

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-525427
(P2014-525427A)

(43) 公表日 平成26年9月29日(2014.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75	4 C O 5 5
C07D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12 C S P	4 C O 6 3
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
C07D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12	
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-527682 (P2014-527682)	(71) 出願人	512227638 アマケン エンヴェー ベルギー, ベー-3590 ディーベンベ ーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス インキューバーター
(86) (22) 出願日	平成24年8月31日 (2012.8.31)	(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月8日 (2014.4.8)	(74) 代理人	100124453 弁理士 資延 由利子
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/067018	(74) 代理人	100135208 弁理士 大杉 卓也
(87) 国際公開番号	W02013/030367	(74) 代理人	100152319 弁理士 曾我 亜紀
(87) 国際公開日	平成25年3月7日 (2013.3.7)		
(31) 優先権主張番号	11179491.3		
(32) 優先日	平成23年8月31日 (2011.8.31)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ROCKキナーゼ阻害剤としてのピフェニルカルボキサミド

(57) 【要約】

本発明は、新たなキナーゼ阻害剤、より具体的にはROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。特に、本発明は、新たなROCK阻害剤、かかる阻害剤を含む組成物、特に医薬品、並びに疾患の治療及び予防法におけるかかる阻害剤の使用に関する。加えて、本発明は、性機能障害、炎症性疾患、眼疾患、胃腸疾患、及び呼吸器疾患を含む多くの治療適応症を治療する方法と、該治療適応症に適用する薬剤の製造における上記化合物の使用とに関する。

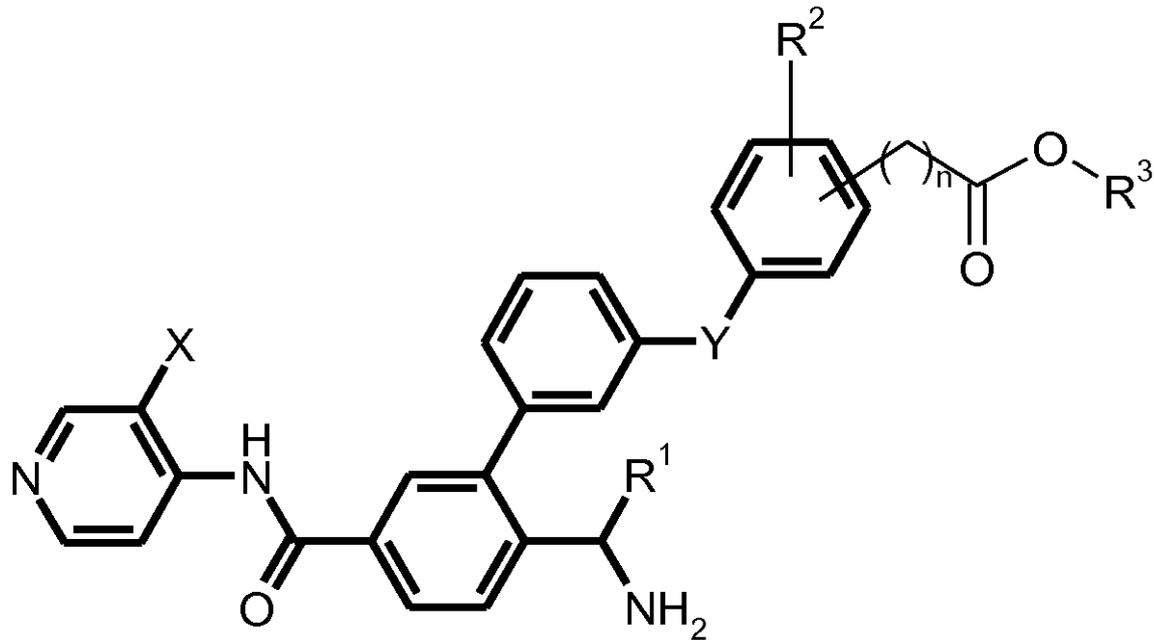
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【化 1】



I

(式中、

X は水素又はハロゲンであり、

Y は -NH-C(=O)- 又は -C(=O)-NH- であり、

R¹ は水素、C₁~20 アルキル及び C₃~15 シクロアルキルを含む群から選択され、

R² は水素、C₁~20 アルキル、ハロゲン及び C₁~20 アルコキシを含む群から選択され、

R³ は C₁~20 アルキル、C₃~20 アルケニル、C₃~20 アルキニル、C₃~15 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C₃~19 ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C₁~20 アルキル、C₃~20 アルケニル、C₃~20 アルキニル、C₃~15 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C₃~19 ヘテロシクリルはハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、C₁~6 アルキル、C₃~15 シクロアルキル、C₃~19 ヘテロシクリル、C₁~20 アルキルアミノ、ジ(C₁~20 アルキル)アミノ、C₁~20 アルコキシ、ハロ-C₁~20 アルコキシ、ハロ-C₁~20 アルキル、チオール、C₁~20 アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、C₁~20 アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意に置換され、

n は 1~3 の整数である)。

【請求項 2】

R¹ が水素、C₁~6 アルキル及び C₃~6 シクロアルキルを含む群から選択される、又は水素である、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

X がハロゲン又はフルオロであり、

Y が -NH-C(=O)- 又は -C(=O)-NH- であり、

10

20

30

40

50

R^1 が水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-8} シクロアルキルを含む群から選択され、又は水素であり、

R^2 が水素、 C_{1-20} アルキル、ハロゲン及び C_{1-20} アルコキシを含む群から選択され、

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、又は 1 又は 2 であり、又は 1 である、

請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

R^2 が水素、 C_{1-6} アルキル及びハロゲンから選択される、又は R^2 が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物。

【請求項 6】

以下の制限の1つ又は複数が適用される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I の化合物：

X がハロゲン又はフルオロである；

Y が - C (= O) - NH - である；

R^1 が水素である；

R^2 が水素である；

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される；

R^3 が C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリルからなる群から選択され、該 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリー
 ル及び C_{3-19} ヘテロシクリルが C_{1-6} アルキルで任意に置換され、又は R^3 がイン
 ダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びチアニ
 ルからなる群から選択され、該インダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロ
 フラニル、ピペリジニル及びチアニルが C_{1-6} アルキルで任意に置換され、又は R^3 が
 インダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びチ
 アニルからなる群から選択され、該ピペリジニルがメチルで置換される；

R^3 がアリールである；

R^3 が C_{3-15} シクロアルキル、又は C_6 シクロアルキルである；

R^3 が C_{1-6} アルキルで任意に置換された C_{3-19} ヘテロシクリルである；

R^3 が C_{1-20} アルキル、又は C_{1-6} アルキルである；

前記 R^3 の1つ又は複数の任意の置換基がハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シア
 ノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19}
 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ(C_{1-20} アルキル)アミノ、 C_{1-20} アルコキシ及びハロ- C_{1-20}
 アルキル、又はハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-20}
 アルキルアミノ、ジ(C_{1-20} アルキル)アミノ、 C_{1-20} アルコキシ及びハロ- C_{1-20}
 アルキルからなる群から選択される；

n が1又は2、又は1である。

【請求項7】

医薬として使用される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

ヒト又は動物用の医薬として使用される請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物を
 含む組成物。

【請求項9】

平滑筋細胞機能、炎症、線維化、過剰な細胞増殖、過剰な血管形成、過敏性、バリア機
 能障害、神経変性、及びリモデリングに関わる疾患等のROCKが関与する疾患又は障害
 の予防及び/又は治療に使用される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は請
 求項8に記載の組成物。

【請求項10】

眼疾患、気道疾患、耳鼻咽喉疾患、腸疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、
 神経障害及びCNS障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成
 、移植片拒絶反応、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、並びにアレルギーを含む群から
 選択される請求項9に記載の少なくとも1つの疾患又は障害の予防及び/又は治療に使用
 される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

網膜症、視神経症、緑内障、及び黄斑変性症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び
 炎症性眼疾患（前部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎及び後部ブドウ膜炎等
 ）、神経変性、角膜疾患（フックスジストロフィー及び角膜炎等であるが、これらに限定
 されない）、角膜創傷治癒の異常及び眼痛を含むが、これらに限定されない請求項9又は
 10に記載の眼疾患の予防及び/又は治療に使用される、及び/又はそれに関連する合併
 症及び/又は症状を予防、治療及び/又は緩和する、請求項1～6のいずれか一項に記載
 の化合物又は請求項8に記載の組成物。

【請求項12】

炎症性腸疾患（IBD）、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃腸炎、腸閉塞、回腸炎、虫垂炎及
 びクローン病を含むが、これらに限定されない腸疾患の予防及び/又は治療に使用される
 、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は請求項8に記載の組成物。

【請求項13】

in vitro 又は *in vivo* での少なくとも1つのキナーゼの活性を阻害する
 、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は請求項8に記載の組成物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

キナーゼ阻害剤、又は ROCK 阻害剤、又は ROCK I 阻害剤及び / 又は ROCK I I 阻害剤、又はソフト ROCK 阻害剤としての請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 に記載の組成物の使用。

【請求項 15】

眼疾患、気道疾患、心血管疾患及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及び CNS 障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、骨疾患、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、腸疾患、並びにアレルギーを含む群から選択される少なくとも 1 つの疾患又は障害を予防及び / 又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 8 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

セリン/トレオニンプロテインキナーゼ ROCK は、ヒトにおいては 2 つのアイソフォーム ROCK I 及び ROCK I I からなる。ROCK I は 18 番染色体上にコードされるが、Rho キナーゼとも呼ばれる ROCK I I は 12 番染色体上に位置する。これらはどちらも 160 kDa 近くの分子量を有する。これらは 65 % の全体的な相同性を有し、キナーゼ領域においては 95 % 相同である。それらの配列類似性にも関わらず、ROCK I 及び ROCK I I は組織分布が異なる。ROCK I の最高レベルの発現は、心臓、肺、及び骨格組織において観察されるが、ROCK I I は主として脳において発現される。最近のデータから、これら 2 つのアイソフォームが部分的に機能的に (functionally) 余剰であり、ROCK I がより免疫学的事象に関与し、ROCK I I がより平滑筋機能に関与することが示されている。ROCK という用語は、ROCK I (ROCK - 、p160 ROCK、又は Rho キナーゼ) 及び ROCK I I (ROCK - 又は Rho キナーゼ) を指すものである。

20

30

【0003】

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

40

【0004】

ROCK は、平滑筋収縮、アクチン細胞骨格構築、血小板活性化、ミオシンホスファターゼの細胞接着、細胞移動、細胞増殖、及び細胞生存の下方制御、大動脈平滑筋細胞のトロニン誘導応答、心筋細胞の肥大、気管支平滑筋収縮、平滑筋収縮、並びに非筋細胞の細胞骨格再構築、容積調節アニオンチャネルの活性化、神経突起退縮、創傷治癒、細胞形質転換、並びに遺伝子発現等の様々な細胞機能において重要な役割を果たす。ROCK は自己免疫及び炎症に関与する幾つかのシグナリング経路においても作用する。ROCK は

