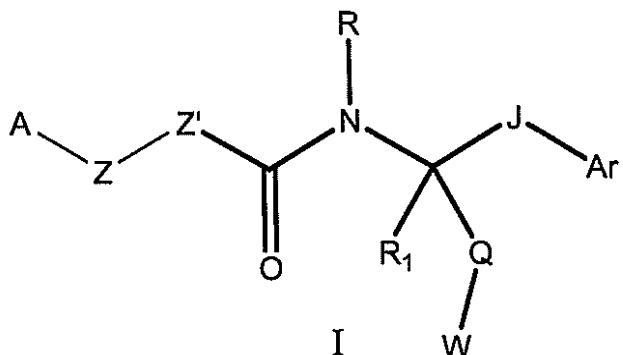
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物：

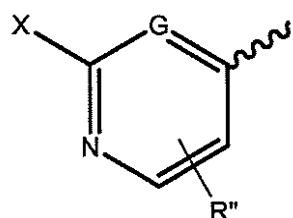
## 【化 1】



〔式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

## 【化 2】



(式中、

(i) Gは、CR'またはNであり、

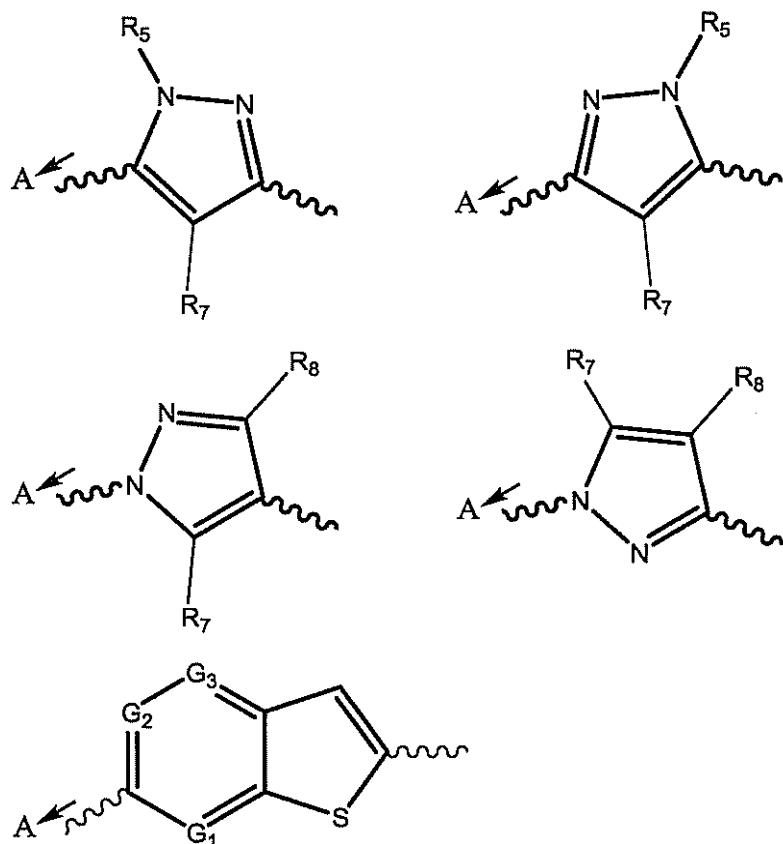
(ii) Xは、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、(iii) R'、R''、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである)

であり；

Zは、

30

【化3】



10

20

30

40

50

(式中、

(i)  $R_5$  は、 - H、  $C_{1 \sim 6}$  アルキルまたは  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルであり、(ii)  $R_7$  および  $R_8$  は、 独立して、 - H、 ハロ、  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 - O - ( $C_{1 \sim 6}$  アルキル)、 - OH、 - CN、 - COOR'、 - OC(O)R'、 NHR'、  $N(R')$ <sub>2</sub>、 - NHCOOR'、 - NH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R'、 - CONHR'、 または - S(O)<sub>2</sub>R' であり、 ここで、  $R'$  は、 - H、  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 または  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルであり、(iii)  $G_1$ 、  $G_2$  および  $G_3$  は、 独立して、 CH または N である ) からなる群から選択され ; $Z'$  は、 結合、 O または  $NR_6$  であり、 ここで、  $R_6$  は、 - H、  $C_{1 \sim 6}$  アルキルまたは  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルであり ; $R$  は、 - H、  $C_{1 \sim 6}$  アルキルまたは  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルであり ; $R_1$  は、 - H または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり ;Q は、 結合または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり ;J は、 結合または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり ;W は、 - H、 - OR<sub>9</sub>、 - NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 または - S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>

(式中、

(i)  $R_9$ 、  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、 独立して、 - H、  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 ホルミル、  $C_{1 \sim 6}$  アルキルカルボニル、  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルカルボニル、 または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルスルホニルであり、(ii)  $m$  は、 0 ~ 2 の整数であり、(iii)  $R_{12}$  は、  $C_{1 \sim 6}$  アルキルまたは  $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキルである ) であり ;Ar は、 フェニル、 ナフチル、 または  $C_{5 \sim 10}$  複素環であり、 これらの各々が、 ハロ、 - OH、 - CN、 - COOR<sub>a</sub>、 - OR<sub>a</sub>、 - SR<sub>a</sub>、 - OC(O)R<sub>a</sub>、 - NHR<sub>a</sub>

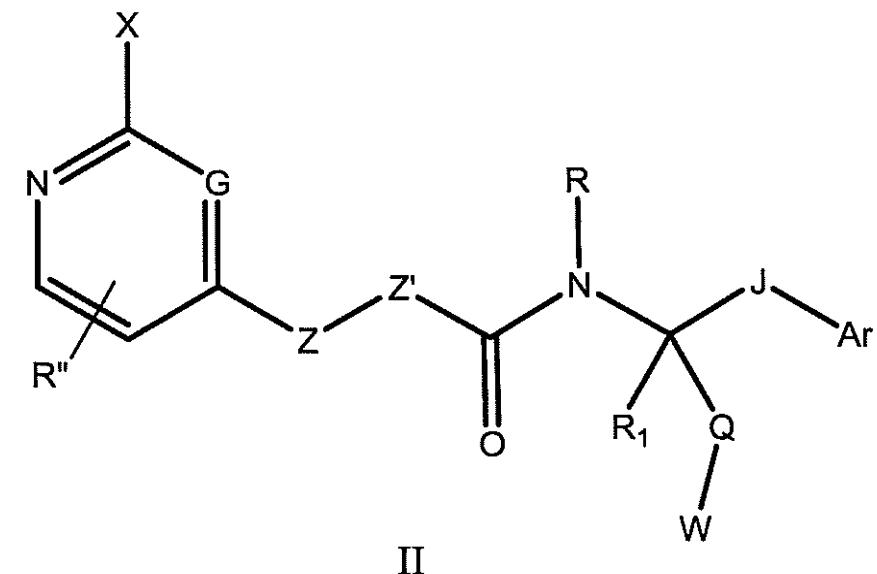
、 - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 、 - N H C (O) R<sub>a</sub> 、 - N H C (O) N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 、 - C (O) N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 、 - N S (O)<sub>2</sub> R<sub>a</sub> 、 - S (O)<sub>2</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 、 - S (O)<sub>2</sub> R<sub>a</sub> 、 グアニジノ、 ニトロ、 ニトロソ、 C<sub>1</sub>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

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

【請求項 2】

式 I I の化合物：

【化 4】



[ 式中、

( i ) G は、 C R' または N であり；

( i i ) X は、 水素、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、 - OR<sub>2</sub> または - NR<sub>3</sub> R<sub>4</sub> であり；

( i i i ) R' 、 R" 、 R<sub>2</sub> 、 R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、 独立して、 - H または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり；

Z は、

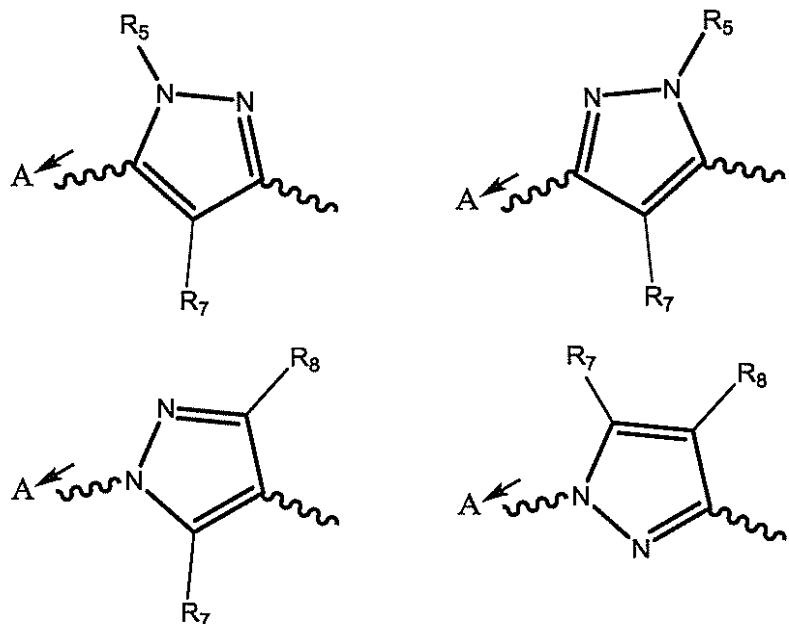
10

20

30

40

【化5】



10

(式中、

(i) R<sub>5</sub> は、 - H、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり、

20

(ii) R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、独立して、 - H、 ハロ、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、 - O - (C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)、 - OH、 - CN、 - COOR'、 - OC(O)R'、 NHR'、 N(R')<sub>2</sub>、 - NHCO(O)R'、 - NHSC(O)<sub>2</sub>R'、 - CONHR'、 または - S(O)<sub>2</sub>R' であり、ここで、 R' は、 - H、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 または C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり、(iii) G<sub>2</sub>、 G<sub>3</sub> および G<sub>4</sub> は、独立して、 CH または N である )  
からなる群から選択され ;Z' は、結合、 O または NR<sub>6</sub> であり、ここで、 R<sub>6</sub> は、 - H、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり ;R は、 - H、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり ;

30

R<sub>1</sub> は、 - H または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり ;Q は、結合または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり ;J は、結合または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり ;W は、 - H、 - OR<sub>9</sub>、 - NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、 または - S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>

(式中、

(i) R<sub>9</sub>、 R<sub>10</sub> および R<sub>11</sub> は、独立して、 - H、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、 ホルミル、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルカルボニル、 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルカルボニル、 または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニルであり、

(ii) m は、 0 ~ 2 の整数であり、

(iii) R<sub>12</sub> は、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルである )  
であり ;

40

Ar は、フェニル、ナフチル、または C<sub>5</sub> ~ 10 複素環であり、これらの各々が、ハロ、 - OH、 - CN、 - COOR<sub>a</sub>、 - OR<sub>a</sub>、 - SR<sub>a</sub>、 - OC(O)R<sub>a</sub>、 - NHR<sub>a</sub>、 - NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - NHCO(O)R<sub>a</sub>、 - NHCO(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - NS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、または 3 ~ 10 員複素環で場合により置換されており、ここで、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、または 3 ~ 10 員複素環は、非置換であるか、またはハロ、 - OH、 - CN、 - COOR<sub>a</sub>、 - OR<sub>a</sub>、 - SR<sub>a</sub>、 - OC(O)R<sub>a</sub>、 - NHR<sub>a</sub>、 - NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - NHCO(O)R<sub>a</sub>、 - NHCO(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 - NS

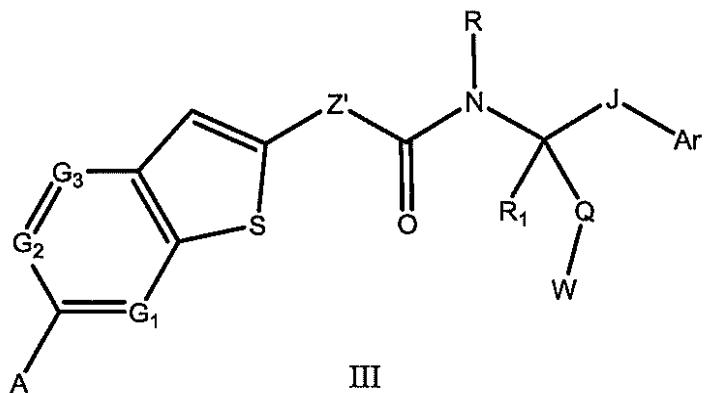
50

(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール、もしくはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の各々は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、場合によりR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する]。

## 【請求項3】

式IIIの化合物：

## 【化6】



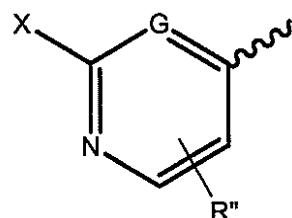
10

20

## [式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

## 【化7】



30

## (式中、

(i) Gは、CR'またはNであり、

(ii) Xは、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、(iii) R'、R''、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して、-HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである)

であり；

G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>およびG<sub>3</sub>は、独立して、CHまたはNであり；Z'は、結合、OまたはNR<sub>6</sub>であり、ここで、R<sub>6</sub>は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；Rは、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；R<sub>1</sub>は、-HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；Qは、結合またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；Jは、結合またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；Wは、-H、-OR<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または-S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>（式中、(i) R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、独立して、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、ホルミル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルカルボニル、またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニルであり、(ii)mは、0~2の整数であり、(iii) R<sub>12</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである）であり；Arは、フェニル、ナフチル、またはC<sub>5</sub>~<sub>10</sub>複素環であり、これらの各々が、ハロ

40

50

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

10

## 【請求項 4】

Z' が結合である、 請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

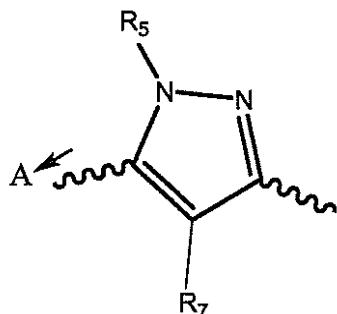
A' が、 場合により置換されているフェニルである、 請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

Z が、

## 【化 8】

20



(式中、

30

R<sub>5</sub> は、 - H 、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルであり、

R<sub>7</sub> は、 - H 、 ハロ、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、 - O - (C<sub>1</sub> ~ 6  
 アルキル) 、 - OH 、 - CN 、 - COOR' 、 - OC(O)R' 、 NH R' 、 N(R')  
 2 、 - NHC(O)R' 、 - NHS(O)<sub>2</sub>R' 、 - C(O)NHR' 、 または - S(O)<sub>2</sub>R' で  
 あり、 ここで、 R' は、 - H 、 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 または C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアル  
 キルである )

である、 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

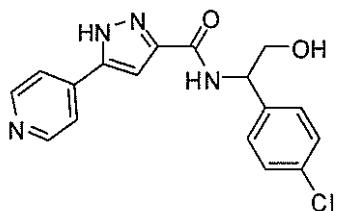
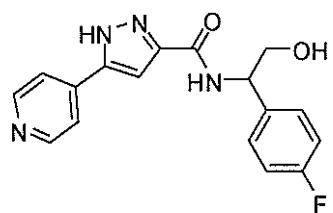
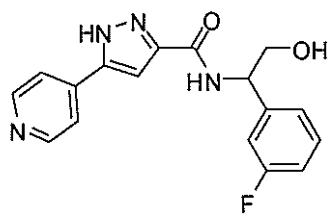
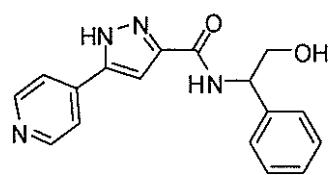
## 【請求項 8】

W が、 - OH 、 - NH<sub>2</sub> 、 - NHCH<sub>3</sub> 、 または - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である、 請求項 1 か  
 ら 6 のいずれか一項に記載の化合物。

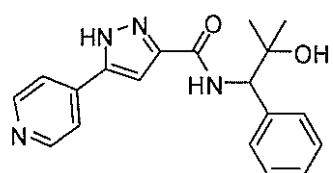
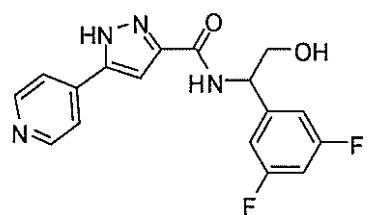
40

## 【請求項 9】

【化 9 - 1】

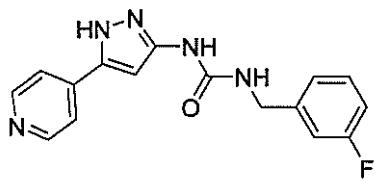
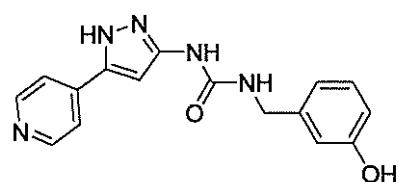
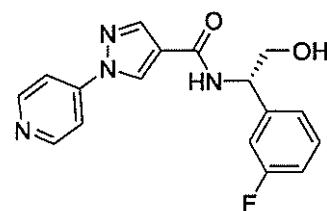
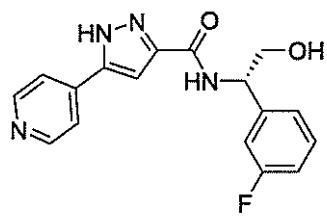