50

、TNF及び他の炎症性サイトカインの産生をもたらす重要な分子であるNF- κ Bの活性化の一端を担うことが示されている。ROCK阻害剤は、リポ多糖(LPS)刺激性THP-1マクロファージにおけるTNF- α 及びIL-6の産生に対して作用することが報告されている。したがって、ROCK阻害剤は、自己免疫疾患及び炎症性疾患、並びに酸化ストレスを治療する有用な治療法を提供する。

【0005】

結論として、ROCKは平滑筋細胞機能における主要な制御点であり、様々な炎症細胞における炎症プロセス、並びに多くの罹病器官における線維化及びリモデリングに関わる重要なシグナリング成分である。加えて、ROCKは、眼疾患、気道疾患、心血管及び他の血管の疾患、炎症性疾患、神経障害及びCNS障害、増殖性疾患、腎疾患、性機能障害、血液疾患、骨疾患、糖尿病、良性前立腺過形成、移植片拒絶反応、肝疾患、全身性エリテマトーデス、痙攣、高血圧、慢性閉塞性膀胱疾患、早産、感染、アレルギー、肥満、膵疾患、並びにAIDSを含む様々な疾患及び障害に関係があるとされている。

10

【0006】

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

【0007】

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

20

【0008】

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

30

【0009】

炎症性腸疾患(IBD)はクローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)を含む。これら2つの疾患はIBDの群にまとめられるが、それらの病態生理は異なっている。UCの重要な特徴は直腸から近位へと延びる広汎性粘膜炎症であり、典型的には小腸は含まれない。広範囲にわたる表在性粘膜潰瘍及び関連する複数の炎症性メディエータの生成が見られる。CDは、肉芽腫として見られることが多いマクロファージの集合を特徴とする。UCとは異なり、CDは斑状及び分節性であることが多く、炎症は典型的には貫壁性である。CDは消化管のいずれの部位にも見られる場合があるが、最も一般的な形態では回腸末端が含まれる。UCとCDとは適応免疫異常にも違いがあり、関与するヘルパーT細胞系譜が異なる。現行の抗体に基づいた一部の治療法からも明らかのように、以前からTNFがIBDに関連付けられていた。ROCK阻害剤は、IBDにおける他の重要なメディエータであるIL-1、IL-6及びIL-17の分泌の阻害に加えて、マクロファージからのTNF分泌を効果的に妨げる。さらに、ROCK阻害剤はNF- κ B及びAP

40

50

- 1等の転写因子の活性化を妨げることによって、腸上皮に対するIL-1等のメディエータの炎症作用を制限する。IBDにおける炎症は平滑筋収縮の変化とも関連し、以前から認識されているROCK阻害剤の平滑筋弛緩作用によって、腸機能を乱す緊張性収縮が緩和され得る。腸障壁の機能不全はIBDの別の特徴であり、自然免疫系を活性化し、免疫応答を引き起こす有害抗原の取込みを促進する。IBDにおける障壁攪乱は上皮タイトジャンクション(TJ)の変化を含む。多数の病原性の炎症性刺激によって生じるTJの破壊はROCK活性の増大を伴うことが示されており、ROCK阻害によって軽減する。炎症に加えて、線維症は患者の生活の質に影響を与える主要合併症であり、外科手術につながることが多い。線維症は、損傷又は長期の炎症に続く修復過程又は反応過程における器官又は組織での過剰な線維性結合組織の形成である。形質転換成長因子-1(TGF-1)は最も強力な線維形成(pro-fibrogenic)サイトカインとみなされている。ROCKはTGF並びにLPA及びS1Pを含む他の線維化因子(fibrotic agents)の主要メディエータである。ROCK阻害剤は、IBDにおいて観察される炎症過程及び線維形成過程を同時に低減することが期待されている。

10

20

30

40

50

【0010】

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

【0011】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、異常な炎症性応答、気管支収縮、並びに肺組織のリモデリング及び破壊に関連する不可逆的な気流制限を特徴とする疾患群を表す。これは世界中で主要な死因の1つであり、有病率は着実に増大している。現行のレジメンでは不十分であるため、新規の治療アプローチが緊急に必要とされている。グルココルチコイドは効果が限られているか、又は効果を有しないため、これまでは気管支拡張剤のみが使用されている。Y-27632等の参照ROCK阻害剤は、ヒトの単離気管支標本を弛緩させ、麻酔動物において気道抵抗の増大を抑え、*in vitro*及び*in vivo*で作動薬の弛緩効果を高め、吸入時の急速な気管支拡張をもたらす。加えて、ROCK阻害剤は酸化ストレスの臨床的指標であるH₂O₂によって誘導される気管平滑筋収縮を妨げる。

【0012】

気道炎症に関しては、ROCK阻害剤は、炎症性物質によって媒介される経内皮透過性の増大に対抗し、内皮障壁の完全性を維持し、*in vivo*でオポアルブミンチャレンジ後の好酸球の流入を阻害し、肺水腫形成及び好中球移動を防ぎ、アレルギーマウスにおけるメタコリン(methacholine)及びセロトニンに対する気道HRを抑制し、LPS誘導性TNF放出を妨げる。気道の線維化及びリモデリングについては、ROCK阻害剤は、誘導される気道平滑筋細胞の移動を妨げる。気道リモデリングにおけるROCKの役割の*in vitro*エビデンスが、ヒト肺癌細胞株、ウシ気管平滑筋細胞、及びヒト気道平滑筋において得られた。線維症全般におけるROCKの役割の*in vivo*証拠が、ROCKの部分欠失に応じて減弱化した(attenuated)心筋線維症を示すマウスによってもたらされた。慢性高血圧ラットモデルにおける心筋梗塞に応じたY-27632による、また、鬱血性心不全の場合のファスジルによる心筋線維症の減弱化は、リモデリングにおけるROCKの重要性を更に示唆する。最後に、ROCK阻害剤は、平滑筋細胞のアポトーシスによる細胞消失を増大させる。

【0013】

幾つかの異なるクラスのROCK阻害剤が知られている。現在の焦点は腫瘍学及び心臓血管系への適用である。これまで、ROCK阻害剤の顕著な治療可能性は、限られた範囲内でしか検討されてこなかった。これは、ROCKが強力かつ広範な生化学的調節因子であり、ROCKの全身的阻害が、ほとんどの疾患の治療にとって副作用であると考えられ

る強い生物学的影響をもたらすためである。実際に、非心臓病的兆候へのR O C K阻害剤の医学的使用は、平滑筋細胞収縮の強直期の調節におけるR O C Kの極めて重要な役割によって阻まれている。全身に利用可能なR O C K阻害剤は、血圧の著しい低下を誘導する。したがって、異なる性質を有するR O C K阻害剤が強く必要とされている。

【0014】

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

10

【0015】

直接局部適用が医療行為において好ましいにも関わらず、体循環に到達する薬物レベルが懸念されている。例えば吸入による局部送達による気道疾患の治療は例えば、大量の薬物が消化管に入ること及び/又は肺を介した体内吸収による全身曝露のリスクを有する。局部送達による眼疾患の治療についても、角膜の低い透過性、流体に対する低い容量、効率的な排出、及び眼瞼における血管の存在のために、相当量の薬物が消化管及び/又は体循環に入る。皮膚適用、局部注射、及び埋め込み型の医療機器についても、体循環への漏出の重大なリスクがある。したがって、局部適用に加えて、化合物は好ましくは相当の全身的曝露を回避する更なる性質を有するべきである。

20

【0016】

ソフトドラッグ(Soft drugs)は、体循環に入ると不活性化される生物学的に活性化化合物である。この不活性化は、肝臓内で起こる場合があるが、血液中で起こるべきである。これらの化合物は、標的組織/器官に局部適用すると、それらの所望の効果を局部的に発揮する。ソフトドラッグはその組織から体循環へ漏出すると、非常に迅速に不活性化される。このため、最適なソフトドラッグは、標的組織/器官において所望の生物学的効果を発揮するのに十分に安定であるが、血液中で生物学的に不活性化化合物へと迅速に分解される。加えて、最適なソフトドラッグがそれらの生物学的標的で滞留作用(retention)を有することが非常に望ましい。この性質は1日当たりの適用回数を制限し、薬物及び代謝産物の全負荷を低減するために非常に望ましく、更には患者のコンプライアンスを大幅に増加させる。

30

【0017】

結論として、幅広い疾患状態の治療のためのソフトR O C K阻害剤を設計及び開発することが引き続き必要とされている。本明細書中に記載される化合物及び薬学的に許容可能なその組成物は、R O C K活性化に関連する様々な障害若しくは病態の治療又はその重症度の軽減に有用である。より具体的には、本発明の化合物は好ましくは、平滑筋細胞機能、炎症、線維化、過剰な細胞増殖、過剰な血管形成、過敏性、バリア機能障害、神経変性、及びリモデリングに関わる疾患等のR O C Kが関与する少なくとも1つの疾患又は障害の予防及び/又は治療に使用される。例えば、本発明の化合物は、下記のような疾患及び障害の予防及び/又は治療に使用することができる：

40

網膜症、視神経症、緑内障、及び黄斑変性症、増殖性硝子体網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患(前部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎及び後部ブドウ膜炎等)、緑内障濾過手術ミス、ドライアイ、アレルギー性結膜炎、後囊混濁、角膜創治癒異常及び眼痛を含むが、これらに限定されない眼疾患又は眼障害；

肺線維症、肺気腫、慢性気管支炎、喘息、線維症、肺炎、嚢胞性(cystic)線維症、慢性

50

閉塞性肺疾患（COPD）、気管支炎、及び鼻炎、及び呼吸窮迫症候群を含むが、これらに限定されない気道疾患；

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

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

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

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

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

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

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

腎線維症又は腎機能障害を含むが、これらに限定されない腎疾患；

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

骨粗鬆症及び変形性関節炎を含むが、これらに限定されない骨疾患；

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

【発明の概要】

【0018】

本発明者らは驚くべきことに、本明細書中に記載される化合物がROCKの阻害剤、特にソフトROCK阻害剤として作用することを見出した。本発明の化合物は、例えばコリンエステラーゼ若しくはカルボキシルエステラーゼ等のカルボン酸エステルヒドロラーゼ（EC 3.1.1）によって又はヒト血清アルブミン等の偽エステラーゼ活性を示す血漿タンパク質によって機能的に不活性な化合物へと急速に変換される。カルボン酸エステルヒドロラーゼ（EC 3.1.1）は、アルコール及びカルボン酸へのカルボン酸エス