10

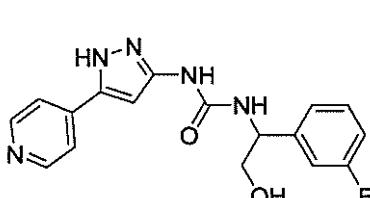
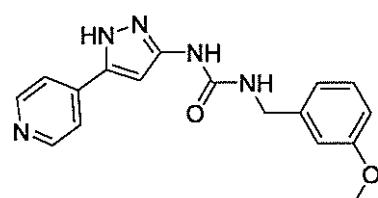


20

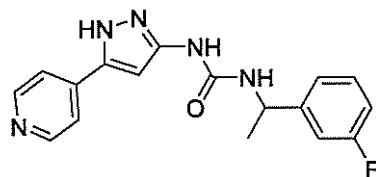
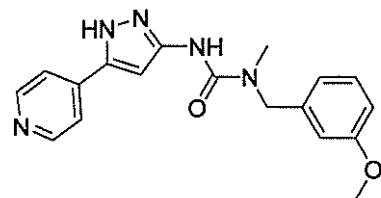
【化 9 - 2】



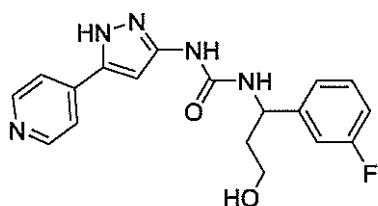
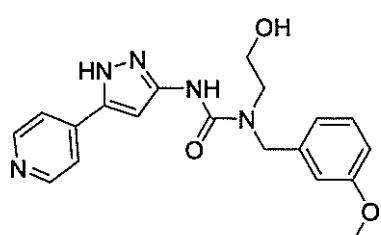
10



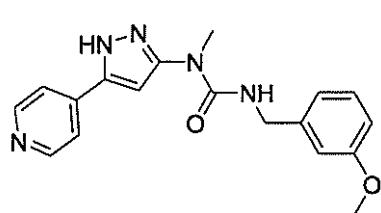
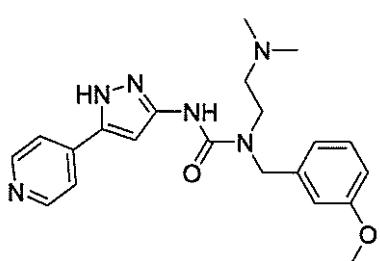
20



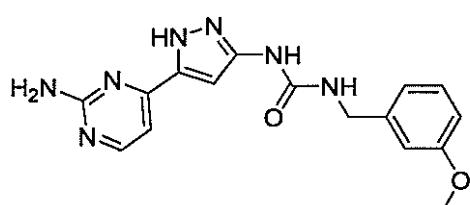
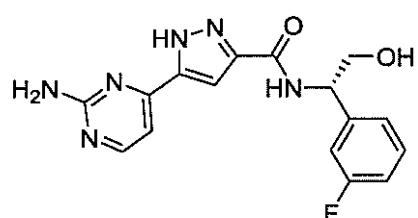
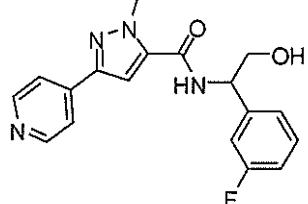
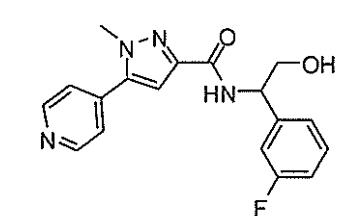
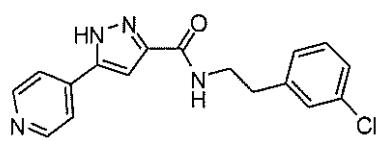
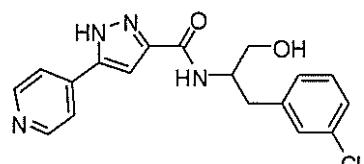
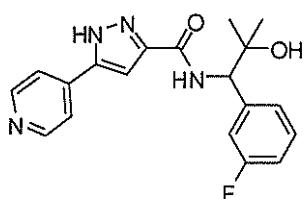
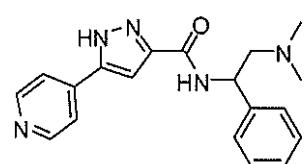
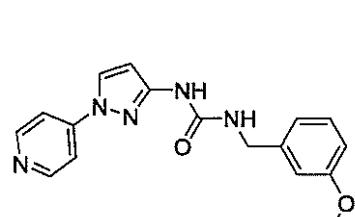
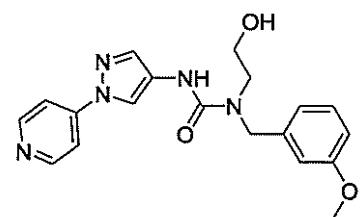
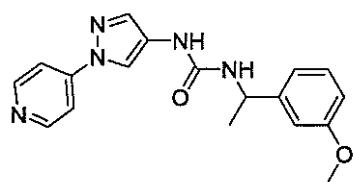
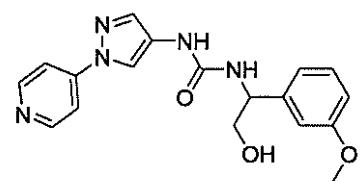
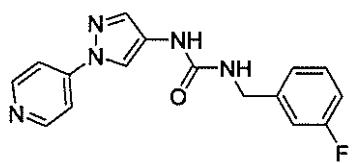
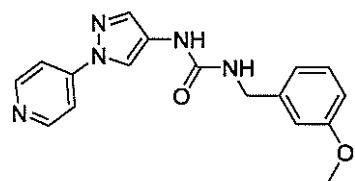
30



40



【化 9 - 3】



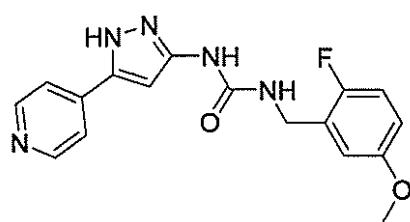
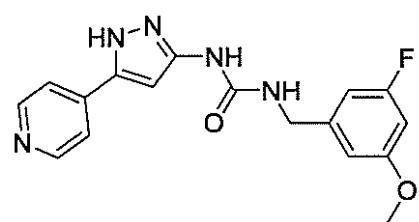
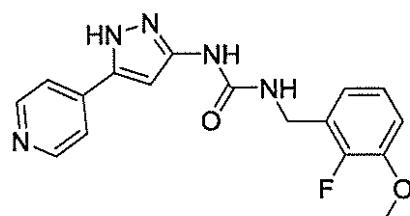
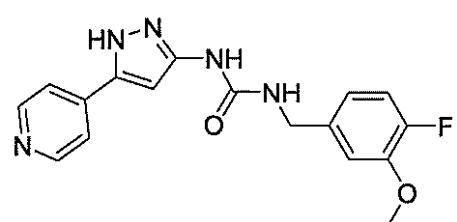
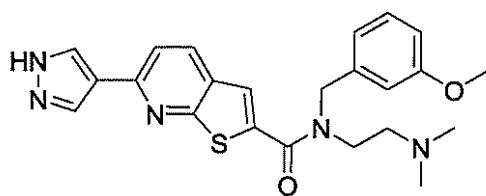
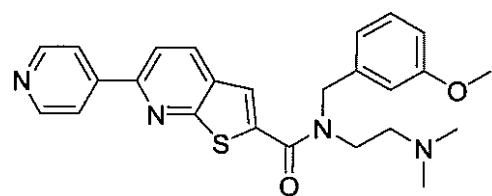
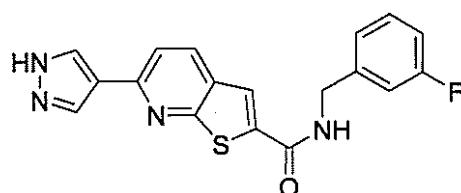
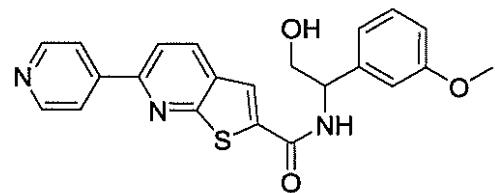
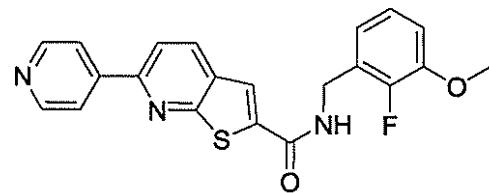
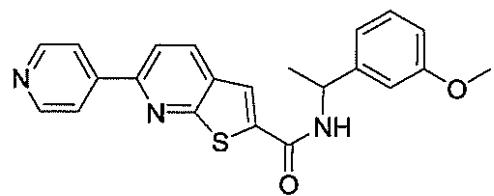
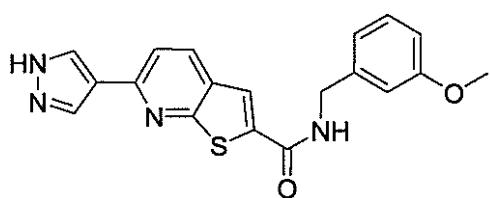
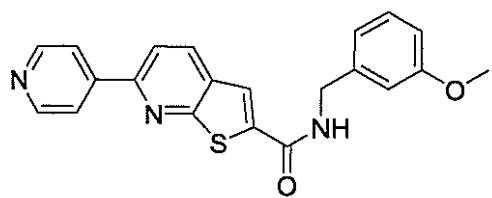
10

20

30

40

【化 9 - 4】



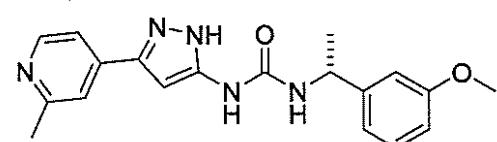
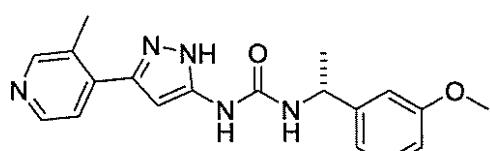
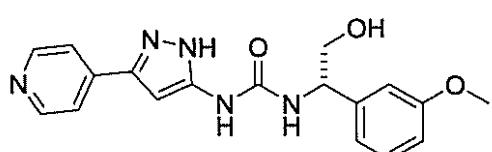
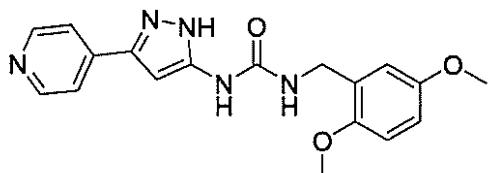
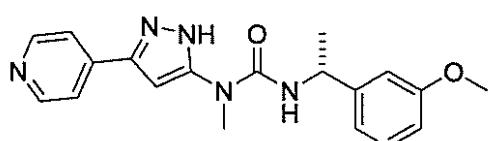
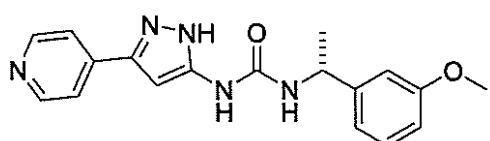
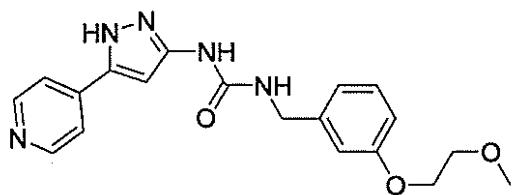
10

20

30

40

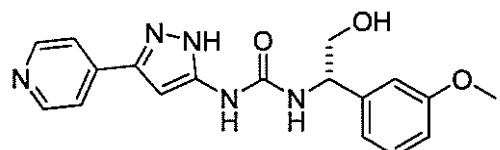
【化 9 - 5】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

【化 1 0】

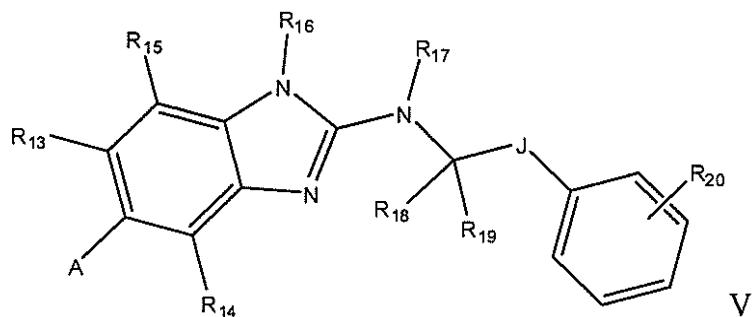


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 V の化合物：

【化 1 1】



[ 式中、

A は、インダゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イルまたは

10

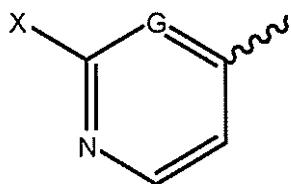
20

30

40

50

## 【化12】



(式中、

(i) Gは、C HまたはNであり、

(ii) Xは、水素、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、ここで、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の各々は、独立して、-HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルである) 10  
であり;R<sub>1～3</sub>およびR<sub>1～4</sub>の各々は、独立して、-H、ハロ、C<sub>1～6</sub>アルキル、またはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルであり;R<sub>1～5</sub>およびR<sub>2～9</sub>の各々は、独立して、-H、ハロ、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-S(O)<sub>2</sub>R'、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、および3～10員複素環であり、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、または3～10員複素環の各々は、独立して、非置換であるか、またはハロ、-OH、-CN、-COOR'、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-NHR'、-NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-NS(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-S(O)<sub>2</sub>R'、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキルのうちの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R'およびR''の各々は、独立して、-HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり、場合によりR'およびR''は一緒にNまたはOに結合して4～8員複素環を形成し; 20R<sub>1～6</sub>、R<sub>1～7</sub>、R<sub>1～8</sub>およびR<sub>1～9</sub>の各々は、独立して、-H、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、または3～10員複素環であり、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、または3～10員複素環は、非置換であるか、またはハロ、-OH、-CN、-COOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-NHR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHC(O)R<sub>a</sub>、-NHC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキルの1つもしくは複数で置換されており、ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の各々は、独立して、-HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり、場合によりR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は一緒にNまたはOに結合して4～8員複素環を形成し; 30Jは、結合またはC<sub>1～6</sub>アルキルである]。

## 【請求項12】

Aが、ピラゾール-4-イルである、請求項11に記載の化合物。 40

## 【請求項13】

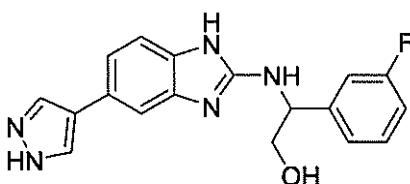
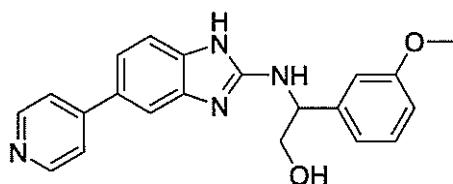
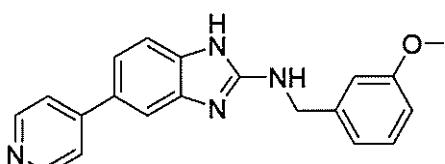
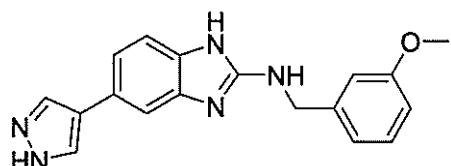
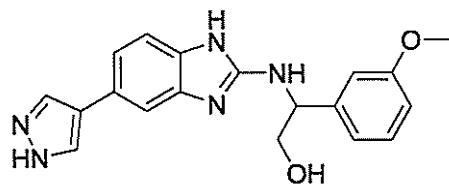
Aが、ピリジン-4-イルである、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項14】

R<sub>1～3</sub>とR<sub>1～4</sub>の両方がメチルである、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項15】

## 【化13】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項15】

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

## 【請求項16】

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

## 【請求項17】

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

## 【請求項18】

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

## 【請求項19】

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

## 【請求項20】

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

## 【請求項21】

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

## 【請求項22】

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

## 【請求項23】

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

【請求項 2 4】

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

【請求項 2 5】

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

【請求項 2 6】

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

【請求項 2 7】

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

【請求項 2 8】

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

【請求項 2 9】

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

【請求項 3 0】

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

【請求項 3 1】

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

【請求項 3 2】

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

【請求項 3 3】

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

【請求項 3 4】

前記A M Lが、I T D - F L T 3<sup>+</sup> A M Lである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

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

【請求項 3 6】

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

【請求項 3 7】

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

10

20

30

40

50

**【請求項 3 8】**

血管新生要素を有する眼障害を処置する方法であって、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物および血管新生阻害剤の治療有効量を対象に投与するステップを含む方法。

**【請求項 3 9】**

前記眼障害が、加齢性黄斑変性（A M D）、脈絡膜新血管形成（C N V）、糖尿病黄斑浮腫（D M E）、虹彩新血管形成、ぶどう膜炎、血管新生緑内障、または未熟児の網膜炎（R O P）である、請求項 3 8 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

10

**【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本出願は、2015年5月18日に出願した米国特許仮出願第62/163,369号および2015年8月10日に出願した米国特許仮出願第62/203,070号の優先権を主張するものであり、前記仮出願の内容は、それらの全体が参考により本明細書に組み入れられる。

**【0 0 0 2】**

本発明は、複素環式化合物、それらの組成物およびそれらを含有する薬物、ならびにそのような化合物、組成物および薬物の調製方法および使用に関する。そのような化合物は、不適切なチロシンおよび／またはセリン／スレオニンキナーゼ活性に関連する疾患の処置に潜在的に有用である。

20

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

酵素の重要な大ファミリーは、タンパク質キナーゼ酵素ファミリーである。現在、約 500 の異なるタンパク質キナーゼが公知である。タンパク質キナーゼは、様々なタンパク質のアミノ酸側鎖のリン酸化を、ATP - Mg<sup>2+</sup> 複合体の - リン酸基の前記アミノ酸側鎖への転移によって触媒する役割を果す。これらの酵素は、細胞内でのシグナル伝達プロセスの大部分を制御することによって、タンパク質中のセリン、スレオニンおよびチロシン残基のヒドロキシル基の可逆的リン酸化により細胞機能、増殖、分化および破壊（アポトーシス）を司る。タンパク質キナーゼが、シグナル伝達、転写調節、細胞運動性および細胞分裂を含む多くの細胞機能の肝要な調節因子であることは、研究により証明されている。いくつかの癌遺伝子がタンパク質キナーゼをコードすることも証明されており、これは、キナーゼが発癌に関与することを示唆する。これらのプロセスは、各キナーゼ自体が 1 つまたは複数のキナーゼによって調節される複雑なからみ合った経路によって高度に調節されることが多い。したがって、異常なまたは不適切なタンパク質キナーゼ活性は、そのような異常なキナーゼ活性に関連する病状の発生の一因となりうる。タンパク質キナーゼは、それらの生理学的関連性、多様性および偏在性のため、生化学および医学研究において最も重要な、最も幅広く研究される酵素ファミリーの 1 つになってきた。

30

**【0 0 0 4】**

タンパク質キナーゼ酵素ファミリーは、典型的には、それらがリン酸化するアミノ酸に基づいて、タンパク質チロシンキナーゼおよびタンパク質セリン／スレオニンキナーゼという 2 つの主要サブファミリーに分類される。セリン／スレオニンキナーゼ（P S T K）には、サイクリック AMP 依存性およびサイクリック G M P 依存性タンパク質キナーゼ、カルシウムおよびリン脂質依存性タンパク質キナーゼ、カルシウムおよびカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ、カゼインキナーゼ、細胞分裂周期タンパク質キナーゼなどが含まれる。これらのキナーゼは、通常、細胞質性であるか、または細胞の特定の機能に、ことによるとタンパク質を係留することにより、関連する。異常なタンパク質セリン／スレオニンキナーゼ活性は、多数の病態、例えば、関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショック、骨減少症、多くのがんおよび他の増殖性疾患に関係づけられており、またはそのような病態が疑われる。したがって、セリン／スレオニンキナーゼ、およびそれらが一部である

40

50

シグナル伝達経路は、医薬品設計の重要な標的である。チロシンキナーゼは、チロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼは、細胞調節に同じく重要な役割と果す。これらのキナーゼには、上皮増殖因子受容体、インスリン受容体、血小板由来増殖因子受容体などを含む、増殖因子およびホルモンなどの分子のいくつかの受容体が含まれる。研究により、多くのチロシンキナーゼは、細胞の外側に位置するそれらの受容体ドメインと内側に位置するそれらのキナーゼ5ドメインとを有する膜貫通タンパク質であることが証明されている。チロシンキナーゼの修飾因子を同定するための多くの研究も進行中である。

#### 【0005】

細胞によって利用される主なシグナル伝達系は、RhoAシグナル伝達経路である。RhoAは、増殖因子、ホルモン、機械的ストレス、浸透圧変化および高い代謝物（例えばグルコース）濃度などのいくつかの細胞外刺激によって活性化されうる、低分子量GTP結合タンパク質である。RhoA活性化は、GTP結合、立体構造変化、翻訳後修飾（ゲラニルゲラニル化（geranylgeranyl ligation）およびファルネシリ化（farnesylation））、およびその内因性GTPアーゼ活性の活性化を伴う。活性化されたRhoAは、ROCKを含むいくつかのエフェクタータンパク質と相互作用してシグナルを細胞質および核に伝達することができる。

#### 【0006】

ROCK1および2は、物理的会合によりRhoA-GTP複合体によって活性化されるキナーゼのファミリーの構成要素である。活性化されたROCKは、多数の基質をリン酸化し、極めて重要な細胞機能において重要な役割を果す。ROCKの基質には、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニット（MBS、MYPt1とも称する）、アデュシン、モエシン、ミオシン軽鎖（MLC）、LIMキナーゼ、および転写因子FHLが含まれる。これらの基質のリン酸化は、タンパク質の生物学的活性を調節し、したがって、外部刺激に対する細胞の応答を変化させる手段をもたらす。1つの十分に裏づけられている例は、平滑筋収縮へのROCKの関与である。フェニルエフリンによって刺激すると、血管から平滑筋が収縮する。フェニルエフリンが、アルファアドレナリン受容体を刺激し、RhoAの活性化をもたらすことは、研究により証明されている。活性化されたRhoAが、次にROCK1のキナーゼ活性を刺激し、そしてまた次にMBSをリン酸化する。そのようなリン酸化は、ミオシン軽鎖ホスファターゼの酵素活性を阻害し、カルシウム依存性ミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）によるミオシン軽鎖自体のリン酸化を増加させ、その結果としてミオシン-アクチン束の収縮性を増加させて平滑筋収縮に至る。この現象は、カルシウム感作と呼ばれることがある。平滑筋収縮に加えて、ROCKは、アポトーシス、細胞遊走、転写活性化、線維化、細胞質分裂、炎症および細胞増殖を含む細胞の機能に関与することも証明されている。さらに、ニューロンにおいてROCKは、iミエリン関連糖タンパク質（MAG）などのミエリン関連阻害因子による軸索成長の阻害に重要な役割を果す。ROCK活性は、発生中のニューロンにおける成長円錐の崩壊も媒介する。両方のプロセスは、LIMキナーゼおよびミオシン軽鎖ホスファターゼなどの基質のROCK誘導リン酸化によって媒介されると考えられ、そのようなリン酸化の結果、ニューロンのアクチン-ミオシン系の収縮性が増加されることになる。ROCKの阻害は、様々な疾患の処置での使用が提案されている。そのような疾患には、高血圧症、慢性およびうっ血性心不全、心肥大、再狭窄、慢性腎不全およびアテローム動脈硬化症などの、心血管疾患が含まれる。加えて、ROCKの阻害剤は、その筋弛緩特性のため、喘息、男性勃起不全、女性性機能不全および過活動膀胱証拠群にも適している。ROCK阻害剤は、抗炎症特性を有することが証明されている。したがって、ROCK阻害剤は、神経炎症性疾患、例えば、脳卒中、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症および炎症性疼痛、ならびに他の炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患の処置として使用することができる。加えて、ROCK阻害剤は、それらの神経突起伸長誘導作用に基づいて、CNS内の病変にわたっての新たな軸索の成長および軸索のつなぎ直しを含むニューロン再生に有用な薬物でありうるだろう。したがって、ROCK阻害剤は、脊髄損傷、急性ニューロン損傷（脳卒中、外傷性脳損傷）

10

20

30

40

50

、パーキンソン病、アルツハイマー病および他の神経変性障害などの、CNS障害の再生（回復）処置に有用である可能性が高い。ROCK阻害剤は、細胞増殖および細胞遊走を低減させてるので、がんおよび腫瘍転移の処置に有用でありうるだろう。さらに、ROCK阻害剤がウイルス侵入による細胞骨格再編成を抑制することを示唆する証拠があり、それ故、ROCK阻害剤には抗ウイルスおよび抗菌用途で治療効果がある可能性もある。ROCK阻害剤は、インスリン抵抗性および糖尿病の処置にも有用でありうる。

## 【0007】

本発明者らは、ROCK活性の阻害剤である新規複素環式化合物を発見した。そのような誘導体は、不適切なROCK活性に関連する障害の処置に有用である。

10

## 【発明の概要】

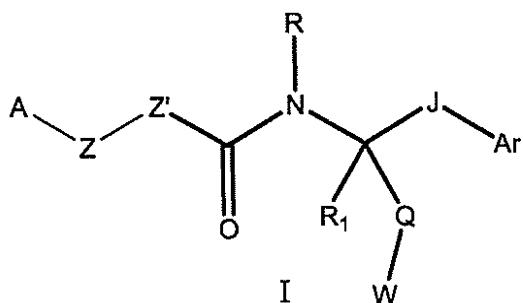
## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明は、式Iの化合物：

## 【0009】

## 【化1】



20

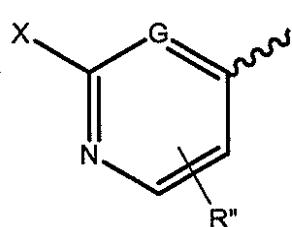
## 【0010】

## 【式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

## 【0011】

## 【化2】



30

## 【0012】

(式中、(i)Gは、CR'またはNであり、(ii)Xは、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、(iii)R'、R''、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して、-HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである)

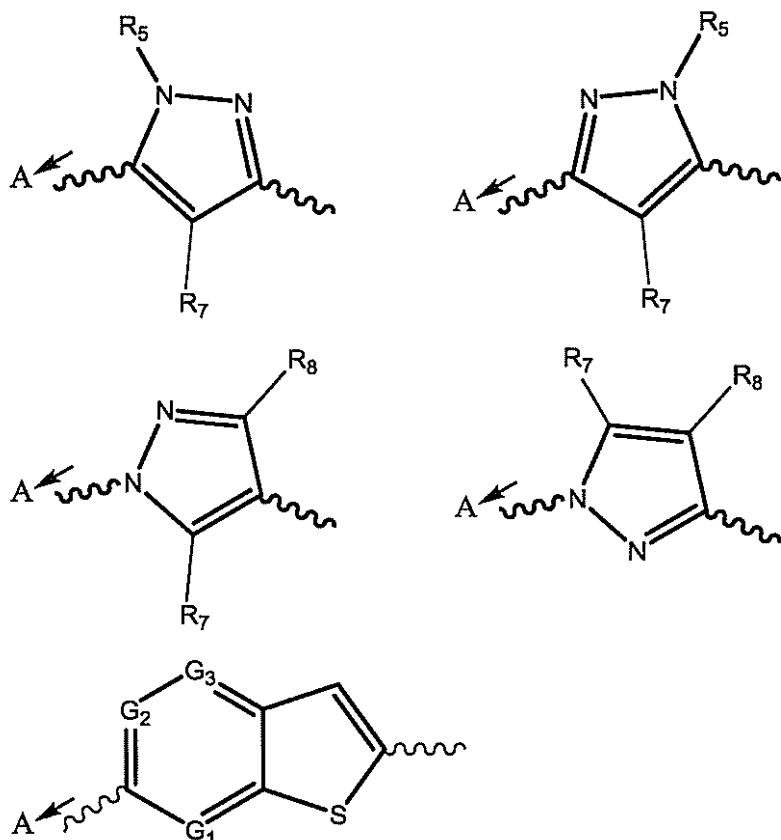
40

であり；

Zは、

## 【0013】

## 【化3】



10

20

## 【0014】

(式中、(i)R<sub>5</sub>は、-H、C<sub>1～6</sub>アルキルまたはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルであり、(ii)R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、独立して、-H、ハロ、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、-O-(C<sub>1～6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'、-NHS(O)<sub>2</sub>R'、-C(O)NHR'、または-S(O)<sub>2</sub>R'であり、ここで、R'は、-H、C<sub>1～6</sub>アルキル、またはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルであり、(iii)G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>およびG<sub>3</sub>は、独立して、CHまたはNである)

からなる群から選択され；

Z'は、結合、OまたはNR<sub>6</sub>であり、ここで、R<sub>6</sub>は、-H、C<sub>1～6</sub>アルキルまたはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルであり；

Rは、-H、C<sub>1～6</sub>アルキルまたはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>1</sub>は、-HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり；

Qは、結合またはC<sub>1～6</sub>アルキルであり；

Jは、結合またはC<sub>1～6</sub>アルキルであり；

Wは、-H、-OR<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または-S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>(式中、(i)R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、独立して、-H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、ホルミル、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキルカルボニル、またはC<sub>1～6</sub>アルキルスルホニルであり、(ii)mは、0～2の整数であり、(iii)R<sub>12</sub>は、C<sub>1～6</sub>アルキルまたはC<sub>3～7</sub>シクロアルキルである)であり；

A<sub>r</sub>は、フェニル、ナフチル、またはC<sub>5～10</sub>複素環であり、これらの各々が、ハロ、-OH、-CN、-COOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-NHR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCO(O)R<sub>a</sub>、-NHC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、または3～10員複素環で場合により置換されており、ここで、C<sub>1～6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3～7</sub>

30

40

50

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

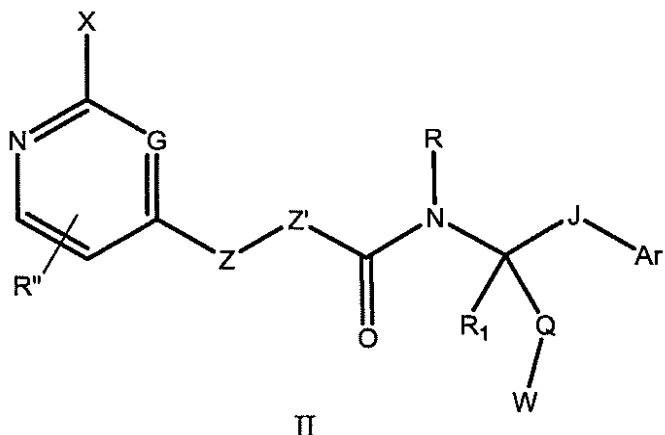
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは2つ以上のジアステロマーの混合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または生理的機能性誘導体に関する。 10

## 【0015】

一実施形態では、本発明は、式IIの化合物：

## 【0016】

## 【化4】

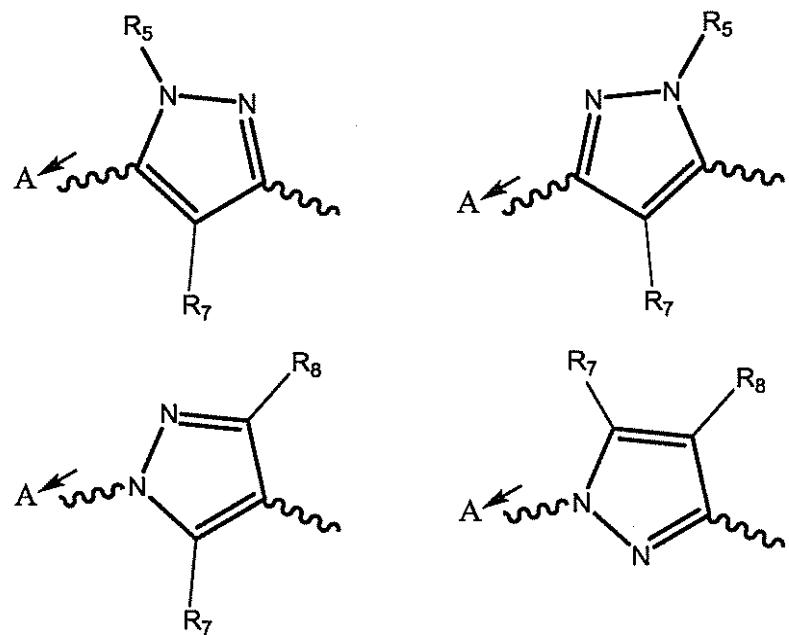


## 【0017】

[式中、(i) Gは、CR'またはNであり、(ii) Xは、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、(iii) R'、R''、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して、-HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルであり；Zは、 30

## 【0018】

【化5】



10

20

30

40

50

【0019】

(式中、(i) R<sub>5</sub> は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり、(ii) R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、独立して、-H、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、-O-(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'、-NHS(O)<sub>2</sub>R'、-C(O)NHR'、または-S(O)<sub>2</sub>R' であり、ここで、R' は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり、(iii) G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub> および G<sub>4</sub> は、独立して、CH または N である)