以下のサブクラスが含まれる：
 EC 3.1.1.1 カルボキシルエステラーゼ、EC 3.1.1.2 アリールエステラーゼ、EC 3.1.1.3 トリアシルグリセロールリパーゼ、EC 3.1.1.4 ホスホリパーゼA2、EC 3.1.1.5 リゾホスホリパーゼ、EC 3.1.1.6 アセチルエステラーゼ、EC 3.1.1.7 アセチルコリンエステラーゼ、EC 3.1.1.8 コリンエステラーゼ、EC 3.1.1.10 トロピンエステラーゼ、EC 3.1.1.11 ペクチンエステラーゼ、EC 3.1.1.13 ステロールエステラーゼ、EC 3.1.1.14 クロロフィラーゼ、EC 3.1

10

20

30

40

50

. 1 . 1 5 L - アラビノノラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 1 7 グルコノラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 1 9 ウロノラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 0 タンナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 1 レチニルパルミチン酸エステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 2 ヒドロキシ酪酸二量体ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 3 アシルグリセロールリパーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 4 3 - オキソアジピン酸エノールラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 5 1 , 4 - ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 6 ガラクトリパーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 7 4 - ピリドキソラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 8 アシルカルニチンヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 2 9 アミノアシル tRNA ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 0 D - アラビノノラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 1 6 - ホスホグルコノラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 2 ホスホリパーゼ A 1、EC 3 . 1 . 1 . 3 3 6 - アセチルグルコースデアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 4 リポタンパク質リパーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 5 ジヒドロクマリンヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 6 リモニン D 環ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 7 ステロイドラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 8 トリ酢酸ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 3 9 アクチノマイシンラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 0 オルセリン酸デプシドヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 1 セファロsporin Cデアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 2 クロロゲン酸ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 3 - アミノ酸エステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 4 4 - メチルオキサロ酢酸エステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 5 カルボキシメチレンブテノリダーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 6 デオキシリモン酸 A 環ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 7 1 - アルキル - 2 - アセチルグリセロホスホコリンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 8 フサリニン C オルニチンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 4 9 シナピンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 0 ワックスエステルヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 1 ホルポールジエステルヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 2 ホスファチジルイノシトールデアシラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 3 シアル酸 O - アセチルエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 4 アセトキシブチニルピチオフェンデアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 5 アセチルサリチル酸デアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 6 メチルウンベリフェリル酢酸デアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 7 2 - ピロン - 4 , 6 - ジカルボン酸ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 8 N - アセチルガラクトサミノグリカンデアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 5 9 幼若ホルモンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 0 ビス (2 - エチルヘキシル) フタル酸エステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 1 タンパク質 - グルタミン酸メチルエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 3 11 - シス - レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 4 オールトランス - レチニルパルミチン酸ヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 5 L - ラムノノ - 1 , 4 - ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 6 5 - (3 , 4 - ジアセトキシブタ - 1 - イニル) - 2 , 2 ' - ピチオフェンデアセチラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 7 脂肪アシルエチルエステルシンターゼ、EC 3 . 1 . 1 . 6 8 キシロノ - 1 , 4 - ラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 0 セトラキサートベンジルエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 1 アセチルアルキルグリセロールアセチルヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 2 アセチルキシランエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 3 フェルロイルエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 4 クチナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 5 ポリ (3 - ヒドロキシ酪酸) デポリメラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 6 ポリ (3 - ヒドロキシオクタン酸) デポリメラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 7 アシルオキシアシルヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 8 ポリノイリジンアルデヒドエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 7 9 ホルモン感受性リパーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 0 アセチルアジュマリンエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 1 クオラム - クエンチング N - アシル - ホモセリンラクトナーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 2 フェオホルピダーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 3 モノテルペン - ラクトンヒドロラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 4 コカインエステラーゼ、EC 3 . 1 . 1 . 8 5 マンノシルグリセリン酸ヒドロラーゼ (mannosylglycerate hydrolases) 。コリンエステラーゼは、主に、神経伝達物質アセチルコリンの分解における役割で知られる酵素である。また、

10

20

30

40

50

アセチルコリンエステラーゼ (EC 3.1.1.7) は、コリンエステラーゼ I、真性コリンエステラーゼ、RBCコリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼ、又はアセチルコリンアセチルヒドロラーゼとしても知られている。その幾つかの代替名により示唆されるように、アセチルコリンエステラーゼは、脳内において見られるのみならず、血液の赤血球画分中にも見出される。アセチルコリンに対するその作用に加え、アセチルコリンエステラーゼは多様な酢酸エステルを加水分解し、またアセチル基転移を触媒する。アセチルコリンエステラーゼは、通常、アセチルコリンのアセチル基のように短い酸鎖を有する基質に対して優先性を呈する。また、ブチリルコリンエステラーゼ (EC 3.1.1.8) は、ベンゾイルコリンエステラーゼ、コリンエステラーゼ II、非特異的コリンエステラーゼ、偽性コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ又はアシルコリンアシルヒドロラーゼとしても知られている。ブチルコリンエステラーゼは主に肝臓で見られるが、血漿にも存在する。その幾つかの代替名によって示されるように、ブチルコリンエステラーゼはアセチルコリンエステラーゼよりも特異性が低く、典型的には、アセチルコリンエステラーゼよりも早い速度でより大きな酸鎖 (ブチリルコリンのブチリル基、又はベンゾイルコリン (benzoylcholine) のベンゾイル基等) を有する基質の加水分解を行う。そのアセチルコリンに対する作用に加え、ブチリルコリンエステラーゼは、プロカイン等の幾つかのエステル薬の代謝に関与することが知られている。

10

20

30

40

【0019】

カルボキシルエステラーゼ (CES) は多重遺伝子ファミリーであり、普遍的な発現プロファイルを示し、肝臓、腸及び肺で高レベルである。カルボキシルエステラーゼの大部分がカルボキシルエステラーゼ 1 (CES 1) ファミリー又はカルボキシルエステラーゼ 2 (CES 2) ファミリーのいずれかに分類することができる。興味深いことに、これらの異なる CES ファミリーは組織分布及び基質特異性に違いがある。ヒト CES 1 は多くの組織に広く分布するが、腸では低レベルで見られる。CES 1 は、比較的小さなアルコール基とより大きな酸基とを有するエステルを優先的に加水分解する。典型例としては、hCES 1 はコカインのメチルエステルの加水分解を優先的に触媒する。ヒト CES 2 は主に腸、肝臓及び腎臓に見られる。CES 2 は、より小さなアルコール基とより大きな酸基とを有するエステルを優先的に加水分解する。典型例としては、ヒト CES 2 はコカインのベンゾイルエステルの加水分解を触媒する。CES 酵素に関する別の興味深い観察結果は、ヒト血漿におけるカルボキシルエステラーゼ活性の欠如である。全体として、カルボキシルエステラーゼはエステルを含有する薬物及び生体異物の生物変換に大きな役割を果たし得る。

【0020】

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

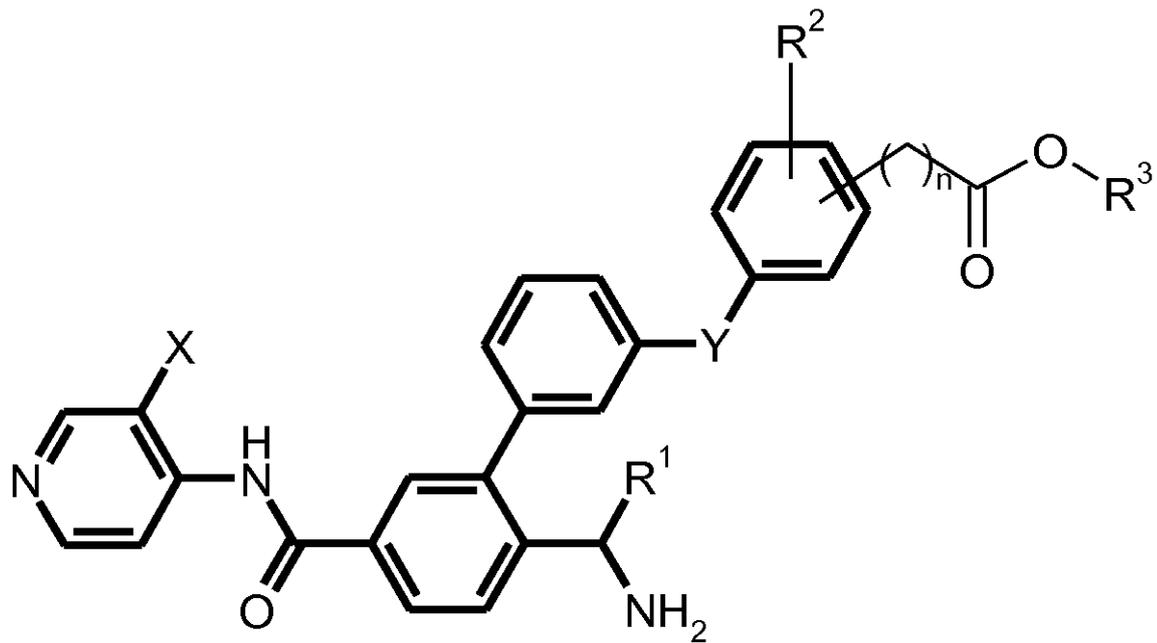
【0021】

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

【0022】

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

【化 1】



10

20

I

(式中、

Xは水素又はハロゲンであり、

Yは -NH-C(=O)- 又は -C(=O)-NH- であり、

R¹は水素、C₁~20アルキル及びC₃~15シクロアルキルを含む群から選択され、R²は水素、C₁~20アルキル、ハロゲン及びC₁~20アルコキシを含む群から選択され、

R³はC₁~20アルキル、C₃~20アルケニル、C₃~20アルキニル、C₃~15シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びC₃~19ヘテロシクリルからなる群から選択され、該C₁~20アルキル、C₃~20アルケニル、C₃~20アルキニル、C₃~15シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びC₃~19ヘテロシクリルはハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、C₁~6アルキル、C₃~15シクロアルキル、C₃~19ヘテロシクリル、C₁~20アルキルアミノ、ジ(C₁~20アルキル)アミノ、C₁~20アルコキシ、ハロ-C₁~20アルコキシ、ハロ-C₁~20アルキル、チオール、C₁~20アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、C₁~20アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミド(sulfonamido)からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

30

40

nは1~3の整数である)。

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

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

50

成物を提供する。

【0026】

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

【0027】

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

10

【発明を実施するための形態】

【0028】

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

【0029】

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

20

【0030】

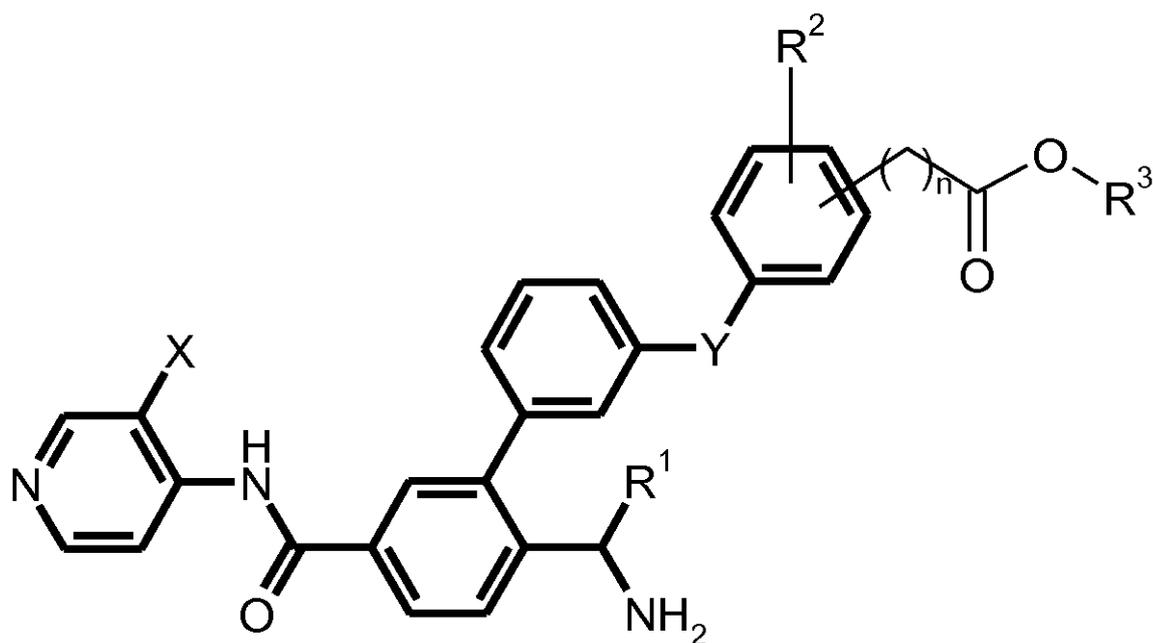
本発明の化合物中に存在し得る不確定の（ラセミ体の）不斉中心は、結合の不確定の立体特性を視覚化するために、波線の結合又は直線の結合を描くことによって互換的に示される。

【0031】

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

【化2】

30



40

I

50

(式中、 X 、 R^1 、 Y 、 n 、 R^2 及び R^3 は以上で定義されたとおりである)。

【0032】

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

【0033】

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

10

20

【0034】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、利用可能な任意の結合点で、1 つ又は複数の置換基 (例えば 1 つ ~ 4 つの置換基、例えば 1 つ、2 つ、3 つ、若しくは 4 つの置換基又は 1 つ若しくは 2 つの置換基) で任意に置換されたアルキル基を指す。かかる置換基の非限定的な例としては、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、チオール、アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素、スルホンアミド等が挙げられる。

30

【0035】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、1 つ又は複数のアルキル鎖で置換されたアミノ基を指す。この定義は第四級アンモニウム誘導体を包含する。

【0036】

「アルケニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、他に指定のない限り、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する直鎖状、環状又は分岐鎖状の炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルラジカルの例としては、エテニル、 E -プロペニル及び Z -プロペニル、イソプロペニル、 E -ブテニル及び Z -ブテニル、 E -イソブテニル及び Z -イソブテニル、 E -ペンテニル及び Z -ペンテニル、 E -ヘキセニル及び Z -ヘキセニル、 E 、 E -ヘキサジエニル、 E 、 Z -ヘキサジエニル、 Z 、 E -ヘキサジエニル、 Z 、 Z -ヘキサジエニル等が挙げられる。任意に置換されたアルケニルとは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1 つ又は複数の (例えば 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの) 置換基を任意に有するアルケニルを指す。

40

【0037】

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

50

指す。

【0038】

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

10

20

【0039】

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

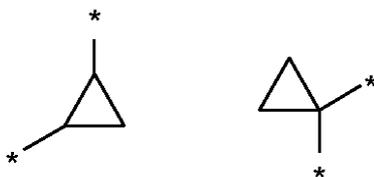
30

【0040】

概して、本発明のアルキレン基は、好ましくはそれらのアルキル対応物と同じ数の炭素原子を含む。アルキレン又はシクロアルキレンのビラジカルが存在する場合、それが一部を形成する分子構造への結合（connectivity）は、共通の炭素原子又は異なる炭素原子、好ましくは共通の炭素原子を介したものであり得る。これを説明するのに、本発明のアスタリスクによる命名法（nomenclature）を適用すると、 C_3 アルキレン基は、例えば $*-CH_2CH_2CH_2-*$ 、 $*-CH(-CH_2CH_3)-*$ 、又は $*-CH_2CH(-CH_3)-*$ であり得る。同様に、 C_3 シクロアルキレン基は、

40

【化3】



であり得る。

【0041】

シクロアルキレン基が存在する場合、好ましくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン基、より好ましくは C_3 シクロアルキレン基（すなわちシクロプロピレン基）であり、ここで、それが一部を形成する構造への結合は共通の炭素原子を介したものである。本発明の化合物

50

におけるシクロアルキレン及びアルキレンのピラジカルは置換されてもよいが、置換されていないのが好ましい。

【0042】

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

10

【0043】

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

20

30

【0044】

「アリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、単環（すなわちフェニル、又は融合した（例えばナフタレン若しくはアントラセン）若しくは共有結合した、通常は6個～10個の原子を含有する多芳香環（少なくとも1つの環が芳香族である）を有する、多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香環は、任意にそれに融合した1つ～3つの更なる環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリーのいずれか）を含んでもよい。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことが意図される。アリールの非限定的な例には、フェニル、ピフェニルイル、ピフェニルエニル、5-テトラリニル又は6-テトラリニル、1-アズレニル、2-アズレニル、3-アズレニル、4-アズレニル、5-アズレニル、6-アズレニル、7-アズレニル、又は8-アズレニル、1-ナフチル又は2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、又は3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、又は9-アントリル、1-アセナフチレニル、2-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、又は5-アセナフチレニル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、又は5-アセナフテニル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリ

40

50

ル、4 - フェナントリル、又は10 - フェナントリル、1 - ペンタレニル又は2 - ペンタレニル、1 - フルオレニル、2 - フルオレニル、3 - フルオレニル、又は4 - フルオレニル、4 - インダニル又は5 - インダニル、5 - テトラヒドロナフチル、6 - テトラヒドロナフチル、7 - テトラヒドロナフチル、又は8 - テトラヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 4 - ジヒドロナフチル、ジベンゾ[a, d]シクロヘプテニル、及び1 - プレニル、2 - プレニル、3 - プレニル、4 - プレニル、又は5 - プレニルが含まれる。

【0045】

アリール環は、1つ又は複数の置換基によって任意に置換されてもよい。「任意に置換されたアリール」とは、利用可能な任意の結合点に1つ又は複数の置換基（例えば1つ～5つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基）を任意に有するアリールを指す。かかる置換基の非限定的な例は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドラジン、アミノカルボニル、アジド、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、 $-SO_2$ 、 $-NH_2$ 、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホンアミド、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルアミノアルキル、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホキシド、 $-SO_2R^a$ 、アルキルチオ、カルボキシル等（ここで、 R^a はアルキル又はシクロアルキルである）から選択される。

10

20

【0046】

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

【0047】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、それ自体が又は別の基の一部として、縮合又は共有結合した1つ～3つの環を含有し、通常は5個～8個の原子を含有する炭素原子数5～12の芳香環又は芳香族環系を指すが、これに限定されず、その少なくとも1つが、これらの環のうち1つ又は複数における1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子によって置き換えられていてもよく、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子が任意に酸化されていても、窒素ヘテロ原子が任意に四級化されていてもよい芳香環である。かかる環はアリール環、シクロアルキル環、ヘテロアリール環、又はヘテロシクリル環に縮合していてもよい。かかるヘテロアリールの非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、チオフエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2, 1 - b] [1, 3]チアゾリル、チエノ[3, 2 - b]フラニル、チエノ[3, 2 - b]チオフエニル、チエノ[2, 3 - d] [1, 3]チアゾリル、チエノ[2, 3 - d]イミダゾリル、テトラゾロ[1, 5 - a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、1(4H) - ベンゾピラニル、1(2H) - ベンゾピラニル、3, 4 - ジヒドロ - 1(2H) - ベンゾピラニル、3, 4 - ジヒドロ - 1(2H) - ベンゾピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 3 - ベンズオキサゾリル、1, 2 - ベンズイソオキサゾリル、2, 1 - ベンズイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾチアゾリル、1, 2 - ベンズイソチアゾリル、2, 1 - ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 2, 3 - ベンズオキサジアゾリル、2, 1, 3 - ベンズオキサジアゾリル、1, 2, 3 - ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、6 - オキソ - ピリダジン - 1(6H) - イル、2 - オキソピリジン - 1(2H) - イル、6 - オキソ - ピリダジン - 1(6H) - イル、2 - オキソピリジン - 1(2H) - イル、1, 3

30

40

50

- ベンゾジオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、7-アザインドリル、6-アザインドリル、5-アザインドリル、4-アザインドリルが挙げられる。

【0048】

「ピロリル」(アゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル及びピロール-3-イルを含む。「フランル」(「フリル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、フラン-2-イル及びフラン-3-イル(フラン-2-イル及びフラン-3-イルとも呼ばれる)を含む。「チオフエニル」(「チエニル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、チオフエン-2-イル及びチオフエン-3-イル(チエン-2-イル及びチエン-3-イルとも呼ばれる)を含む。「ピラゾリル」(1H-ピラゾリル及び1,2-ジアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル及びピラゾール-5-イルを含む。「イミダゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル及びイミダゾール-5-イルを含む。「オキサゾリル」(1,3-オキサゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、オキサゾール-2-イル;オキサゾール-4-イル及びオキサゾール-5-イルを含む。「イソオキサゾリル」(1,2-オキサゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル及びイソオキサゾール-5-イルを含む。「チアゾリル」(1,3-チアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル(2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリルとも呼ばれる)を含む。「イソチアゾリル」(1,2-チアゾリルとも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル及びイソチアゾール-5-イルを含む。「トリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1H-トリアゾリル及び4H-1,2,4-トリアゾリルを含み、「1H-トリアゾリル」は、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル及び1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルを含む。「4H-1,2,4-トリアゾリル」は、4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル及び4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルを含む。「オキサジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,5-オキサジアゾール-3-イル及び1,3,4-オキサジアゾール-2-イルを含む。「チアジアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-イル(フラザン-3-イルとも呼ばれる)及び1,3,4-チアジアゾール-2-イルを含む。「テトラゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1H-テトラゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-2-イル及び2H-テトラゾール-5-イルを含む。「オキサトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3,4-オキサトリアゾール-5-イル及び1,2,3,5-オキサトリアゾール-4-イルを含む。「チアトリアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、1,2,3,4-チアトリアゾール-5-イル及び1,2,3,5-チアトリアゾール-4-イルを含む。「ピリジニル」(「ピリジル」とも呼ばれる)という用語は、本明細書で使用される場合、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イル(2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジルとも呼ばれる)を含む。「ピリミジル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピリミジ-2-イル(pyrimid-2-yl)、ピリミジ-4-イル、ピリミジ-5-イル及びピリミジ-6-イルを含む。「ピラジ