からなる群から選択され；

Z' は、結合、O または NR<sub>6</sub> であり、ここで、R<sub>6</sub> は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

R は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>1</sub> は、-H または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

Q は、結合または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

J は、結合または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

W は、-H、-OR<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または-S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub> (式中、(i) R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> および R<sub>11</sub> は、独立して、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、ホルミル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルカルボニル、または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニルであり、(ii) m は、0~2 の整数であり、(iii) R<sub>12</sub> は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである) であり；

A<sub>r</sub> は、フェニル、ナフチル、または C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>複素環であり、これらの各々が、ハロ、-OH、-CN、-COOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-NHR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHC(O)R<sub>a</sub>、-NHC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、または 3~10 員複素環で場合により置換されており、ここで、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、または 3~10 員複素環は、非置換であるか、またはハロ、-OH、-CN、-COOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-NHR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHC(O)R<sub>a</sub>、-NHC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、グアニジノ、ニトロ、ニトロソ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール、または C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルのうちの 1 つもしく

は複数で置換されており、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  の各々は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、場合により  $R_a$  および  $R_b$  は一緒にNまたはOに結合して4~8員複素環を形成する】

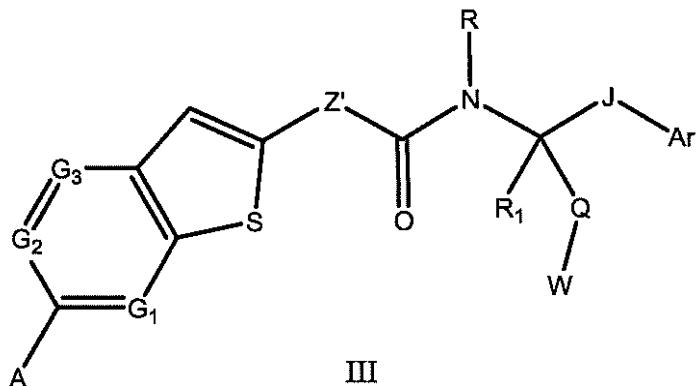
に関する。

【0020】

別の実施形態では、本発明は、式IIIの化合物：

【0021】

【化6】



10

【0022】

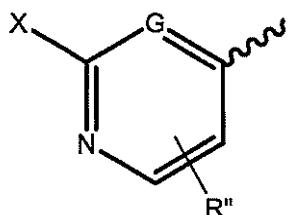
20

[式中、

$A$  は、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、

【0023】

【化7】



30

【0024】

(式中、(i) G は、CR' または N であり、(ii) X は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>2</sub> または -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> であり、(iii) R'、R''、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、独立して、-H または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである)

であり；

G<sub>5</sub>、G<sub>6</sub> および G<sub>7</sub> は、独立して、CH または N であり；

Z' は、結合、O または NR<sub>6</sub> であり、ここで、R<sub>6</sub> は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

R は、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>1</sub> は、-H または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

Q は、結合または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

J は、結合または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

W は、-H、-OR<sub>9</sub>、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、または-S(O)<sub>m</sub>R<sub>12</sub> (式中、(i) R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> および R<sub>11</sub> は、独立して、-H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、ホルミル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルカルボニル、または C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニルであり、(ii) m は、0~2 の整数であり、(iii) R<sub>12</sub> は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルまたは C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルである) であり；

Ar は、フェニル、ナフチル、または C<sub>5</sub>~<sub>10</sub> 複素環であり、これらの各々が、ハロ

40

50

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

10

に関する。

20

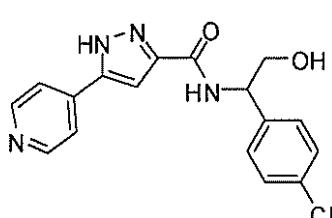
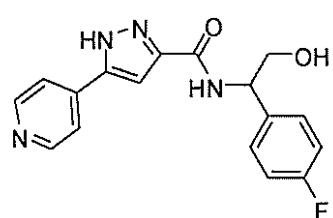
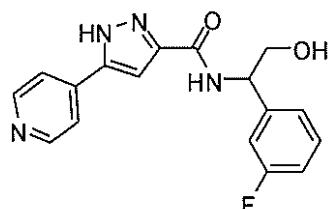
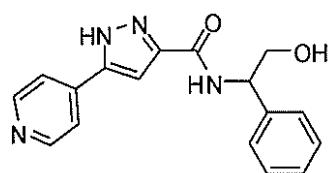
【 0 0 2 5 】

一部の実施形態では、 本発明は、

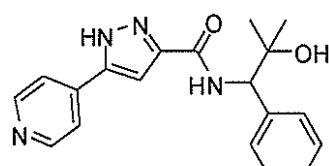
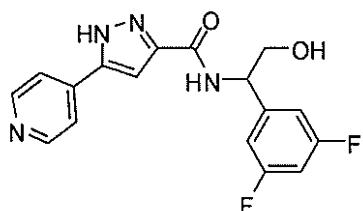
30

【 0 0 2 6 】

【 化 8 - 1 】

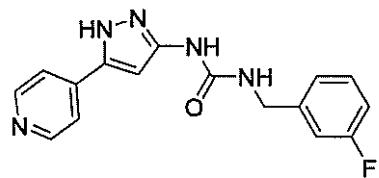
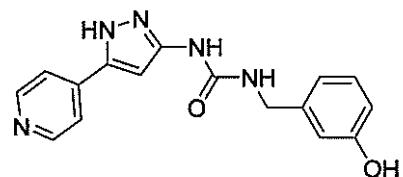
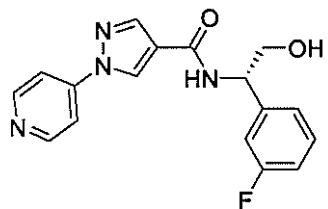
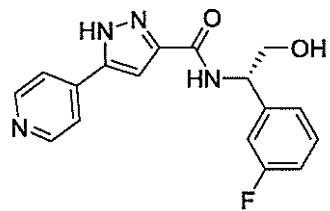


40



【 0 0 2 7 】

【化 8 - 2】

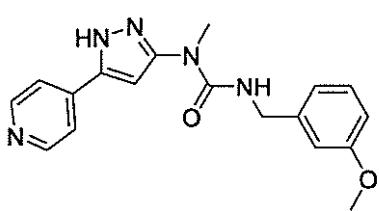
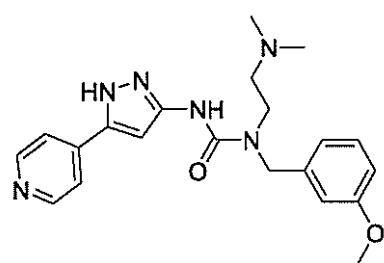
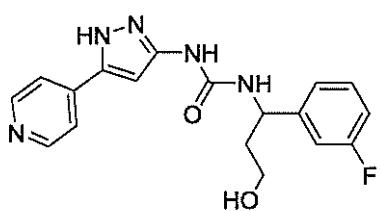
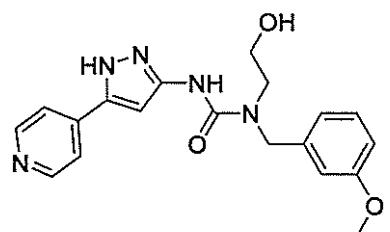
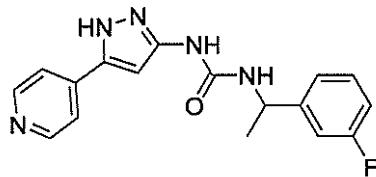
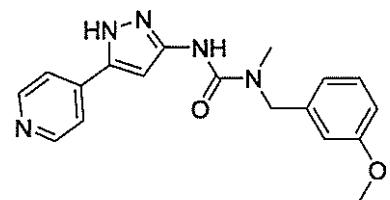
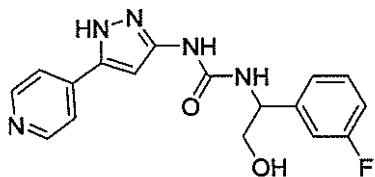
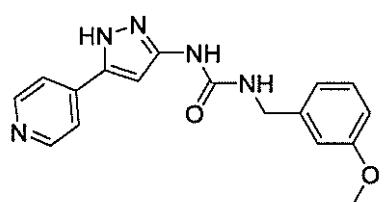


10

20

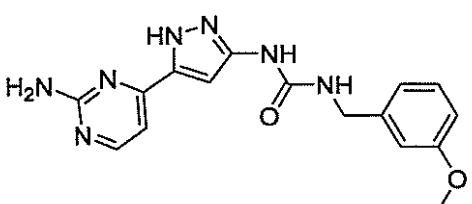
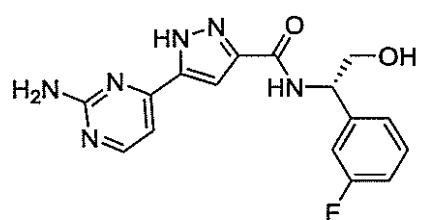
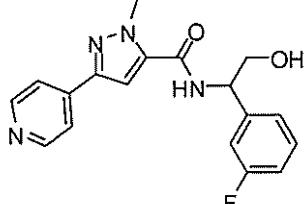
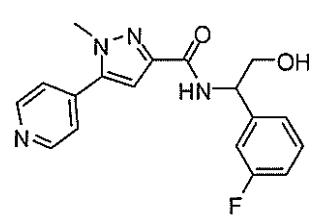
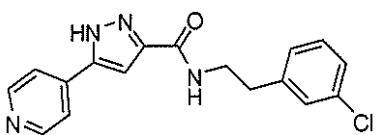
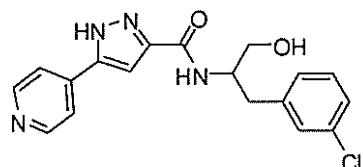
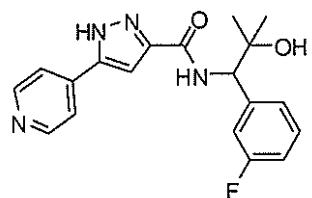
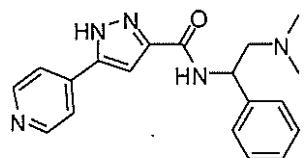
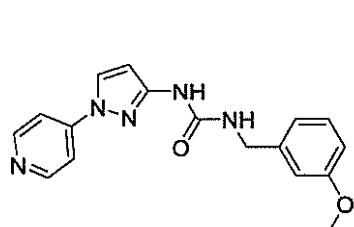
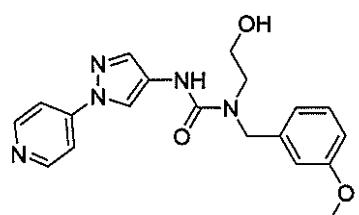
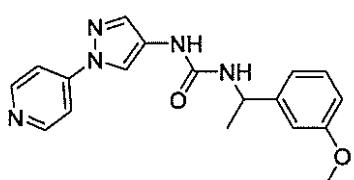
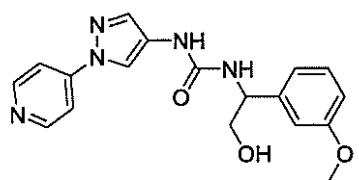
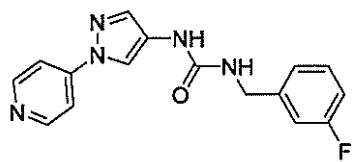
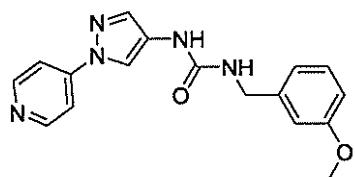
30

40



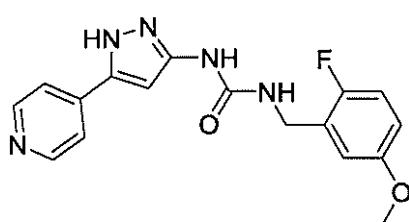
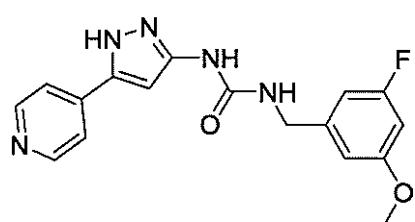
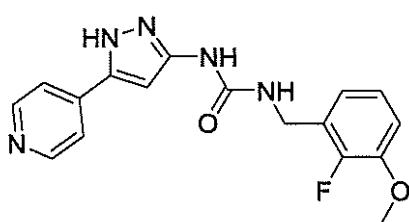
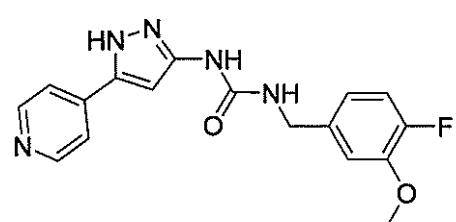
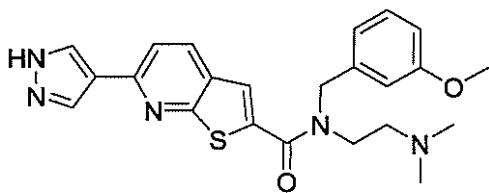
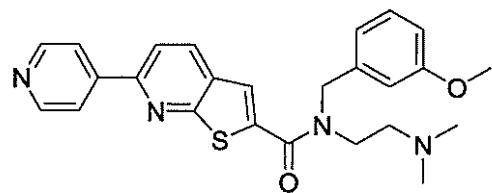
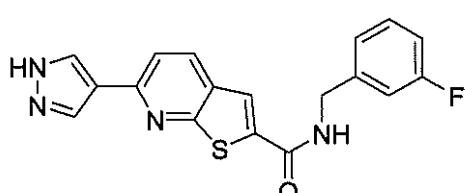
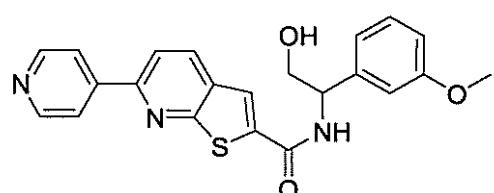
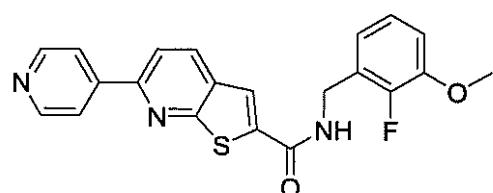
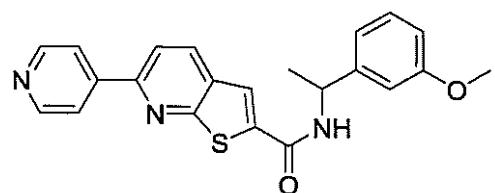
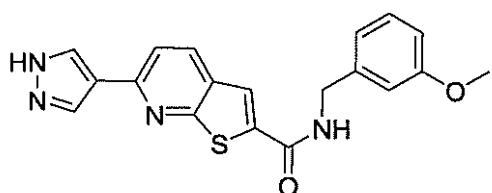
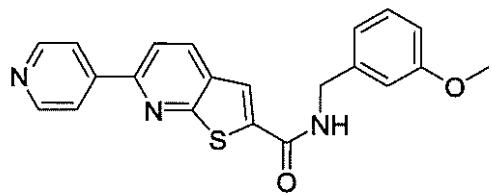
【 0 0 2 8 】

【化 8 - 3】



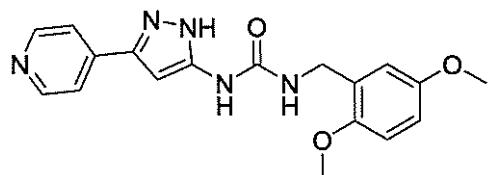
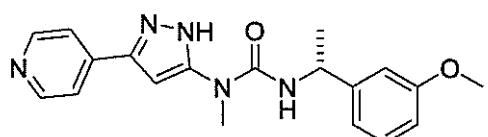
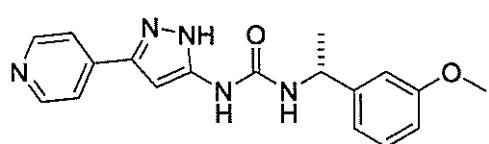
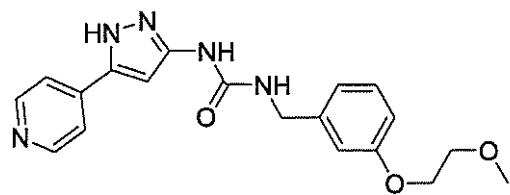
【 0 0 2 9 】

【化 8 - 4】

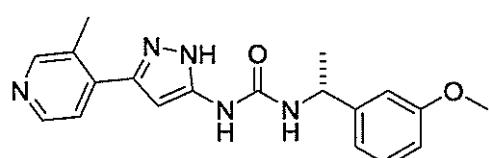
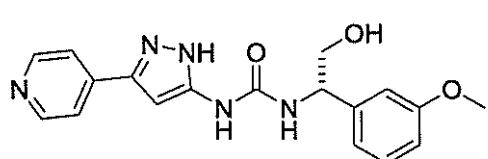