10

20

30

40

50

ニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピラジン - 2 - イル及びピラジン - 3 - イルを含む。「ピリダジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、ピリダジン - 3 - イル及びピリダジン - 4 - イルを含む。「オキサジニル」（「1, 4 - オキサジニル」とも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、1, 4 - オキサジン - 4 - イル及び1, 4 - オキサジン - 5 - イルを含む。「ジオキシニル」（「1, 4 - ジオキシニル」とも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、1, 4 - ジオキシニ - 2 - イル及び1, 4 - ジオキシニ - 3 - イルを含む。「チアジニル」（「1, 4 - チアジニル」とも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、1, 4 - チアジン - 2 - イル、1, 4 - チアジン - 3 - イル、1, 4 - チアジン - 4 - イル、1, 4 - チアジン - 5 - イル及び1, 4 - チアジン - 6 - イルを含む。「トリアジニル」という用語は、
10 本明細書で使用される場合、1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル、1, 2, 3 - トリアジン - 4 - イル及び1, 2, 3 - トリアジン - 5 - イルを含む。「イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール (thiazol) - 2 - イル、イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 3 - イル、イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 5 - イル及びイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 6 - イルを含む。「チエノ [3, 2 - b] フラニル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [3, 2 - b] フラン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] フラン - 3 - イル、チエノ [3, 2 - b] フラン - 4 - イル及びチエノ [3, 2 - b] フラン - 5 - イルを含む。「チエノ [3, 2 - b] チオフェニル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [3, 2 - b] チエン - 2 - イル、チエノ [3, 2 - b] チエン - 3 - イル、チエノ [3, 2 - b] チエン - 5 - イル及びチエノ [3, 2 - b] チエン - 6 - イルを含む。「チエノ [2, 3 - d] [1, 3] チアゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [2, 3 - d] [1, 3] チアゾール - 2 - イル、チエノ [2, 3 - d] [1, 3] チアゾール - 5 - イル及びチエノ [2, 3 - d] [1, 3] チアゾール - 6 - イルを含む。「チエノ [2, 3 - d] イミダゾリル」という用語は、本明細書で使用される場合、チエノ [2, 3 - d] イミダゾール - 2 - イル、チエノ [2, 3 - d] イミダゾール - 4 - イル及びチエノ [2, 3 - d] イミダゾール - 5 - イルを含む。「テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル、テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル、テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル及びテトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イルを含む。「インドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、インドール - 1 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イル、インドール - 4 - イル、インドール - 5 - イル、インドール - 6 - イル及びインドール - 7 - イルを含む。「インドリジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、インドリジン - 1 - イル、インドリジン - 2 - イル、インドリジン - 3 - イル、インドリジン - 5 - イル、インドリジン - 6 - イル、インドリジン - 7 - イル及びインドリジン - 8 - イルを含む。「イソインドリル」という用語は、本明細書で使用される場合、イソインドール - 1 - イル、イソインドール - 2 - イル、イソインドール - 3 - イル、イソインドール - 4 - イル、イソインドール - 5 - イル、イソインドール - 6 - イル及びイソインドール - 7 - イルを含む。「ベンゾフラニル」（ベンゾ [b] フラニルとも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゾフラン - 2 - イル、ベンゾフラン - 3 - イル、ベンゾフラン - 4 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、ベンゾフラン - 6 - イル及びベンゾフラン - 7 - イルを含む。「イソベンゾフラニル」（ベンゾ [c] フラニルとも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、イソベンゾフラン - 1 - イル、イソベンゾフラン - 3 - イル、イソベンゾフラン - 4 - イル、イソベンゾフラン - 5 - イル、イソベンゾフラン - 6 - イル及びイソベンゾフラン - 7 - イルを含む。「ベンゾチオフェニル」（ベンゾ [b] チエニルとも呼ばれる）という用語は、本明細書で使用される場合、2 - ベンゾ [b] チオフェニル、3 - ベンゾ [b] チオフェニル、4 - ベンゾ [b] チオフェニル、5 - ベンゾ [b] チオフェニル、6 - ベンゾ
40
50

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

【0049】

例えば、ヘテロアリアルルの非限定的な例は、2 - フリル若しくは3 - フリル、2 - チエニル若しくは3 - チエニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル若しくは3 - ピロリル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル若しくは5 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル若しくは5 - ピラゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル若しくは5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル若しくは5 - オキサゾリル、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル若しくは5 - イソチアゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル若しくは5 - チアゾリル、1, 2

50

, 3 - トリアゾール - 1 - イル、 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル若しくは 1 , 2 ,
 3 - トリアゾール - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、 1 , 2 , 4 - トリ
 アゾール - 3 - イル、 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル若しくは 1 , 2 , 4 - トリア
 ザゾール - 5 - イル、 1 H - テトラゾール - 1 - イル若しくは 1 H - テトラゾール - 5 - イ
 ル、 2 H - テトラゾール - 2 - イル若しくは 2 H - テトラゾール - 5 - イル、 1 , 2 , 3
 - オキサジアゾール - 4 - イル若しくは 1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 5 - イル、 1 ,
 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル若しくは 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
 、 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール、 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール、 1 , 2 , 3 - チアジ
 アゾール - 4 - イル若しくは 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル、 1 , 2 , 4 - チア
 ジアゾール - 3 - イル若しくは 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル、 1 , 2 , 5 - チ
 アジアゾール - 3 - イル若しくは 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 4 - イル、 1 , 3 , 4 -
 チアジアゾール、 1 - テトラゾール若しくは 5 - テトラゾール、 2 - ピリジル、 3 - ピリ
 ジル若しくは 4 - ピリジル、 3 - ピリダジニル若しくは 4 - ピリダジニル、 2 - ピリミジ
 ル、 4 - ピリミジル、 5 - ピリミジル若しくは 6 - ピリミジル、 2 - 2 H - チオピラニル
 、 3 - 2 H - チオピラニル、 4 - 2 H - チオピラニル、 5 - 2 H - チオピラニル、 6 - 2
 H - チオピラニル、 2 - 4 H - チオピラニル、 3 - 4 H - チオピラニル若しくは 4 - 4 H
 - チオピラニル、 4 - アザインドール - 1 - イル、 4 - アザインドール - 2 - イル、 4 -
 アザインドール - 3 - イル、 4 - アザインドール - 5 - イル若しくは 4 - アザインドール
 - 7 - イル、 5 - アザインドール - 1 - イル若しくは 5 - アザインドール - 2 - イル、 5
 - アザインドール - 3 - イル、 5 - アザインドール - 4 - イル、 5 - アザインドール - 6
 - イル若しくは 5 - アザインドール - 7 - イル、 6 - アザインドール - 1 - イル、 6 - ア
 ザインドール - 2 - イル、 6 - アザインドール - 3 - イル、 6 - アザインドール - 4 - イ
 ル、 6 - アザインドール - 5 - イル若しくは 6 - アザインドール - 7 - イル、 7 - アザイ
 ンドール - 1 - イル、 7 - アザインドール - 2 - イル、 7 - アザインドール - 3 - イル、
 7 - アザインドール - 4 - イル、 7 - アザインドール - 5 - イル若しくは 7 - アザインド
 ール - 6 - イル、 2 - ベンゾフリル、 3 - ベンゾフリル、 4 - ベンゾフリル、 5 - ベンゾ
 フリル、 6 - ベンゾフリル若しくは 7 - ベンゾフリル、 1 - イソベンゾフリル、 3 - イソ
 ベンゾフリル、 4 - イソベンゾフリル若しくは 5 - イソベンゾフリル、 2 - ベンゾチエニ
 ル、 3 - ベンゾチエニル、 4 - ベンゾチエニル、 5 - ベンゾチエニル、 6 - ベンゾチエニ
 ル若しくは 7 - ベンゾチエニル、 1 - イソベンゾチエニル、 3 - イソベンゾチエニル、 4
 - イソベンゾチエニル若しくは 5 - イソベンゾチエニル、 1 - インドリル、 2 - インドリ
 ル、 3 - インドリル、 4 - インドリル、 5 - インドリル、 6 - インドリル若しくは 7 - イ
 ンドリル、 2 - ピラジニル若しくは 3 - ピラジニル、 1 , 4 - オキサジン - 2 - イル若し
 くは 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル、 1 , 4 - ジオキシン - 2 - イル若しくは 1 , 4 - ジ
 オキシン - 3 - イル、 1 , 4 - チアジン - 2 - イル若しくは 1 , 4 - チアジン - 3 - イル
 、 1 , 2 , 3 - トリアジニル、 1 , 2 , 4 - トリアジニル、 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2
 - イル、 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - イル若しくは 1 , 3 , 5 - トリアジン - 6 - イル
 、 チエノ [2 , 3 - b] フラン - 2 - イル、 チエノ [2 , 3 - b] フラン - 3 - イル、 チ
 エノ [2 , 3 - b] フラン - 4 - イル若しくは チエノ [2 , 3 - b] フラン - 5 - イル、
 ベンズイミダゾール - 1 - イル、 ベンズイミダゾール - 2 - イル、 ベンズイミダゾール -
 4 - イル、 ベンズイミダゾール - 5 - イル、 ベンズイミダゾール - 6 - イル若しくはベン
 ズイミダゾール - 7 - イル、 1 - ベンゾピラゾール、 3 - ベンゾピラゾール、 4 - ベンゾ
 ピラゾール、 5 - ベンゾピラゾール、 6 - ベンゾピラゾール若しくは 7 - ベンゾピラゾ
 ール、 3 - ベンズイソオキサゾール、 4 - ベンズイソオキサゾール、 5 - ベンズイソオキサ
 ザール、 6 - ベンズイソオキサゾール若しくは 7 - ベンズイソオキサゾール、 2 - ベンズ
 オキサゾール、 4 - ベンズオキサゾール、 5 - ベンズオキサゾール、 6 - ベンズオキサゾ
 ール若しくは 7 - ベンズオキサゾール、 3 - ベンズイソチアゾール、 4 - ベンズイソチア
 ザール、 5 - ベンズイソチアゾール、 6 - ベンズイソチアゾール若しくは 7 - ベンズイソ
 チアゾール、 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル、 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イ
 ル、 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル、 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル若しく

10

20

30

40

50

は 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル、 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル、 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、 1, 3 - ベンゾジオキソール - 6 - イル若しくは 1, 3 - ベンゾジオキソール - 7 - イル、 ベンゾトリアゾール - 1 - イル、 ベンゾトリアゾール - 4 - イル、 ベンゾトリアゾール - 5 - イル、 ベンゾトリアゾール - 6 - イル若しくは ベンゾトリアゾール - 7 - イル、 1 - チアントレニル、 2 - チアントレニル、 3 - イソベンゾフラニル、 4 - イソベンゾフラニル若しくは 5 - イソベンゾフラニル、 1 - キサンテニル、 2 - キサンテニル、 3 - キサンテニル、 4 - キサンテニル若しくは 9 - キサンテニル、 1 - フェノキサチイニル、 2 - フェノキサチイニル、 3 - フェノキサチイニル若しくは 4 - フェノキサチイニル、 2 - ピラジニル、 3 - ピラジニル、 1 - インドリジニル、 2 - インドリジニル、 3 - インドリジニル、 4 - インドリジニル、 5 - インドリジニル、 6 - インドリジニル、 7 - インドリジニル若しくは 8 - インドリジニル、 2 - イソインドリル、 3 - イソインドリル、 4 - イソインドリル若しくは 5 - イソインドリル、 1 H - インダゾール - 1 - イル、 1 H - インダゾール - 3 - イル、 1 H - インダゾール - 4 - イル、 1 H - インダゾール - 5 - イル、 1 H - インダゾール - 6 - イル若しくは 1 H - インダゾール - 7 - イル、 2 H - インダゾール - 2 - イル、 2 H - インダゾール - 3 - イル、 2 H - インダゾール - 4 - イル、 2 H - インダゾール - 5 - イル、 2 H - インダゾール - 6 - イル若しくは 2 H - インダゾール - 7 - イル、 イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 2 - イル、 イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 3 - イル、 イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 5 - イル若しくは イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 6 - イル、 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル、 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 4 - イル、 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル、 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル若しくは イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル、 テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル、 テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル、 テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル若しくは テトラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル、 2 - プリニル、 6 - プリニル、 7 - プリニル若しくは 8 - プリニル、 4 - フタラジニル、 5 - フタラジニル若しくは 6 - フタラジニル、 2 - ナフチリジニル、 3 - ナフチリジニル若しくは 4 - ナフチリジニル、 2 - キノキサリニル、 5 - キノキサリニル若しくは 6 - キノキサリニル、 2 - キナゾリニル、 4 - キナゾリニル、 5 - キナゾリニル、 6 - キナゾリニル、 7 - キナゾリニル若しくは 8 - キナゾリニル、 1 - キノリジニル、 2 - キノリジニル、 3 - キノリジニル若しくは 4 - キノリジニル、 2 - キノリニル、 3 - キノリニル、 4 - キノリニル、 5 - キノリニル、 6 - キノリニル、 7 - キノリニル若しくは 8 - キノリニル (キノリル)、 2 - キナゾリル、 4 - キナゾリル、 5 - キナゾリル、 6 - キナゾリル、 7 - キナゾリル若しくは 8 - キナゾリル、 1 - イソキノリニル、 3 - イソキノリニル、 4 - イソキノリニル、 5 - イソキノリニル、 6 - イソキノリニル、 7 - イソキノリニル若しくは 8 - イソキノリニル (イソキノリル)、 3 - シンノリニル、 4 - シンノリニル、 5 - シンノリニル、 6 - シンノリニル、 7 - シンノリニル若しくは 8 - シンノリニル、 2 - プテリジニル、 4 - プテリジニル、 6 - プテリジニル若しくは 7 - プテリジニル、 1 - カルバゾリル、 2 - カルバゾリル、 3 - カルバゾリル、 4 - カルバゾリル若しくは 9 - カルバゾリル、 1 - カルボリニル、 2 - カルボリニル、 3 - カルボリニル、 4 - カルボリニル、 5 - カルボリニル、 6 - カルボリニル、 7 - カルボリニル、 8 - カルボリニル若しくは 9 - カルボリニル、 1 - フェナントリジニル、 2 - フェナントリジニル、 3 - フェナントリジニル、 4 - フェナントリジニル、 5 - フェナントリジニル、 6 - フェナントリジニル、 7 - フェナントリジニル、 8 - フェナントリジニル、 9 - フェナントリジニル若しくは 10 - フェナントリジニル、 1 - アクリジニル、 2 - アクリジニル、 3 - アクリジニル若しくは 4 - アクリジニル、 1 - ペリミジニル、 2 - ペリミジニル、 3 - ペリミジニル、 4 - ペリミジニル、 5 - ペリミジニル、 6 - ペリミジニル、 7 - ペリミジニル、 8 - ペリミジニル若しくは 9 - ペリミジニル、 2 - (1, 7) フェナントロリニル、 3 - (1, 7) フェナントロリニル、 4 - (1, 7) フェナントロリニル、 5 - (1, 7) フェナントロリニル、 6 - (1, 7) フェナントロリニル、 7 - (1, 7) フェナントロリニル、 8 - (1, 7) フェナ

ントロリニル、9 - (1 , 7) フェナントロリニル若しくは10 - (1 , 7) フェナントロリニル、1 - フェナジニル若しくは2 - フェナジニル、1 - フェノチアジニル、2 - フェノチアジニル、3 - フェノチアジニル、4 - フェノチアジニル若しくは10 - フェノチアジニル、3 - フラザニル若しくは4 - フラザニル、1 - フェノキサジニル、2 - フェノキサジニル、3 - フェノキサジニル、4 - フェノキサジニル若しくは10 - フェノキサジニル、又はそれらの更に置換された誘導体であり得る。

【0050】

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

10

【0051】

「オキソ」という用語は、本明細書中で使用される場合、=O基を指す。

【0052】

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

20

【0053】

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

30

【0054】

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

【0055】

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

40

【0056】

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

【0057】

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

50

である。

【0058】

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

【0059】

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

【0060】

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

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

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

【0066】

「ハロアルコキシ」という用語は、単独で又は組合せで、アルキル基が1つ、2つ、又は3つのハロゲン原子により置換された式 $-O-$ アルキルの基を指す。例えば、「ハロアルコキシ」には、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O-CF_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、及び $-O-CH_2-CH_2F$ が含まれる。

【0067】

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

【0068】

本明細書中で使用される場合、「で各々が任意に置換されたアルキル、アリアル、又はシクロアルキル」又は「で任意に置換されたアルキル、アリアル、又はシクロアルキル」

10

20

30

40

50

等の用語は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたシクロアルキルを指す。

【0069】

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

【0070】

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

10

【0071】

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

20

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

更なる実施形態では、本発明は、 R^1 が水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキル、具体的には水素を含む群から選択される、本明細書に記載の式Iの化合物を提供する。

30

【0075】

好ましい実施形態では、本発明は、 X が水素又はハロゲン、具体的にはハロゲン、より具体的にはフルオロであり、 Y が $-NH-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-NH-$ であり、 R^1 が水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-8} シクロアルキル、具体的には水素を含む群から選択され、 R^2 が水素、 C_{1-20} アルキル、ハロゲン及び C_{1-20} アルコキシを含む群から選択され、 R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ- C_{1-20} アルコキシ、ハロ- C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキル

40

50

チオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

n は 1 ~ 3 の整数であり、具体的には n は 1 又は 2 であり、より具体的には n は 1 である、

本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【0076】

更なる実施形態では、本発明は、

R^2 が水素、 C_{1-6} アルキル、及びハロゲンから選択され、具体的には R^2 が水素である、

本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【0077】

更なる実施形態では、本発明は、

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

具体的には、 R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

より具体的には、 R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される、

本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【0078】

更なる実施形態では、本発明は、

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C

10

20

30

40

50

C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換され、

具体的には R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{3-15} シクロアルキル及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される、

本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【0079】

具体的な実施形態では、本発明は、

上記 R^3 の1つ又は複数の任意の置換基がハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ及びハロ - C_{1-20} アルキルからなる群、具体的にはハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、及びハロ - C_{1-20} アルキル、より具体的には C_{1-6} アルキルからなる群から選択される、

本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【0080】

本発明の目的は、以下の制限の1つ又は複数が適用される、これらの式 I の化合物を提供することでもある：

X がハロゲン、具体的にはフルオロである；

Y が $-C(=O)-NH-$ である；

R^1 が水素である；

R^2 が水素である；

R^3 が C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルがハロ、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル、アミノ、アミド、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-19} ヘテロシクリル、 C_{1-20} アルキルアミノ、ジ (C_{1-20} アルキル) アミノ、 C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルコキシ、ハロ - C_{1-20} アルキル、チオール、 C_{1-20} アルキルチオ、カルボン酸、アシルアミノ、 C_{1-20} アルキルエステル、カルバメート、チオアミド、尿素及びスルホンアミドからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換される；

R^3 が C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{3-15} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-19} ヘテロシクリルが C_{1-6} アルキルで任意に置換され、具体的には R^3 がインダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びチアニルからなる群から選択され、該インダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びチアニルが C_{1-6} アルキルで任意に置換され、より具体的には R^3 がインダニル、シクロヘキシル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びチアニルからなる群から選択され、該ピペリジニルがメチルで置換される

10

20

30

40

50

;

R³ がアリールである；

R³ が C₃ - 1₅ シクロアルキル、具体的には C₆ シクロアルキルである；

R³ が C₁ - 6 アルキルで任意に置換された C₃ - 1₉ ヘテロシクリルである；

R³ が C₁ - 2₀ アルキル、具体的には C₁ - 6 アルキルである；

上記 R³ の 1 つ又は複数の任意の置換基がハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 1₅ シクロアルキル、C₃ - 1₉ ヘテロシクリル、C₁ - 2₀ アルキルアミノ、ジ(C₁ - 2₀ アルキル)アミノ、C₁ - 2₀ アルコキシ及びハロ - C₁ - 2₀ アルキル、具体的にはハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 2₀ アルキルアミノ、ジ(C₁ - 2₀ アルキル)アミノ、C₁ - 2₀ アルコキシ及びハロ - C₁ - 2₀ アルキル、より具体的には C₁ - 6 アルキルからなる群から選択される；

n が 1 又は 2、具体的には 1 である。

【0081】

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

【0082】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、*in vitro* 又は *in vivo* のいずれかで、キナーゼ阻害剤として、より具体的には ROCK I 及び ROCK II から選択される少なくとも 1 つの ROCK キナーゼの阻害に、特にソフト ROCK 阻害剤として有用である。したがって、本発明は、医薬として使用される本明細書に規定の化合物又は該化合物（複数の場合もあり）を含む組成物を提供する。