【 0 0 3 0 】

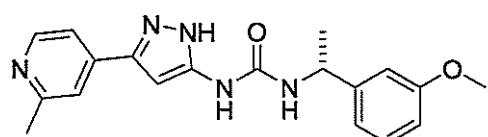
【化 8 - 5】



10



20



【0031】

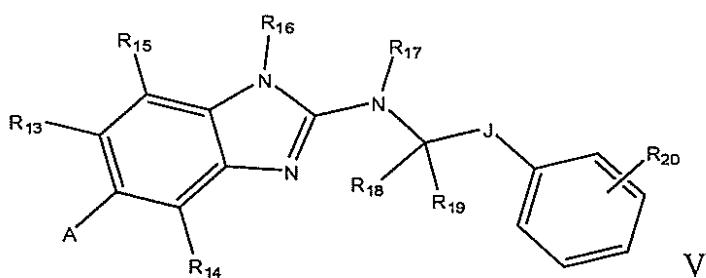
からなる群から選択される式I、II、および／またはIIIの化合物に関する。

本発明は、式Vの化合物：

30

【0032】

【化9】



40

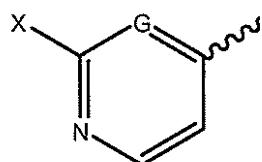
【0033】

〔式中、

Aは、インダゾール-3-イル、ピラゾール-4-イルまたは

【0034】

## 【化10】



## 【0035】

(式中、(i) Gは、CHまたはNであり、(ii) Xは、水素、-OR<sub>2</sub>または-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、ここで、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の各々は、独立して、-HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである)

であり；

R<sub>1</sub>~<sub>3</sub>およびR<sub>1</sub>~<sub>4</sub>の各々は、独立して、-H、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり；

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

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

Jは、結合またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである]

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

## 【0036】

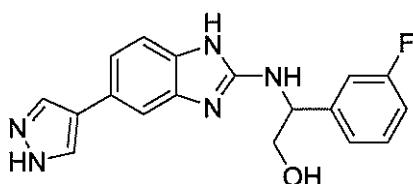
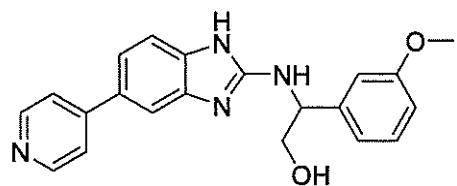
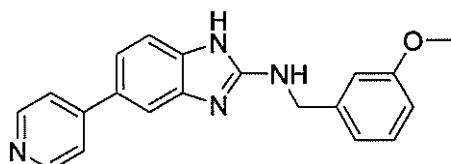
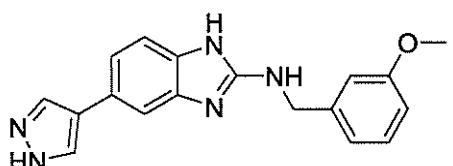
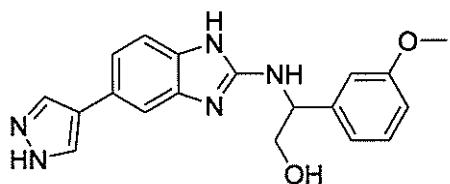
ある特定の態様では、Aは、ピラゾール-4-イルである。他の態様では、Aは、ピリジン-4-イルである。一態様では、本発明は、R<sub>1</sub>~<sub>3</sub>とR<sub>1</sub>~<sub>4</sub>の両方がメチルである、式IIの化合物に関する。

## 【0037】

一部の実施形態では、本発明は、

## 【0038】

## 【化11】



## 【0039】

からなる群から選択される、式Vの化合物に関する。

ある特定の態様において、本発明は、Rhoキナーゼシグナル伝達経路のアップレギュレーションに関連する疾患の処置に使用するための、本明細書において開示される化合物を提供する。

## 【0040】

他の態様では、本発明は、対象の自己免疫障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法に関する。一態様では、自己免疫障害は、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、乾癬、クローン病、アトピー性皮膚炎、湿疹、または移植片対宿主病（GVHD）である。

## 【0041】

一部の実施形態では、本発明は、対象の心血管障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、心血管障害は、高血圧症、アテローム動脈硬化症、再狭窄、心肥大、高眼圧症、脳虚血、脳血管攣縮、または勃起不全である。

## 【0042】

他の実施形態では、本発明は、対象の炎症を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法を提供する。ある特定の態様では、炎症は、喘息、心血管炎症、腎炎症または動脈硬化症である。

## 【0043】

ある特定の実施形態では、本発明は、対象の中枢神経系障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法を提供する。一態様では、中枢神経系障害は、ニューロン変性または脊髄損傷である。別の態様では、中枢神経系障害は、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、または多発性硬化症である。

## 【0044】

10

20

30

40

50

本発明は、対象の動脈血栓性障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法も提供する。一実施形態では、動脈血栓性障害は、血小板凝集、または白血球凝集である。

#### 【0045】

他の態様では、本発明は、対象の線維性障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法に関する。一実施形態では、線維性障害は、肝線維症、肺線維症、または腎線維症である。

#### 【0046】

本発明は、対象の緑内障を処置するまたは眼内圧を調節する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法に関する。一態様では、緑内障は、原発開放隅角緑内障、急性閉塞隅角緑内障、色素性緑内障、先天性緑内障、正常眼圧緑内障、または続発性緑内障である。

10

#### 【0047】

一部の実施形態では、本発明は、対象の新生物疾患を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法に関する。ある特定の態様では、新生物障害は、リンパ腫、癌腫、白血病、肉腫、または芽細胞腫である。他の態様では、新生物障害は、扁平上皮がん、小細胞肺がん(small-cell king cancer)、下垂体がん、食道がん、星細胞腫、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、肺腺癌(adenocarcinoma of the king)、肺扁平上皮癌(squamous carcinoma of the king)、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がん、膵がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞癌、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜もしくは子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌、脳がん、子宮内膜がん、精巣がん、胆管細胞癌、胆嚢癌、胃がん、黒色腫、または頭頸部がんである。

20

#### 【0048】

さらに他の実施形態では、本発明は、対象のメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、高インスリン血症、2型糖尿病、または耐糖能障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法を提供する。

30

#### 【0049】

一実施形態では、本発明は、対象の骨粗鬆症を処置するまたは骨形成を促進する方法であって、本明細書において開示される化合物の治療有効量を前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

#### 【0050】

別の実施形態では、本発明は、血管新生要素を有する眼障害を処置する方法であって、本明細書において開示される化合物および血管新生阻害剤の治療有効量を対象に投与するステップを含む方法に関する。ある特定の態様では、眼障害は、加齢性黄斑変性(AMD)、脈絡膜新血管形成(CNV)、糖尿病黄斑浮腫(DME)、虹彩新血管形成、ぶどう膜炎、血管新生緑内障、または未熟児の網膜炎(ROP)である。

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0051】

本発明の様々な態様を完全に理解してもらうために、以下の説明において、解説を目的として、多数の特定の詳細を示す。しかし、これらの特定の詳細がなくても本発明を実施することができることもあることは、関連技術分野の当業者には理解されるであろう。他の場合は、本発明を曖昧にしないようにするために、公知の構造およびデバイスをより一般的に示す、または論じる。多くの場合、操作の説明は、本発明の様々な形態を、特に操作をソフトウェアにより実行しなければならないとき、実行できるようにするのに十分なものである。本開示発明を適用することができる多くの異なるおよび代替的な構成、デバイスおよび技術があることに留意されたい。本発明の全範囲は、下で説明する例に限定されない。

50

## 【0052】

「置換された」、「置換」または「で置換された」は、そのような置換が、置換原子および置換基の許される価に従うという、および置換により、安定した化合物、例えば、再配列、環化、除去などによるような変換を自発的に受けない安定した化合物が結果として得られるという暗黙の条件を含むことは、理解されるであろう。

## 【0053】

本明細書で使用される場合、用語「置換された」は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことを企図したものである。広い態様では、許容される置換基は、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。実例となる置換基には、例えば、本明細書において下で説明するものが含まれる。

10

## 【0054】

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、別段の定義がない限り、アルカンからの水素原子の除去から得られる直鎖または分岐飽和基を指す。代表的な直鎖アルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、およびn-ヘプチルが挙げられる。代表的な分岐アルキル基としては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、および1,2-ジメチルプロピルが挙げられる。

20

## 【0055】

本明細書で使用される場合、ハロ基は、あらゆるハロゲンを含む。例としては、-F、-Cl、-Br、または-Iが挙げられるが、これらに限定されない。

C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、1～6個の炭素原子からなるあらゆる直鎖または分岐、飽和または不飽和、置換または非置換炭化水素を含む。-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、エチレニル、プロピレニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、アセチレニル、ペンチニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニルおよび3-ヘキシニル基が挙げられるが、これらに限定されない。置換-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基は、任意の適用可能な化学部分構造を含んでいてもよい。上に列挙したいずれかの-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基上に置換されて存在することがある基の例としては、ハロ、-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基)、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基が挙げられるが、これらに限定されない。上でR'を示した基は、-Hであってもよく、いずれの-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであってもよく、または置換が-N(R')<sub>2</sub>であるとき、2つのR'は、それらが結合している窒素もしくは酸素原子と場合により一緒に3員、4員、5員、6員、7員環系を形成してもよい。

30

## 【0056】

アリール基は、あらゆる非置換または置換フェニルまたはナフチル基を含む。いずれかの(aryl)アリール基上に置換されて存在することがある基の例としては、ハロ、-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基が挙げられるが、これらに限定されない。R'を示した基は、-Hであってもよく、またはいずれの-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであってもよい。

40

## 【0057】

C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基は、あらゆる3員、4員、5員、6員または7員置換または非置換非芳香族環状炭素を含む。C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シク

50

ロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプタニル、1,3-シクロヘキサジエニル、-1,4-シクロヘキサジエニル、-1,3-シクロヘプタジエニル、および-1,3,5-シクロヘプタトリエニル基が挙げられるが、これらに限定されない。C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル基上に置換されて存在することがある基の例としては、-ハロ、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基が挙げられるが、これらに限定されない。上でR'を示した基は、-Hまたはあらゆる非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルを含み、その例は上に列挙されている。ハロ基は、あらゆるハロゲンを含む。例としては、-F、-Cl、-Br、または-Iが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0058】

複素環は、場合により置換されているいずれの飽和、不飽和、または、酸素(O)、硫黄(S)もしくは窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子が割り込んでいる芳香族環式部分構造であってもよい。複素環は、単環式の環であってもよく、または多環式の環であってもよい。例えば、好適な置換基には、ハロゲン、ハロゲン化C<sub>1</sub>~6アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>~6アルコキシ、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニジノ、ヒドロキシリ、ニトロ、ニトロソ、尿素、OS(O)<sub>2</sub>R、OS(O)<sub>2</sub>OR、S(O)<sub>2</sub>OR、S(O)<sub>0~2</sub>R、C(O)OR(ここで、Rは、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたは3~10員複素環であってもよい)、OP(O)OR<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>、P(O)OR<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、C(R<sub>1</sub>)NR<sub>2</sub>C(R<sub>1</sub>)NOR<sub>2</sub>(R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたは3員~10員複素環であってもよい)、NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>C(O)OR<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>が挙げられる。これらの基について、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリールもしくは3~10員複素環から選択されるか、またはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それらが結合している原子と一緒にになって、3~10員複素環を形成する。

20

## 【0059】

複素環基に対する可能な置換基には、ハロゲン(Br、Cl、IまたはF)、シアノ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>~4アルキル(例えば、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、イソプロピル)、C<sub>1</sub>~4アルコキシ(例えば、OCH<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、ハロゲン化C<sub>1</sub>~4アルキル(例えば、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>)、ハロゲン化C<sub>1</sub>~4アルコキシ(例えば、OCF<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)、COOH、COO-C<sub>1</sub>~4アルキル、CO-C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルキル-S-(例えば、CH<sub>3</sub>S、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S)、ハロゲン化C<sub>1</sub>~4アルキル-S-(例えば、CF<sub>3</sub>S、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>S)、ベンジルオキシ、およびピラゾリルが含まれる。

30

## 【0060】

複素環の例としては、アゼビニル、アジリジニル、アゼチル、アゼチジニル、ジアゼビニル、ジチアジアジニル、ジオキサゼビニル、ジオキソラニル、ジチアゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、モルホリニル、モルホリノ、オキセニル、オキサジアゾリル、オキシラニル、オキサジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジル、ピリジル、ピラニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラジニル、チアジアジニル、トリアジニル、チアジニル、チオピラニル、フロイソオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、チエノイソチアゾリル、チエノチアゾリル、イミダゾピラゾリル、シクロペンタピラゾリル、ピロロピロリル、チエノチエニル、チアジアゾロピリミジニル、チアゾロチアジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピラジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジチオリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、フロピリミジニル、フロピリジル、ベンゾフ

40

50

ラニル、イソベンゾフラニル、チエノピリミジニル、チエノピリジル (thienopyridyl)、ベンゾチエニル、シクロペンタオキサジニル、シクロペンタフラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、ピリドピリダジニルおよびピリドピリミジニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0061】

本発明は、上記化合物が、呈する可能性がある、あらゆる他の物理化学的または立体化学的形態をさらに包含する。そのような形態には、ジアステレオマー、ラセミ体、単離されたエナンチオマー、水和形態、溶媒和形態、任意の公知のまたはまだ公開されていない結晶または非晶形態（すべての多形結晶形態を含む）が含まれる。非晶形態には区別可能な結晶格子がなく、したがって、構造単位の規則正しい配列がない。多くの医薬化合物が非晶形態を有する。そのような化学的形態を生じさせる方法は、当業者には周知である。

10

## 【0062】

本発明の別の態様は、式I中のR<sub>1</sub>および-QWを有する炭素原子が、「S」立体配置を有することも「R」立体配置を有することもある。すべてのジアステレオマー、ラセミ体、および単離されたエナンチオマーが本発明の範囲内である。

## 【0063】

化合物のラセミ体、個々のエナンチオマー、またはジアステレオマーを、現在公知のまたはまだ開示されていないいずれの方法による特異的に合成また分割によって調製してもよい。例えば、光学的活性酸を使用する塩の形成によりジアステレオマー対を形成によって、化合物をそのエナンチオマー (enantiomers) に分割してもよい。エナンチオマーは分別結晶化され、有機塩基が再生される。別の例では、エナンチオマーをクロマトグラフィーによって分離してもよい。そのようなクロマトグラフィーは、キラルカラムを用いるHPLCなどの、エナンチオマーを分離するに適している現在公知のまたはまだ開示されていないいずれの適切な方法であってもよい。

20

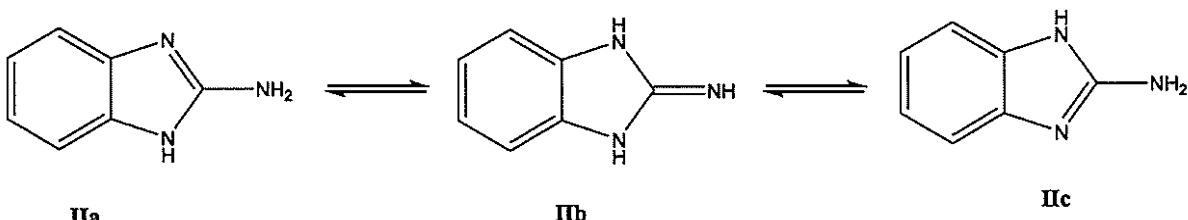
## 【0064】

ベンズアミドおよびピラゾール部分構造ならびにその中間体は、異なる互変異性型で存在することがある。互変異性体には、エネルギーが異なる構造異性体であって、相互変換に対するエネルギー障壁が低い、あらゆる構造異性体が含まれる。一例は、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体）である。この例では、相互変換は、プロトンの移動によって起こる。プロトトロピー互変異性体の例としては、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化が挙げられるが、これらに限定されない。下にグラフィックで図示する別の例では、2-アミノベンゾイミダゾール環の1位、2位および3位窒素原子間のプロトン移動が起こる。結果として、式IIa、IIbおよびIIcは、互いに互変異性型である：

30

## 【0065】

## 【化12】



40

## 【0066】

同様に、式IIIaおよびIIIbは、互いに互変異性型である：

## 【0067】

## 【化13】



## 【0068】

本発明の一部の態様では、化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。薬学的に許容される塩には、有機または無機酸から誘導されるあらゆる塩が含まれる。そのような塩の例としては、これらに限定されるものではないが、次のものが挙げられる：臭化水素酸、塩酸、硝酸、リン酸および硫酸の塩。有機酸付加塩には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタансルホン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、N-グリコリルアルサニル酸、4-ヘキシリレゾルシノール、馬尿酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト工酸、3-ヒドロキシ-2-ナフト工酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ラクトビオン酸、n-ドデシル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸(methyl sulphuric acid)、粘液酸、2-ナフタレンスルホン酸、パモ酸、パントテン酸、ホスファニル酸((4-アミノフェニル)ホスホン酸)、ピクリン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テレフタル酸、p-トルエンスルホン酸、10-ウンデセン酸、または現在公知のもしくはまだ開示されていない任意の他のそのような酸の塩が含まれる。そのような塩を、それらが薬学的に許容されることを条件に、治療に使用することができることは、当業者には理解されるであろう。そのような塩は、当業者に公知の手法で化合物を好適な酸と反応させることによって調製することができる。

10

20

30

40

## 【0069】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、in vitroおよび/またはin vivoでキナーゼ阻害を引き起こす。キナーゼ阻害を判定する方法は当技術分野において周知である。例えば、酵素のキナーゼ活性および試験化合物の阻害能は、基質の酵素特異的リン酸化を測定することによって判定することができる。市販のアッセイおよびキットを利用してもよい。例えば、IMAP(登録商標)アッセイ(Molecular Devices)を使用してキナーゼ阻害を判定することができる。このアッセイ方法は、蛍光標識ペプチド基質の使用を含む。目的のキナーゼによる前記標識ペプチドのリン酸化は、ペプチドの三価金属系ナノ粒子への結合を、そのリン酸基とその三価金属間の特異的な高親和性相互作用によって促進する。ナノ粒子への近接は、蛍光偏光を増大させる結果となる。キナーゼ阻害剤によるキナーゼの阻害は、基質のリン酸化を防止し、それによって蛍光標識基質のナノ粒子への結合を制限する。そのようなアッセイは、複数の化合物のIC<sub>50</sub>の同時決定を可能にするマイクロウェルアッセイ形式に適合しうる。

## 【0070】

本発明の別の態様では、疾患に罹患している患者を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に本発明の化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法を提供する。「治療有効量」という句は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物、材料、または化合物を含む組成物の量であって、動物の細胞の少なくとも部分集団において、任意の医学的処置に適用可能な妥当な損益比、例えば、任意の医学的処置に適用可能な妥当な副作用で、何らかの所望の治療効果を生じさせるのに有効である量を意味する。

## 【0071】

本発明の化合物は、心血管疾患および非心血管疾患、例えば、高血圧症、肺高血圧症、アテローム動脈硬化症、再狭窄、冠動脈心疾患、心肥大、高眼圧症、網膜症、虚血性疾患、脳虚血、脳血管攣縮、陰茎勃起不全、末梢循環障害、末梢動脈閉塞性疾患、線内障、(

50

例えば、眼内圧の調節)、肺線維症、肝線維症、腎線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群、中枢神経系障害、例えばニューロン変性および脊髄損傷、に罹患している患者の処置に有用である。さらに、本発明の化合物は、動脈血栓性障害、例えば血小板凝集および白血球凝集、ならびに骨吸収を処置するために使用することができる。

#### 【0072】

本発明のある実施形態では、化合物は、脳海綿状血管腫(CCM)を処置するために使用される。CCMは、漏出性の拡張した毛細血管のクラスターからなる血管の病変であり、てんかん発作および脳卒中を含む中枢神経系(CNS)障害に関連する。血管の完全性の喪失は、RhoAの活性化およびROCKの活性化を伴うと考えられ、そのような活性化の結果、細胞骨格安定性が変化し、血管透過性が増加することになる。本発明の化合物は、ROCK活性化を阻害し、血管内皮機能を回復させる。

10

#### 【0073】

本発明の化合物は、緑内障を処置するために使用することもできる。処置することができるいくつかのタイプの緑内障があり、それらには、限定ではないが、以下のタイプが含まれる。2つの最も一般的な、原発開放隅角緑内障および急性閉塞隅角緑内障は、高い眼圧を特徴とする。色素性緑内障および先天性緑内障もまた、房水流出量減少および高い眼内圧(IOP)を特徴とする。正常眼圧緑内障は、別のメカニズム、特に、視神経への乏しい血流に起因すると考えられる。続発性緑内障は、損傷、感染症、炎症、腫瘍または白内障の結果として生じることがあり、ステロイドの長期使用、全身性高血圧、糖尿病網膜症、および網膜中心静脈閉塞症にも関連する。

20

#### 【0074】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、喘息、心血管炎症、腎炎症、アテローム動脈硬化症および動脈硬化症を含むがこれらに限定されない、炎症を処置するために使用される。

#### 【0075】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、腫瘍細胞増殖および転移ならびに血管新生を阻害するため新生物疾患の処置に有用である。新生物疾患は、異常なまたは無制御の細胞分裂によって引き起こされるあらゆる悪性増殖または腫瘍を含み、リンパ系または血流によって身体の他の部分に広がることもある。新生物疾患には、限定ではないが、リンパ腫(通常は悪性であるリンパ組織の新生物)、癌腫(上皮組織に由来するあらゆる悪性腫瘍)、白血病(白血球の異常増殖を特徴とする、血液形成組織の悪性新生物)、肉腫(結合組織(骨または筋肉など)から生じる通常は悪性の腫瘍)、および芽細胞腫(前駆細胞の悪性腫瘍)が含まれる。非限定期的な例としては、扁平上皮がん、小細胞肺がん、下垂体がん、食道がん、星細胞腫、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん(non-small cell lung cancer)、肺腺癌、肺扁平上皮癌(squamous carcinoma of the lung)、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がん、膵がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞癌、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜もしくは子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌、脳がん、子宮内膜がん、精巣がん、胆管細胞癌、胆囊癌、胃がん、黒色腫、および様々なタイプの頭頸部が挙げられる。

30

#### 【0076】

本発明の一態様によれば、本発明の化合物は、体重減少もたらすために、および/または体重増加を制限するために使用される。好ましい実施形態では、化合物は、ROCK2選択的である。ROCK-2阻害剤は、正常対象では体重減少を促進し、肥満になりやすい対象では体重増加を制限する。

40

#### 【0077】

本発明のある実施形態では、本発明の化合物は、インスリン抵抗性を低下させるもしくは防止するために、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。したがって、一実施形態では、本発明の化合物は、インスリン依存性グルコース取り込みを促進する

50

または回復させるために使用される。本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、耐糖能を促進するまたは回復させるために使用される。本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、メタボリックシンドロームを処置するために使用される。別の実施形態では、本発明の化合物は、高インスリン血症を低減させるまたは予防するために使用される。本発明のある実施形態では、本発明の化合物は、糖尿病（特に2型糖尿病）を処置するために使用される。本発明の化合物は、インスリンによって媒介される血管平滑筋細胞（VSMC）弛緩を促進するまたは回復させるために使用されることもある。

#### 【0078】

本発明は、血管新生要素を伴う疾患および障害を処置するための方法および化合物を提供する。本発明によれば、ある特定の実施形態では、そのような疾患および障害は、rh<sub>0</sub>キナーゼ阻害剤の有効量を対象に投与することによって処置される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ROCK2選択的阻害剤である。本発明によれば、ROCK2を阻害するrh<sub>0</sub>キナーゼであって、ROCK2選択的でありうるrh<sub>0</sub>キナーゼの有効量と、血管新生阻害剤の有効量とを投与することによって、そのような疾患および障害を処置することもできる。本発明によれば、血管新生要素を有する眼疾患および障害がこの要領で処置される。一実施形態では、本発明は、「ドライ」型および「ウェット」型で起こる加齢性黄斑変性（AMD）を処置する方法を提供する。「ウェット」型のAMDは、異常血管成長（新血管形成）による視力喪失の原因となる。これらの網膜血管からの出血、漏出および瘢痕化に起因して、最終的には光受容器に対する不可逆的傷害が生じる。ドライ型は、網膜色素上皮層の萎縮の結果として生じ、眼中心部の光受容器（杆体および錐体）の喪失による視力喪失の原因となる。別の実施形態では、本発明は、脈絡膜新血管形成（CNV）を処置する方法を提供する。脈絡膜新血管形成は、脈絡膜において新たな血管が成長し、ブルッフ膜を通じて網膜下腔に侵入するプロセスであり、他にも原因はあるが、加齢性黄斑変性、近視および眼球損傷の症状である。別の実施形態では、本発明は、糖尿病黄斑浮腫（DME）を処置する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）または網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に続発する黄斑浮腫を処置する方法を提供する。他の実施形態では、処置されることになる疾患は、限定ではないが、網膜新血管形成（感染性および非感染性）、角膜新血管形成（感染性および非感染性）、虹彩新血管形成、ぶどう膜炎、血管新生緑内障、および未熟児の網膜炎（ROP）を含む。処置の方法は、角膜移植後の角膜新血管形成の回避、または線維柱帯切除術の創傷治癒過程の調節などの、予防的方法であることもある。これらの疾患および障害は、血管新生要素を有すると特徴づけることができる。本発明によれば、そのような障害は、本発明の化合物および血管新生阻害剤を投与することによって処置される。

#### 【0079】

したがって、1つのそのような実施形態では、疾患または障害はAMDであり、AMDの処置を必要とする対象に、AMDを処置するための本発明の化合物の量が投与される。別の実施形態では、本発明の化合物および血管新生阻害剤が、AMDを処置するのに有効な量で、対象に投与される。そのような実施形態では、ROCK2選択的阻害剤が好ましいことがある。一部の実施形態では、血管新生阻害剤は、VEGFR2アンタゴニストである。ある特定のそのような実施形態では、VEGFR2アンタゴニストは、VEGFと結合する。他のそのような実施形態では、VEGFR2アンタゴニストは、VEGFR2と結合する。そのようなVEGFR2結合阻害剤には、VEGFR2の細胞外ドメインと結合する薬剤（これらに限定されるものではないが、抗体およびそれらのVEGFR2結合断片を含む）、およびVEGFR2の細胞内ドメインと相互作用し、VEGFR2依存性シグナル伝達の活性化を阻止する薬剤が含まれる。VEGFR2アンタゴニストには、他の細胞成分と相互作用してVEGFR2依存性シグナル伝達を遮断する薬剤がさらに含まれる。本発明の他の実施形態では、上で述べたような、血管新生要素を有する他の眼疾患および障害が、同様に処置される。

#### 【0080】

本発明によれば、本発明の化合物および血管新生阻害剤は、過剰な血管新生を特徴とす

10

20

30

40

50

る病的状態の処置または予防に有効な量 (amounts effective amount to treat or preventing a pathologic condition) で対象に投与される。例えば血管新生および / または炎症を伴う、そのような状態には、アテローム動脈硬化症、関節リウマチ (RA) 、血管腫、血管線維腫、および乾癬が含まれる。血管新生疾患の他の非限定的な例は、未熟児網膜症 (水晶体後線維形成性) 、角膜移植片拒絶、屈折矯正手術の合併症に関連する角膜新血管形成、コンタクトレンズ合併症に関連する角膜新血管形成、翼状片および再発性翼状片に関連する角膜新血管形成、角膜潰瘍疾患、ならびに非特異的眼表面疾患、インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、自己免疫性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、急性胰炎、同種移植片拒絶 (allograph rejection) 、アレルギー性炎症、接触皮膚炎および遅延型過敏反応、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、骨粗鬆症、変形性関節症、ニューロンの炎症により誘導される認知障害、オスラー (Osier) - ウェーバー症候群、再狭窄、ならびに真菌、寄生虫およびウイルス感染症 (サイトメガロウイルス感染症を含む) である。

10

#### 【0081】

本発明は、本開示化合物を成分として含む医薬組成物をさらに包含する。そのような医薬組成物は、多数の因子に応じて必要ないずれの物理的形態をとってもよく、そのような因子には、所望の投与方法、ならびに本開示化合物または該化合物の薬学的に許容される塩がとる物理化学的および立体化学的形態が含まれる。そのような物理的形態は、固体、液体、気体、ゾル、ゲル、エアロゾル、または現在公知のもしくはまだ開示されていない任意の他の物理的形態を含む。本開示化合物を含む医薬組成物の概念は、他のいかなる添加剤も伴わない、本開示化合物またはその薬学的に許容される塩も包含する。本発明の物理的形態は、投与経路に影響を与えることがあり、化合物の物理的形態と処置すべき障害の両方を考慮に入れて投与経路を選ぶことは当業者には公知であるであろう。本開示化合物を含む医薬組成物は、製薬技術分野において周知の方法論を使用して調製することができる。本開示化合物を含む医薬組成物は、本開示化合物とは異なる化学式の第二の有効化合物を含むこともある。この第二の有効化合物は、本開示化合物の分子標的と同じもしくは同様の分子標的を有することができ、または 1 つもしく複数の生化学的経路に関して本開示化合物の分子標的の上流もしくは下流で作用することができる。

20

#### 【0082】

本開示化合物を含む医薬組成物は、投薬単位の物理的形態を変更することができる材料を含む。1つの非限定的な例では、組成物は、化合物を保持するコーティングを形成する材料を含む。そのようなコーティングに使用することができる材料としては、例えば、糖、セラック、ゼラチン、または任意の他の不活性コーティング剤が挙げられる。

30

#### 【0083】

本開示化合物を含む医薬組成物をガスまたはエアゾールとして調製することができる。エアゾールは、コロイドおよび加圧パッケージを含む様々な系を包含する。この形態の組成物の送達は、液化ガスもしくは他の圧縮ガスの使用による、または好適なポンプシステムによる、本開示化合物を含む医薬組成物の推進を含みうる。エアロゾルを単相、二相または三相系で送達することができる。

40

#### 【0084】

本発明の一部の態様では、本開示化合物を含む医薬組成物は、溶媒和物の形態である。そのような溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒への本開示化合物の溶解によって生成される。薬学的に許容される溶媒は、複数の溶媒の任意の混合物を含む。そのような溶媒は、ピリジン、クロロホルム、プロパン - 1 - オール、オレイン酸エチル、乳酸エチル、エチレンオキシド、水、エタノール、およびその溶媒の使用に起因する重篤な合併症なく患者の苦痛を処置するのに十分な量の本開示化合物を送達する任意の他の溶媒を含みうる。

#### 【0085】

本開示化合物を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体も含むことがある。担体は、本開示化合物とともに投与することができる物質であって、その本来の目的が本開示化

50

合物の投与または他の送達を助長する、支援するまたは助けることである、あらゆる物質を含む。担体は、本開示化合物と併用してその投与に役立つことができる、あらゆる液体、固体、半固体、ゲル、エアゾールまたは他の何かを含む。例としては、希釈剤、アジュバント、賦形剤、水、油（石油、動物油、植物油または合成油を含む）が挙げられる。そのような担体としては、微子状物質、例えば錠剤または粉末、液体、例えば経口シロップまたは注射液、および吸入用エアゾールが挙げられる。さらなる例としては、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、および尿素が挙げられる。そのような担体としては、結合剤、例えば、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロースもしくはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプン、ラクトースもしくはデキストリン；崩壊剤、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲルおよびコーンスター；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテックス；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリン；着香剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ着香料；または着色剤をさらに挙げることができる。担体のさらなる例としては、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、油、またはカプセルに配合することができる任意の他の類似の液体担体が挙げられる。担体のなおさらなる例としては、滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩溶液、生理食塩水、リングル液、等張塩化ナトリウム；固定油、例えば、合成モノまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、シクロデキストリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩；および等張性を調整する薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストリン；増粘剤；滑沢剤；ならびに着色剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0086】

本開示化合物を含む医薬組成物は、該組成物の物理化学的形態、および投与のタイプに応じて、多数の剤形のいずれをとってもよい。そのような形態には、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体を含むカプセル、粉末、徐放性製剤、指向性放出（directed release）製剤、凍結乾燥物、坐剤、エマルジョン、エアゾール、スプレー、顆粒、粉末、シロップ、エリキシル、または現在公知のもしくはまだ開示されていない任意の他の剤形が含まれる。好適な医薬担体のさらなる例は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、E.W.Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

#### 【0087】

投与方法は、経口投与および非経口投与を含むが、これらに限定されない。非経口投与には、皮内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、静脈内投与、皮下投与、鼻腔内投与、硬膜外投与、舌下投与、鼻腔内投与、脳内投与、脳室内投与、くも膜下腔内投与、腔内投与、経皮投与、直腸投与、吸入による投与、または耳、鼻、眼もしくは皮膚への局所投与が含まれるが、これらに限定されない。他の投与方法には、上皮または皮膚粘膜内層、例えば、口腔粘膜、直腸および腸管粘膜を通した吸収による、注入またはボーラス注射を含む注入法が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与用の組成物を、ガラス製、プラスチック製または他の材料製のアンプル、使い捨て注射器または複数回投与用バイアルに封入してもよい。

#### 【0088】

投与は、全身的であってもよく、または局所的であってもよい。局所投与は、処置を必要とする領域への本開示化合物の投与である。例としては、外科手術中の局所注入；局所注射による、カテーテルによる、座剤によるまたはインプラントによる局所適用が挙げられる。投与は、脳室内およびくも膜下腔内注射を含む、任意の好適な経路によるがん、腫瘍もしくは前がん組織の部位（もしくは既往部位）でのまたは中枢神経系への直接注射によってもよい。脳室内注射を、脳室内カテーテル、例えば、オンマヤリザーバーなどのリ