【0083】

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

【0084】

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

【0085】

好ましい実施形態では、本発明は、網膜症、視神経症、緑内障、及び黄斑変性症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患（前部ブドウ膜炎、全ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、及び後部ぶどう膜炎等）角膜疾患（フックス（Fuchs'）ジストロフィー及び角膜炎等であるが、これらに限定されない）、角膜創傷治癒の異常及び眼痛を含むが、これらに限定されない眼疾患の予防及び / 又は治療における、及び / 又はそれに関連する合併症及び / 又は症状の予防、治療及び / 又は緩和への以上で規定された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0086】

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

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

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

【 0 0 8 8 】

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

10

【 0 0 8 9 】

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

【 0 0 9 0 】

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

20

【 0 0 9 1 】

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

【 0 0 9 2 】

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

30

【 0 0 9 3 】

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

【 0 0 9 4 】

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

40

【 0 0 9 5 】

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

50

【 0 0 9 6 】

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

【 0 0 9 7 】

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

10

【 0 0 9 8 】

好ましい実施形態では、本発明は、眼疾患の予防及び／又は治療における以上で規定された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【 0 0 9 9 】

治療方法

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

20

【 0 1 0 0 】

好ましい実施形態では、本発明は、網膜症、視神経症、緑内障、及び黄斑変性症、網膜色素変性症等の網膜変性疾患、及び炎症性眼疾患（前部ブドウ膜炎、全ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、及び後部ぶどう膜炎等）角膜疾患（フックスジストロフィー及び角膜炎等であるが、これらに限定されない）、角膜創傷治癒の異常及び眼痛を含むが、これらに限定されない眼疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で規定される化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 1 0 1 】

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

30

【 0 1 0 2 】

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

40

【 0 1 0 3 】

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

【 0 1 0 4 】

別の実施形態では、本発明は、神経障害痛を含むが、これに限定されない神経障害及び CNS 障害を予防及び／又は治療する方法を提供する。本化合物はしたがって、様々な神経障害における神経変性の予防及び神経発生の刺激に好適である。上記方法は、それを必

50

要とする被験体に治療的有効量の本明細書中で規定される化合物又は組成物を投与することを含む。

【0105】

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

【0106】

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

10

【0107】

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

【0108】

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

20

【0109】

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

【0110】

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

30

【0111】

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

【0112】

上記阻害は*in vitro*及び/又は*in vivo*で達成することができ、*in vivo*で達成される場合に、上記に規定されるように選択的に達成されるのが好ましい。

40

【0113】

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

【0114】

薬学的使用については、本発明の化合物は、遊離酸若しくは遊離塩基として、及び/又

50

は薬学的に許容可能な酸付加塩及び/又は塩基付加塩（例えば無毒の有機若しくは無機の酸若しくは塩基を用いて得られる）の形態で、水和物、溶媒和物及び/又は複合体の形態で、及び/又はプロドラッグ若しくはプレドラッグの形態で使用してもよい。「溶媒和物」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に指定しない限りは、本発明の化合物により形成され得る、適切な無機溶媒（例えば水和物）、又はアルコール、ケトン、エステル等（これらに限定されない）のような有機溶媒との任意の組合せを含む。そのような塩、水和物、溶媒和物等、及びそれらの調製物は当業者には明らかである。

【0115】

本発明による化合物の薬学的に許容可能な塩、すなわち水溶性、脂溶性、又は分散性の産物の形態の本発明による化合物としては、例えば無機若しくは有機の酸若しくは塩基から形成される、従来の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩（glucoheptanoate）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンズルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンズルホン酸塩、マロン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩（palmoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。概して、薬学的使用については、本発明の化合物は、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤若しくは賦形剤、及び/又はアジュバントと、任意に1つ又は複数の更なる薬学的に活性な化合物とを含む医薬調製物又は医薬組成物として配合することができる。

10

20

30

【0116】

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

30

40

50

【0117】

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

溶解性及び/又は安定性を増強するために、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン若しくは α -シクロデキストリン又はそれらの誘導体を用いることに利点があり得る。

【0118】

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

【0119】

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

10

【0120】

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

【0121】

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

【0122】

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

20

【0123】

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

30

【0124】

本発明による化合物を配合する更に別の興味深い方法は、化合物を親水性のポリマーに取り込ませ、この混合物を多くの小さいビーズ上にコート皮膜として塗布する医薬組成物に関連している。これにより、好都合に製造することができ、経口投与用の医薬剤形を調製するのに適しているバイオアベイラビリティが良好な組成物が得られる。ビーズのコアとして用いるのに適した材料は、薬学的に許容可能であり、適切な寸法と堅さを有していれば、多様である。そのような材料の例としては、ポリマー、無機物質、有機物質及び糖類、並びにそれらの誘導体である。

40

【0125】

調製物は、それ自体既知の方法で調製してもよく、通常少なくとも1つの本発明による化合物を、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、及び必要に応じて他の薬学的に活性な化合物と、必要であれば無菌状態で混合することを伴う。

【0126】

化合物は、主に使用される具体的な調製物、及び治療又は予防対象の病態に応じて、経口経路、経直腸経路、経眼経路、経皮経路、皮下経路、筋肉内経路又は鼻腔内経路を含む様々な経路によって投与することができるが、通常経口投与及び静脈内投与が好ましい。少なくとも1つの本発明の化合物は、一般的に「有効量」投与されるが、その意味は、適

50

切な投与を行った場合、投与された個体において所望の治療効果又は予防効果を達成するために十分な式Iの化合物又は任意のそのサブグループの任意の量を意味する。本発明の方法に従って、上記医薬組成物は分けて若しくは単一の混合形態で治療中の異なる時間に別々に又は同時に投与することができる。本発明はそれ故、そのような同時治療計画又は交互治療計画を全て包含すると理解され、「投与」という用語はそれに従って解釈される。

【0127】

経口投与形態については、本発明の組成物は、賦形剤、安定剤又は不活性希釈剤のような適切な添加剤と混合し、通例の方法によって、錠剤、コート錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液又は油性溶液のような適切な投与形態にすることができる。適切な不活性担体の例は、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース、又はデンプン、特にコーンスターチである。この場合、調製は乾燥又は湿った顆粒の両方で行うことができる。適切な油性の賦形剤又は溶媒は、ひまわり油又はタラ肝油のような植物油又は動物油である。水溶液又はアルコール溶液に適した溶媒は水、エタノール、糖液、又はそれらの混合物である。ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールは、他の投与形態のための更なる補助剤としても有用である。即時型放出錠剤に関しては、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、及び/又は当該技術分野で知られている他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有してもよい。

10

【0128】

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

20

【0129】

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

30

40

【0130】

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

【0131】

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

【0132】

50

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

【0133】

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

10

【実施例】

【0134】

A. 化合物の物理化学的性質

A. 1. 化合物の純度

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

【0135】

A. 2. 立体配置の帰属

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

20

【0136】

A. 3. 立体化学

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

30

【0137】

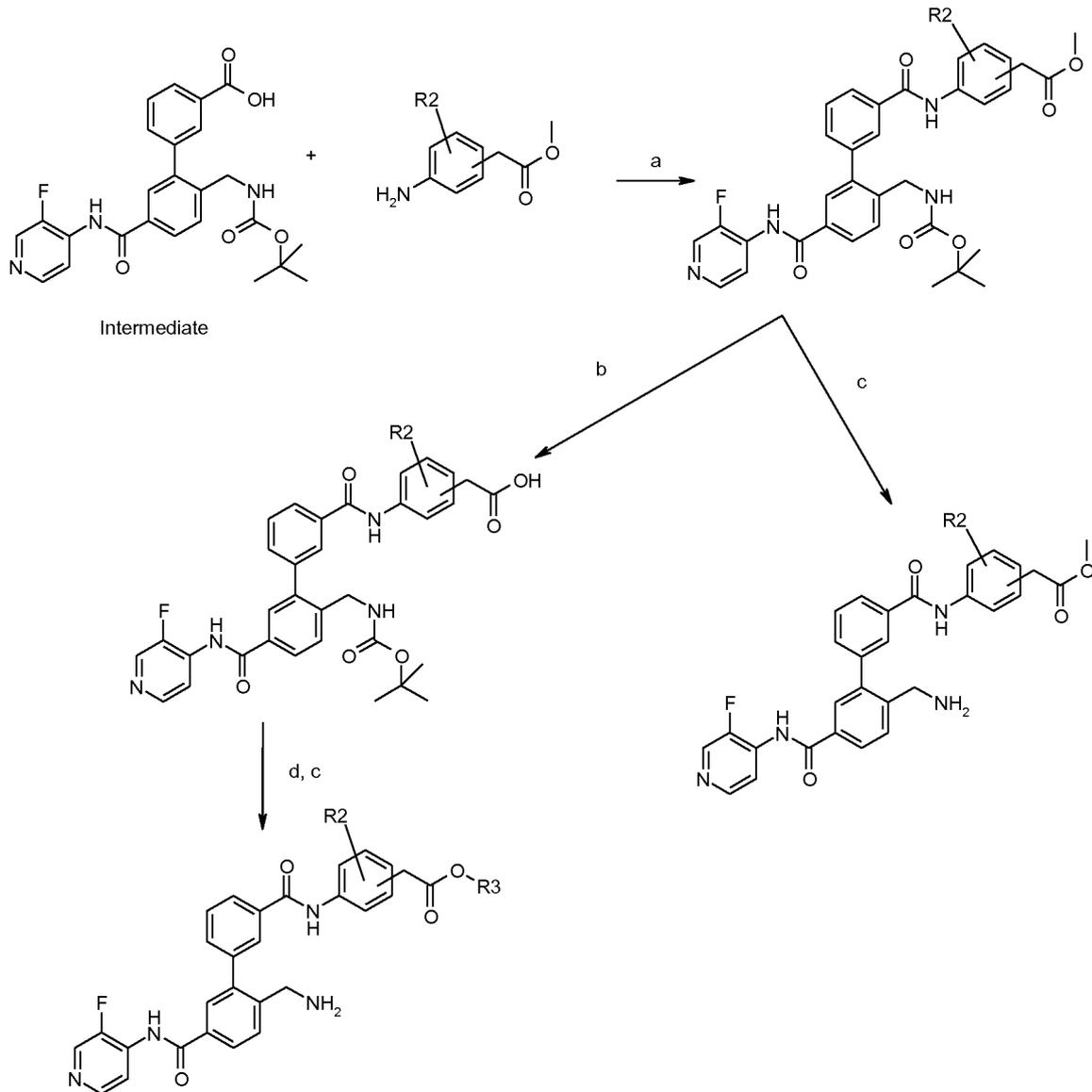
B. 化合物の合成

B. 1. 本発明の化合物

40

本発明の化合物は、以下の一般手順に従って作製することができる。

【化 4】



10

20

30

【 0 1 3 8 】

反応 a :