ザーバに取り付けた脳室内カテーテルによって助長してもよい。肺投与は、当技術分野において公知の多数の方法のいずれによって果してもよい。例としては、吸入器もしくはネプライザーの使用、エアゾール化剤を用いる製剤化、またはフルオロカーボンもしくは合成肺サーファクタントでの灌流によるものが挙げられる。本開示化合物を、リポソームまたは他の任意の天然もしくは合成小胞などの、小胞に関連して送達してもよい。

#### 【0089】

注射により投与することができるよう薬剤化される医薬組成物は、本開示化合物を水に溶解して溶液を形成することによって調製することができる。加えて、均質な溶液または懸濁液の形成を助長するために界面活性剤を添加してもよい。界面活性剤には、本開示化合物と非共有結合的に相互作用して本化合物の溶解または均質な懸濁を助長することができる、あらゆる複合体が含まれる。

10

#### 【0090】

本開示化合物を含む医薬組成物を、局所または経皮投与を助長する形態で調製してもよい。そのような調製物は、溶液、エマルジョン、軟膏、ゲル基剤、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイスの形態でありうる。そのような組成物に使用される基剤の例としては、ワセリン (opetrolatum)、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉛油、希釈剤、例えば水およびアルコール、ならびに乳化剤および安定剤、増粘剤、または現在公知のもしくはまだ開示されていない任意の他の好適な基剤が挙げられる。

#### 【0091】

本発明の異なる態様を代表する実施例が次に続く。このような実施例を、本開示の範囲を限定するものとみなすべきではない。本発明の範囲内の代替機構経路および類似の構造は、当業者には明らかであるであろう。

20

#### 【0092】

実施例における要素および行為は、単純化に配慮して本発明を例証することを目的としたものであり、そのような要素および行為を、必ずしもいずれか特定の順序または実施形態に従って行う必要はない。

#### 【実施例1】

#### 【0093】

#### キナーゼ阻害剤の合成

本発明の種々の態様は、下に概要を示す一般合成手順によって調製することができる。妥当かつ適切な出発物質、合成中間体および試薬の選択により本発明の他の態様を調製する方法は、当業者には明らかであるであろう。

30

#### 【0094】

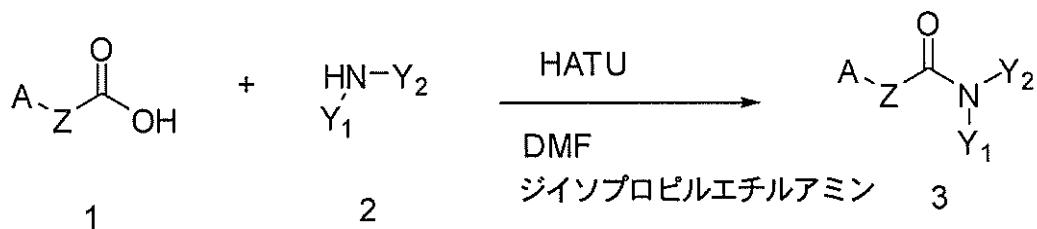
式Iの化合物は、スキーム1に従って調製することができる。DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) 中での、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate) (HATU) によって媒介されるカルボン酸1とアミン2のアミドカップリング反応は、構造3を生成する。同じ条件下で、アミン4は5と反応して6を生成する。

40

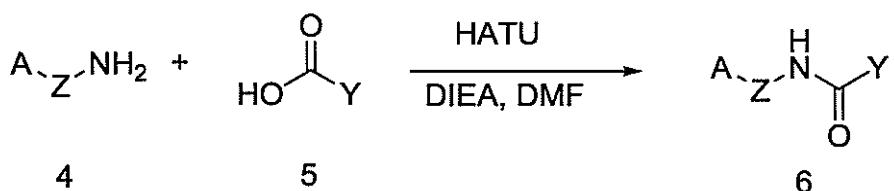
#### 【0095】

## 【化14】

スキーム1



10



20

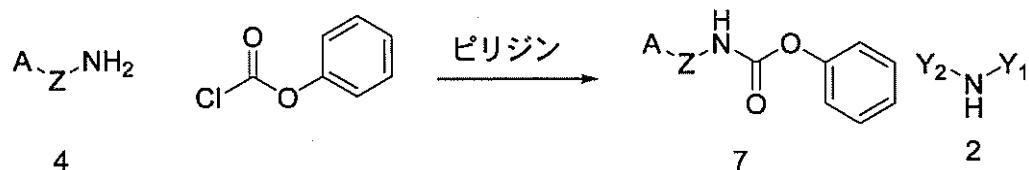
## 【0096】

式Iの別の化合物は、スキーム2に従って調製することができる。アミン4とクロロギ酸フェニルのカップリングにより構造7が生じ、それをアミン2で処理して尿素9を得る。

## 【0097】

## 【化15】

スキーム2



30



40

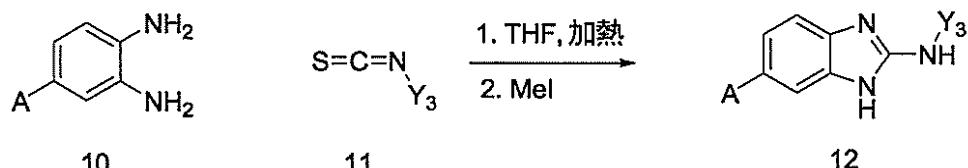
## 【0098】

式Vの化合物は、スキーム3に従って調製することができる。アニリンジアミン10およびイソチオシアナート11をTHF中で加熱し、得られたチオ尿素をヨードメタンで環化することによりアミノイミダゾール12が生じる。

## 【0099】

## 【化16】

スキーム3



50

## 【実施例2】

## 【 0 1 0 0 】

## キナーゼ阻害剤化合物

本発明の説明に役立つ非限定的な実施例は、表1に示すものを含む。

## 【 0 1 0 1 】

## 【 表 1 - 1 】

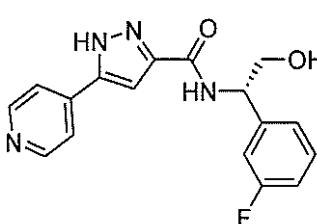
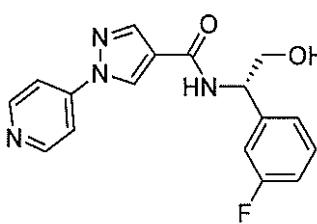
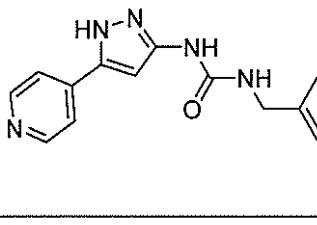
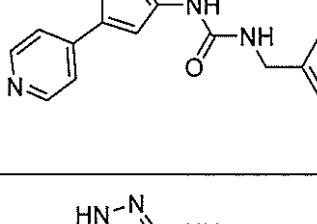
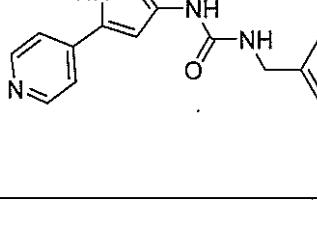
表1.キナーゼ阻害剤化合物の非限定的な例。明記されていない限り、キラル中心を有する実施例化合物は、対応するRエナンチオマーと対応するSエナンチオマーのラセミ混合物を表し、すべてのラセミ体および単離されたエナンチオマーが本発明の範囲内である。

10

20

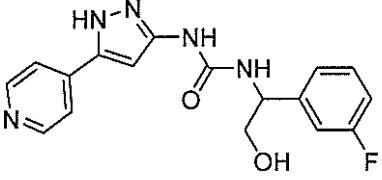
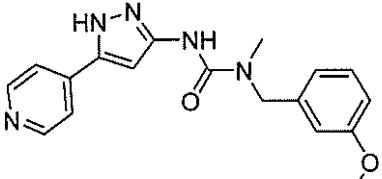
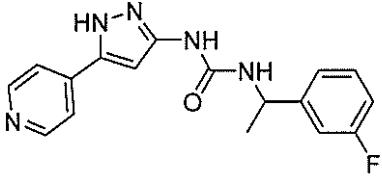
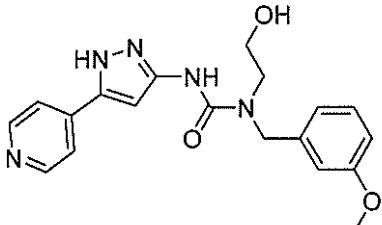
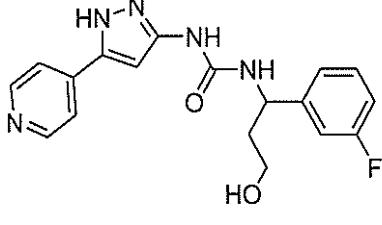
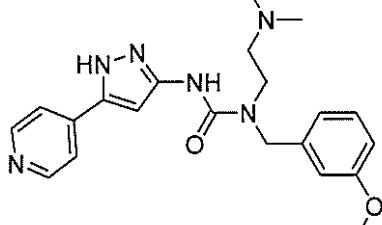
30

40

ID	構造	M+1
1		327
2		327
3		310
4		312
5		324

## 【 0 1 0 2 】

【表 1 - 2】

6		342	
7		338	10
8		326	
9		368	20
10		356	30
11		395	40

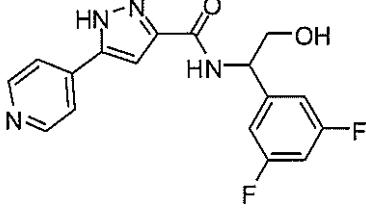
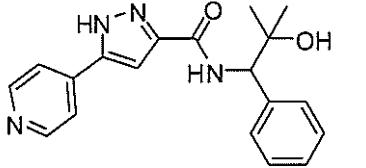
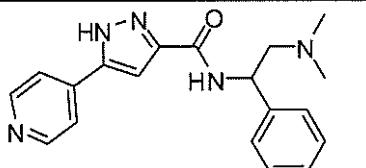
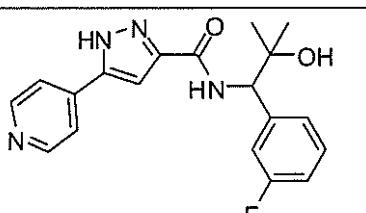
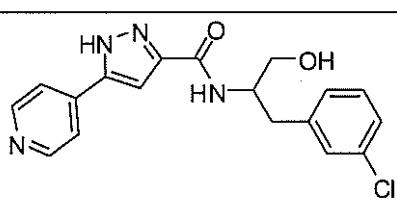
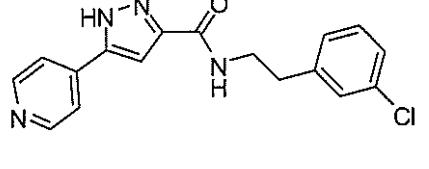
【0 1 0 3】

【表 1 - 3】

12		338	
13		309	10
14		327	20
15		327	
16		343	30

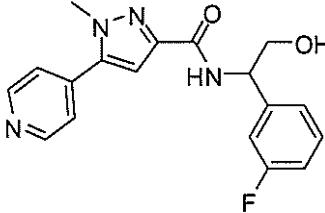
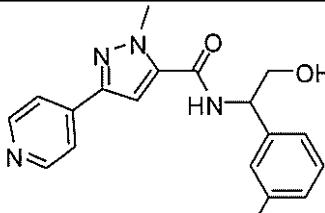
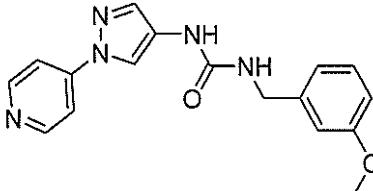
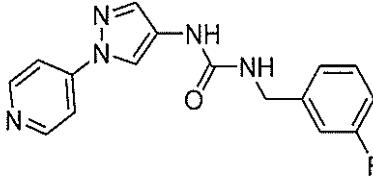
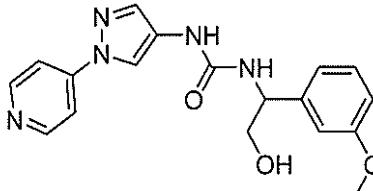
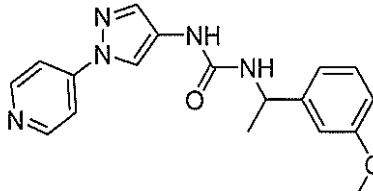
【0 1 0 4】

【表1-4】

17		345	
18		337	10
19		336	20
20		355	
21		357	30
22		327	40

【0105】

【表 1 - 5】

23		341	10
24		341	
25		324	20
26		312	
27		354	30
28		338	40

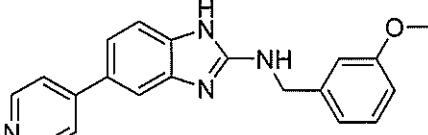
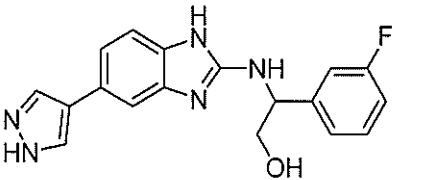
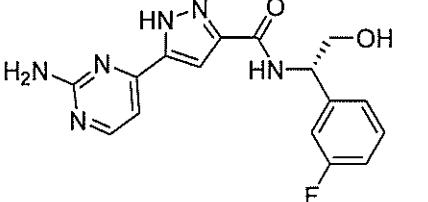
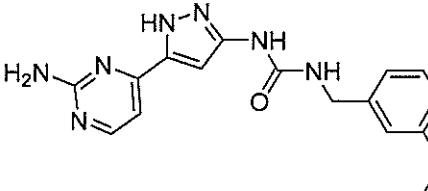
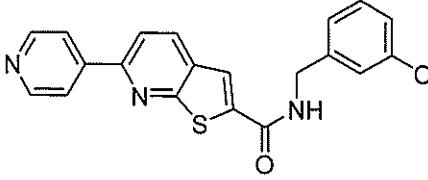
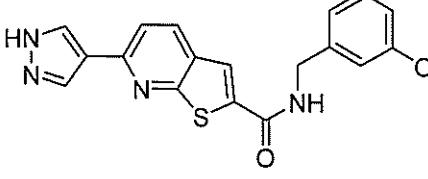
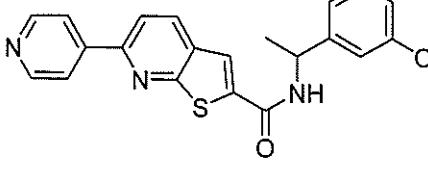
【0 1 0 6】

【表 1 - 6】

29		368	
30		324	10
31		338	20
32		320	
33		350	30
34		361	40

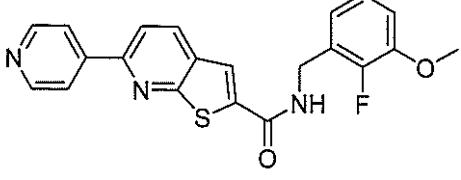
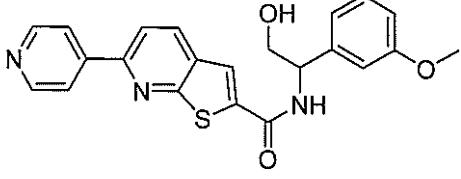
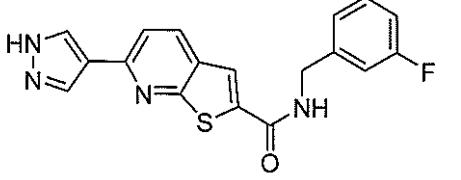
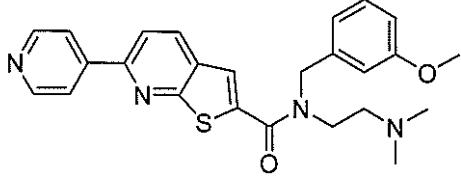
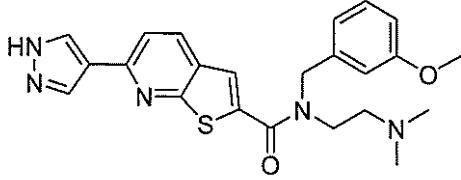
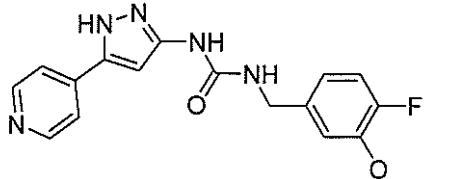
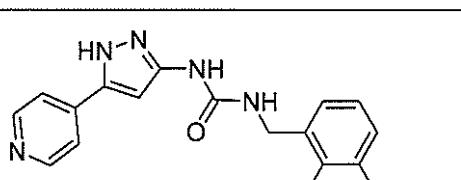
【0 1 0 7】

【表 1 - 7】

35		331	
36		338	10
37		343	
38		340	20
39		376	30
40		365	
41		390	40

【0 1 0 8】

【表 1 - 8】

42		394	
43		406	10
44		353	
45		447	20
46		436	30
47		342	
48		342	40

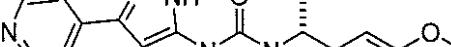
【0 1 0 9】

【表 1 - 9】

49		342	10
50		342	
51		368	20
52		338	
53		352	30
54		354	
55		354	40

【0 1 1 0】

【表 1 - 1 0】

56		352
57		352

【寒施例3】

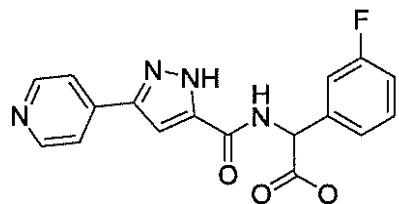
[ 0 1 1 1 ]

化合物 1~4 の合成

工程 1

[ 0 1 1 2 ]

【化 1 7】



メチル2-(3-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)  
アセテート

【 0 1 1 3 】

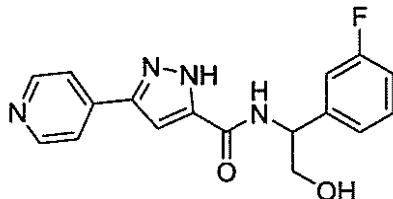
D M F 中の 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 9 5 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) と 2 - アミノ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) 酢酸メチル H C I 塩 ( 1 4 3 m g 、 0 . 6 5 m m o l ) とジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 6 m L 、 1 . 5 m m o l ) の混合物に、 H A T U ( 2 4 8 m g 、 0 . 6 5 m m o l ) を添加した。反応を室温で 3 時間攪拌し、水で失活させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、 B I O T A G E ( 登録商標 ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) アセテート ( 1 2 6 m g ) を得た。

【 0 1 1 4 】

工程 2

【 0 1 1 5 】

【化 1 8】



化合物14

【 0 1 1 6 】

MeOH中のメチル-2-(3-フルオロフェニル)-2-(3-(ピリジン-4-イル

10

) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) アセテート (62 mg、0.17 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (13 mg、0.34 mmol) を添加した。反応を一晩攪拌し、NaOH (1 N) で失活させ、濃縮した。残留物を C - 18 BIO TAG E (登録商標) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 14 (29 mg)を得た。

## 【実施例 4】

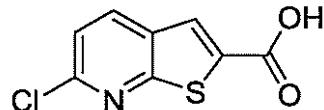
## 【0117】

化合物 39 の合成

工程 1

## 【0118】

## 【化19】

6-クロロチエノ[2,3-*b*]ピリジン-2-カルボン酸

## 【0119】

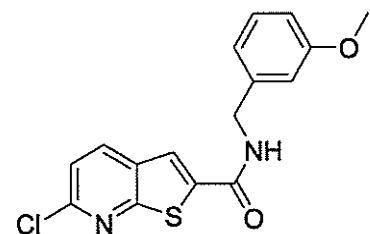
エーテル中の 2 - ブロモ - 6 - クロロチエノ [2,3 - b] ピリジン (100 mg、0.40 mmol) の懸濁液に、-40 ℃ で n - プチルリチウム (0.29 mL、2.5 M、0.72 mmol) を滴下した。反応を 0.5 時間攪拌し、過剰なドライアイスで失活させ、水と酢酸エチルで分配した。有機層を乾燥させ、濃縮し、C - 18 BIO TAG E (登録商標) カラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - クロロチエノ [2,3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸 (36 mg) を得た。

## 【0120】

工程 2

## 【0121】

## 【化20】

6-クロロ-N-(3-メトキシベンジル)チエノ[2,3-*b*]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0122】

実施例 3 の工程 2 の合成方法に従うことにより、6 - クロロチエノ [2,3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸から 6 - クロロ - N - (3 - メトキシベンジル) チエノ [2,3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミドを調製した。

## 【0123】

工程 3

## 【0124】

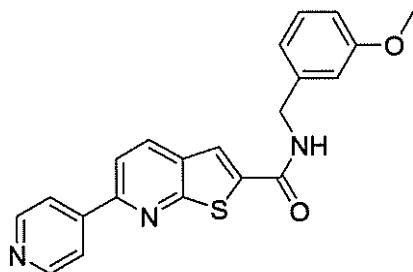
10

20

30

40

## 【化21】



化合物39

10

## 【0125】

1,4-ジオキサン中の6-クロロ-N-(3-メトキシベンジル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(25mg、0.075mmol)とピリジン-4-ボロン酸(30mg、0.22mmol)と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(5mg、5%)と炭酸セシウム(95mg、0.3mmol)の混合物を100に加熱し、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。その混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、BIOTAGE(登録商標)C-18カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物39(12mg)を得た。

## 【実施例5】

20

## 【0126】

## ROCK1およびROCK2キナーゼ阻害アッセイ

以下のアッセイプロトコールは、ペプチド基質(FAM-KKLRRTLSVA-OH(この式中のFAMはカルボキシフルオレセインである))のリン酸化を測定するためのものである。ペプチドは、キャピラリー電気泳動により純度>98%である。ペプチドをタンパク質キナーゼROCK1またはROCK2によってリン酸化する。ROCK1またはROCK2酵素と基質と補因子(ATPおよびMg<sup>2+</sup>)をマイクロタイプレートのウェルの中で併せ、3時間、25でインキュベートする。インキュベーション終了時にEDTA含有緩衝液の添加により反応を失活させる。Caliper Life Sciences(Hopkinton、Massachusetts)からのマイクロ流体ベースLABCHIP(登録商標)3000 Drug Discovery Systemを使用して、基質および生成物を電気泳動により分離し、定量する。

30

## 【0127】

40

アッセイ混合物の成分は、以下の通りである：

100mM HEPES、pH 7.5

0.1% BSA

0.01% Triton X-100

1mM DTT

10mM MgCl<sub>2</sub>

10μM オルトバナジン酸ナトリウム

10μM ベータ-グリセロリン酸塩

5μM ATP(ROCK1用)または7μM ATP(ROCK2用)

1%DMSO(化合物から)

1.25μM FAM-KKLRRTLSVA-OH

3nM ROCK1または2.5nM ROCK2酵素

LABCHIP(登録商標)3000キャピラリー電気泳動装置を使用して各試料中に存在する基質および生成物ペプチドを電気泳動により分離する。基質および生成物ペプチドを分離すると、2つの蛍光ピークが観察される。基質ピークと生成物ピークの相対蛍光強度の変化は、酵素活性を表す、測定されるパラメータである。HTS Well Analyzerソフトウェア(Caliper Life Sciences, Hopki

50

nton、Massachusetts)を使用してキャピラリー電気泳動図(capillary electrophoregramms)(RDA取得ファイル)を分析する。各試料のキナーゼ活性を生成物の和に対する比(PSR):P/(S+P)(式中、Pは、生成物ペプチドのピーク高さであり、Sは、基質ペプチドのピーク高さである)として決定する。各化合物について、様々な濃度(3倍ずつ希釈度の間隔を空けて12の化合物濃度)で酵素活性を測定する。陰性対象試料(阻害剤の非存在下での0%阻害)および陽性対照試料(20mM EDTAの存在下での100%阻害)を4反復で集め、それらを使用して各濃度の各化合物についての%阻害値を算出する。阻害パーセント(Pinh)は、次の方程式を使用して決定した:

$$Pinh = (PSR0\% - PSR_{inh}) / (PSR0\% - PSR100\%) \times 100$$

式中、PSR<sub>inh</sub>は、阻害剤の存在下での生成物と和の比であり、PSR0%は、阻害剤の非存在下での生成物と和の平均比であり、PSR100%は、100%阻害対照試料における生成物と和の平均比である。阻害剤のIC<sub>50</sub>値は、XLfit4ソフトウェア(XBDS)を使用する4変数シグモイド用量反応モデルによる阻害曲線(Pinh対阻害剤濃度)のフィッティングによって決定する。

#### 【0128】

このアッセイを使用して、表1で確認される例示的な化合物の各々についての活性を試験することができる。これらの化合物の各々がタンパク質キナーゼROCK1および/またはROCK2の阻害を示すと予想される。

#### 【実施例6】

#### 【0129】

#### 細胞生存率アッセイ

様々な濃度の上に列挙した化合物の存在下の異なる時点での細胞生存率を使用して、化合物の細胞傷害性および細胞増殖に対する効果を評価した。K562またはMV411細胞株における本発明の化合物についてのIC<sub>50</sub>(またはパーセント活性)データを表2に要約する。

#### 【0130】

細胞生存率アッセイ - 細胞生存率をPromega(Madison, WI)からのCELLTITER-Glo(登録商標)細胞生存率アッセイによって測定した。CELLTITER-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assayは、代謝活性細胞の存在を示す、存在するATPの定量に基づいて培養中の生細胞の数を決定するホモジニアス法である。処置後、CELLTITER-Glo(登録商標)を処置ウェルに添加し、37℃でインキュベートする。Molecular Devices Spectramaxマイクロプレートリーダーを使用して発光値を測定した。

#### 【0131】

#### 実験計画

単剤研究 - 細胞を集密度70%に増殖させ、トリプシン処理し、計数し、96ウェル平底プレートに細胞 $2.5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ 個/ウェルの最終濃度で播種した(0日目)。細胞を増殖培地内で24時間インキュベートしておいた。試験薬剤または基準薬剤での処置は、1日目に開始して72時間継続した。72時間の時点で、処置剤含有培地を除去した。上記のCELLTITER-Glo(登録商標)細胞生存率アッセイにより生細胞数を定量した。これらの研究からの結果を使用して、各化合物についてのIC<sub>50</sub>値(対照の細胞増殖を50パーセント阻害する薬物の濃度)を算出した。

#### 【0132】

データ収集 - 単剤および合剤研究のために、各実験からデータを収集し、次の計算式を使用して%細胞増殖として表した:

$$\% \text{細胞増殖} = (f_{\text{試験}} / f_{\text{ビヒクル}}) \times 100$$

式中、f<sub>試験</sub>は、被験試料の発光であり、f<sub>ビヒクル</sub>は、薬物を溶解したビヒクルの発光

10

20

30

40

50

である。Prism 6 ソフトウェア (Graph Pad) を使用し、次の方程式を使用して、用量反応グラフおよび IC<sub>50</sub> 値を生成した：

$$Y = (\text{上限値} - \text{下限値}) / (1 + 10^{(\log IC_{50} - X)} - \text{ Hill 勾配})$$

式中、X は濃度の対数であり、Y は反応である。Y は、下限値で出発し、シグモイド形で上限値に達する。

#### 【実施例 7】

#### 【0133】

ROCK1 および ROCK2 キナーゼ阻害ならびに細胞生存率アッセイ結果

実施例 5 および 6 で概要を示したプロトコールに従って、表 1 からの化合物を用いて ROCK1 および ROCK2 キナーゼ阻害ならびにがん細胞生存率を試験した。表 2 に示すように、化合物は、ROCK1 および ROCK2 キナーゼならびにがん細胞増殖の阻害を明示した。

#### 【0134】

実験によって、F1t3 遺伝子の変異を有するがん細胞の増殖の阻害に対する化合物の選択性も評価した。MV411 細胞株は、F1t3 遺伝子の遺伝子内縦列重複 (ITD) がある F1t3 変異型アレルを発現する。Quentmeierら、「FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines」、Leukemia 17(1)、2003、120~124 を参照されたい。K562 は、FLT3 タンパク質を発現しない慢性骨髓性白血病細胞株である。Grafone ら、「Monitoring of FLT3 Phosphorylation Status and Its Response to Drugs By Flow Cytometry in AML Blast Cells」、Hematol Oncol. 26(3)、2008、159~166 を参照されたい。ITD - FLT3<sup>+</sup> 急性骨髓性白血病 (AML) を有する患者は、極度の予後不良を経験する。驚くべきことに、化合物の多くが、K562 細胞より MV411 細胞でのほうが大きい効力を明示した。これは、これらの化合物を使用して ITD - FLT3<sup>+</sup> AML を有效地に処置することができるであろうことを示唆する。

#### 【0135】

10

20

## 【表2】

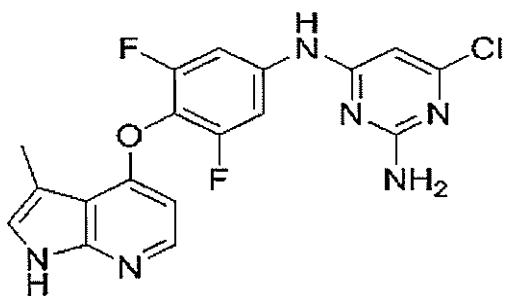
表2. ROCK1 および ROCK2 キナーゼ阻害ならびに細胞生存率

化合物 ID	ROCK1 IC <sub>50</sub> (nM)	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)	K562*	MV411*	FLT3-ITD <sup>+</sup> 選択性 (K562/MV411)
1	207	98	>100	67.6	>1
3			>100	43.7	>2
5	73	16.1	43.6	102	4
7	102	22.9	89.1	7.6	12
9	237	39.1	972	39.8	2
11	63.6	22.1	>100	14.5	>7
25	130	28.7	85	34	3
40	65.1	17.4	>100	7.1	>14
47			17.8	7.8	2
48	6400	1870			
49			17.8	7.8	2
50	1010	239	>100	7.8	>13
51			>100	17.0	>6
52	34	8.7	>100	11.2	>9
53			64.6	93.3	1
54			>100	12.6	>8
化合物 A**	3.3	2.8	0.8	0.7	1

\* MV411 は、ITD-FLT3<sup>+</sup>であり、K562 は、ITD-FLT3 を発現しない。Onishi ら、「Internal Tandem Duplication Mutations in FLT3 Gene Augment Chemotaxis to Cxcl12 Protein by Blocking the Down-regulation of the Rho-associated Kinase via the Cxcl12/Cxcr4 Signaling Axis」、J.Biol.Chem.289(45)、2014、31053～31065 に報告されているように、ITD-FLT3<sup>+</sup>AML の処置のために Rho 関連キナーゼを操作してもよい。

\*\* 化合物 A は下に示すものであり、Schirok ら、「Design and Synthesis of Potent and Selective Azaindole-Based Rho Kinase (ROCK) Inhibitors」、ChemMedChem 3、2008、1893～1904 により説明されている。

## 【化22】



10

## 化合物A

## 【0137】

別段の定義がない限り、本明細書におけるすべての専門および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。引用するすべての公表文献、特許、特許公報は、それら全体があらゆる目的で本明細書に組み入れられる。

## 【0138】

当然のことながら、本開示発明は、記載の特定の方法論、プロトコールおよび材料に限定されない。これらは変ることがあるからである。同じく当然のことながら、本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することを目的にしたものに過ぎず、本発明の範囲を限定することを意図したものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってしか限定されない。

20

## 【0139】

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

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/33111
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/40 (2016.01) CPC - C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 405/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A01N 43/40 (2016.01) CPC - C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 405/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/320; 514/321		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patheos, Google Patent, Google Web Search terms used - rock inhibitor RhoA indazole td2 pyridine indazol-3-yl pyrazol-4-yl heterocyclic compounds thieno[2,3-b]pyridine Pubchem substructure search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- A	Pubchem-'042' Date Created: 20 March 2015 (20.03.2015) Date Accessed: 12 July 2016 (12.07.2016); pg. 3, compound	1-2, (4-5)(1-2), 6, 9  10
X	US 2013/0129677 A1 (Dai et al.) 23 May 2013 (23.05.2013); table 6	3, (4-5)/3
X	US 2011/0052562 A1 (Feng et al.) 03 March 2011 (03.03.2011); para [0483], [0529]	11-14, 15a
A	WO 2007/026920 A2 (ASTELLAS PHARMA, INC.) 08 March 2007 (08.03.2007); pg. 115, Table 1: example 4	10
A	Pubchem-'397' Date Created: 25 October 2006 (25.10.2006) Date Accessed: 12 July 2016 (12.07.2016); pg. 3, compound	10
A	WO 2009/126635 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 15 October 2009 (15.10.2009); entire document	1-6, 9, 11-14, 15a
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 12 July 2016 (12.07.2016)	Date of mailing of the international search report <b>26 AUG 2016</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		<b>International application No.</b>
		PCT/US 16/33111
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 8, 15b, 16-39 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	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 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 5/50	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	C 0 7 D 403/04
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
		A 6 1 P 19/08
		A 6 1 K 31/4184
		A 6 1 K 31/506
		A 6 1 K 31/444

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM), EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR), OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 ワン, トン

アメリカ合衆国アリゾナ州 85259, スコットデイル, イースト・シー・ブルバード 132  
08, スイート 100

(72)発明者 ゲイトリー, スティーヴン

アメリカ合衆国アリゾナ州 85259, スコットデイル, イースト・シー・ブルバード 132  
08, スイート 100

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC22 CC26 CC29 DD12 DD22 EE01

4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD12 EE13 FF06 HH28 JJ01 JJ05

LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC39 BC42 CB27 GA07 GA08 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45

ZA54 ZA59 ZA62 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97

ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC21

ZC35