室温のDMF等の有機溶媒中のカルボン酸（1当量）の溶液に、適切なカップリング試薬（TBTU（1.5当量）/HOBt（0.3当量）等）及びDIEA（3当量～10当量）を必要に応じて添加した。5分後、対応するアニリン（1.5当量）を添加し、混合物を室温で反応が完了するまで撹拌した。次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させた後、残渣を例えばDCM/EtOAc（100/050/50）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、期待される生成物を白色の粉末として得た。

40

【 0 1 3 9 】

反応 b :

アセトニトリル/水（2/1）中の対応するメチルエステルの溶液又は懸濁液に、LiOHの1.6M水溶液を滴加した。混合物を室温で反応が完了するまで撹拌した。次いで、HClの0.5M水溶液をpH=4となるまで添加し、混合物をEtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で除去し、期待される化合物を白色の粉末として得た。この化合物は通常、更に精製することなく次の工程に使用した。

50

【0140】

反応c：

DCM（又はジオキサン若しくはジエチルエーテル）中のBoc保護アミンの溶液又は懸濁液に、HCl（ガス）を室温で5分間～10分間吹き込んだ。混合物を室温で反応が完了するまで攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し（3回）、真空下で乾燥させて、期待される化合物のHCl塩を白色の粉末として得た。

【0141】

反応d：

室温のDMF等の有機溶媒中のカルボン酸（1当量）の溶液に、適切なカップリング試薬（TBTU（1.5当量）/HOBT（0.3当量）等）及びDIEA（3当量～10当量）を必要に応じて添加した。5分後、アルコール（R³-OH；6当量）を添加し、混合物を室温で反応が完了するまで攪拌した。続いて、溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させた後、残渣を例えばDCM/EtOAc（100/050/50）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、期待される生成物を白色の粉末として得た。

10

【0142】

所要の中間体（複数の場合もあり）の調製については、国際公開第2011/107608号を参照する。

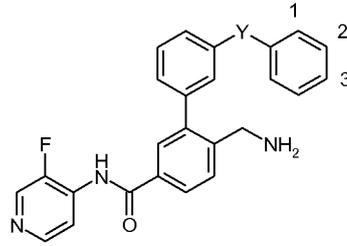
【0143】

下に記載する表に本発明の例示化合物を一覧で提示する。この表では、恣意的に割り当てられた化合物番号及び構造情報を提示する。

20

【0144】

【表 1】



#	Y	1	2	3
1	-C(=O)NH-	-H	-CH ₂ -COOMe	-H
2	-C(=O)NH-	-H	-CH ₂ -COOPr	-H
3	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COOMe
4	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-nPr
5	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-iPr
6	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-(R)sBu
7	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-(S)sBu
8	-C(=O)NH-	-H	-H	
9	-C(=O)NH-	-H	-H	
10	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-iPent
11	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-cyclobutyl
12	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-cyclopentyl
13	-C(=O)NH-	-H	-H	-CH ₂ -COO-cyclohexyl
14	-C(=O)NH-	-H	-H	
15	-C(=O)NH-	-H	-H	
16	-C(=O)NH-	-H	-H	
17	-C(=O)NH-	-H	-H	
18	-C(=O)NH-	-H	-Me	-CH ₂ -COO-Me
19	-C(=O)NH-	-H	-F	-CH ₂ -COO-Et
20	-NHC(=O)-	-H	H	-CH ₂ -COO-Me
21	-NHC(=O)-	-OEt	H	-CH ₂ -COO-Me

10

20

30

50

【0145】

C. *in vitro*及び*in vivo*でのアッセイ

C. 1. ROCKの阻害活性のスクリーニング

C. 1. 1. キナーゼ阻害 (ROCK I及びROCK II)

ROCKに対するオンターゲット活性を、以下の試薬を用いた生化学アッセイにおいて測定した：塩基反応バッファー；20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT、1% DMSO。必須補因子を各キナーゼ反応物に個々に添加した。反応手順は初めに、新たに調製した反応バッファー中でのペプチド基質の調製を含むものであった。次いで、必須補因子を基質溶液に添加した。ROCK (最終濃度 1 nM) を基質溶液に加えた。穏やかに混合した後、試験化合物のDMSO溶液を酵素に添加した。次いで、基質ミックス³ P-ATP (最終比活性 0.01 µCi/µl) を反応混合物に加えて、反応を開始した。キナーゼ反応物を室温で120分間イン

キュベートした。次いで、反応物を P 8 1 イオン交換紙 (Whatman # 3 6 9 8 - 9 1 5) にスポットした。フィルターを 0 . 1 % リン酸で十分に洗浄した。次いで、放射測定 (radiometric count) を行い、 IC_{50} 値を続いて決定した。

【 0 1 4 6 】

かかる条件下で評価した場合、本発明の化合物は ROCK 2 を $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ で阻害する。

【 0 1 4 7 】

C . 1 . 2 . ミオシン軽鎖リン酸化アッセイ

ラット平滑筋細胞株 A 7 r 5 を使用する。ROCK の内因性発現は、T 1 8 / S 1 9 の調節ミオシン軽鎖の構成的リン酸化をもたらす。A 7 r 5 細胞を、マルチウェル (multiwell) 細胞培養プレート中の 1 0 % FCS を添加した DMEM にプレATINGした。10
一晩の血清飢餓の後、細胞を無血清培地中で化合物とともにインキュベートした。

【 0 1 4 8 】

MLC - T 1 8 / S 1 9 リン酸化の定量化を、9 6 ウェルプレートにおいてホスホ (phospho) - MLC - T 1 8 / S 1 9 特異抗体及び二次検出抗体を用いた ELISA によって評価する。生データを、1 0 0 % に設定した高対照 (high controls) に対する基質リン酸化率に変換した。 IC_{50} 値を、可変ヒルスロープ (variable hill slope) を適合させた非線形回帰曲線を用いる Graph Pad Prism 5 . 0 1 ソフトウェアを用いて決定した。

【 0 1 4 9 】

かかる条件下で評価した場合、本発明の化合物は $10 \mu\text{M}$ で EC_{50} 値を示す。好ましい化合物は $0 . 5 \mu\text{M}$ で EC_{50} 値を示す。

【 0 1 5 0 】

C . 2 . 薬理学的特性評価

C . 2 . 1 . ヒト及び/又はラット血漿における安定性アッセイ

化合物を、ヒト (又はラット、マウス、イヌ、サル、ミニブタ若しくはウサギ) 血漿中 $1 \mu\text{M}$ の濃度でインキュベートする。サンプルを一定の時点で取り、化合物の残留物をタンパク質沈殿後の LC - MS / MS によって決定する。本発明の化合物の半減期を表 2 に報告する。

【 0 1 5 1 】

10

20

30

【表 2】

# Cpds 化合物番号	$t_{1/2}$ (min) in human plasma ヒト血漿における $t_{1/2}$ (分)
1	<60
2	<60
3	<60
4	<60
7	<60
8	<60
9	<60
11	<60
12	<60
13	<60
14	<60
15	<60
16	<60
17	<60

10

20

【0152】

C. 2. 2. ウサギ房水における安定性アッセイ

化合物をウサギ房水 (AH) 中 $1 \mu\text{M}$ の濃度でインキュベートする。サンプルを一定の時点で取り、化合物の残留物をタンパク質沈殿後の LC-MS/MS によって決定する。本発明の化合物の半減期を表 3 に報告する。

30

【0153】

【表 3】

# Cpd 化合物番号	t _{1/2} rabbit AH (min) ウサギAHの t 1/2 (分)
1	58
3	> 60
5	> 120
6	> 120
7	> 120
8	> 120
9	> 120
10	> 120
11	> 120
12	> 120
13	> 120
14	> 120
15	> 120
16	> 120
17	> 120

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/067018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D213/75	C07D213/80	C07D405/12	C07D413/12	C07D417/12
A61K31/44	A61K31/443	A61K31/4439	A61P27/02	A61P11/00
A61P29/00	A61P9/00			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2007/042321 A2 (DEVGEN NV [BE]; VAN ROMPAEY PHILIPPE [BE]; ARZEL PHILIPPE [BE]; DEFERT) 19 April 2007 (2007-04-19) abstract; claims 1-28; examples 3,4; tables 1-3; compounds 4,6,17,19-22 -----			1-15
A	WO 2007/006547 A1 (DEVGEN NV [BE]; DEFERT OLIVIER [FR]; VAN ROMPAEY PHILIPPE [BE]; BLOM P) 18 January 2007 (2007-01-18) abstract; claims 1-39; examples 1,2; tables 1-7; compounds 1-172 -----			1-15
	-/--			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
26 October 2012			05/11/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Herz, Claus	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/067018

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LOGE C ET AL: "Rho-kinase Inhibitors: Pharmacomodulations on the Lead Compound Y-32885", JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, TAYLOR, READING, GB, vol. 17, no. 6, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 381-390, XP009018593, ISSN: 1475-6366, DOI: 10.1080/1475636021000005659 abstract; figures 1,2; table I; compounds 4,5,8-11,13,14</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15
X,P	<p>WO 2011/107608 A1 (AMAKEM NV [BE]; LEYSEN DIRK [BE]; DEFERT OLIVIER [BE]; KAVAL NADZEYA []) 9 September 2011 (2011-09-09) abstract; claims 1-31; tables 3,9</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15
A	<p>WO 2007/006546 A1 (DEVGEN NV [BE]; DEFERT OLIVIER [FR]; DE WILDE GERT [BE]; BLOM PETRA [B]) 18 January 2007 (2007-01-18) claims 1-48</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/067018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042321 A2	19-04-2007	AU 2006301458 A1	19-04-2007
		CA 2623500 A1	19-04-2007
		CN 101287707 A	15-10-2008
		EP 1934181 A2	25-06-2008
		JP 2009511529 A	19-03-2009
		US 2009233960 A1	17-09-2009
		WO 2007042321 A2	19-04-2007
WO 2007006547 A1	18-01-2007	BR P10615522 A2	10-04-2012
		JP 2009500437 A	08-01-2009
		US 2010190788 A1	29-07-2010
		WO 2007006547 A1	18-01-2007
WO 2011107608 A1	09-09-2011	AU 2011222900 A1	27-09-2012
		CA 2791338 A1	09-09-2011
		WO 2011107608 A1	09-09-2011
WO 2007006546 A1	18-01-2007	BR P10615524 A2	06-04-2010
		JP 2009505948 A	12-02-2009
		US 2009118283 A1	07-05-2009
		WO 2007006546 A1	18-01-2007

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 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/06	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

- (72)発明者 アレン, ジョー
ベルギー, ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス
インキューベーター
- (72)発明者 ボラン, サンドロ
ベルギー, ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス
インキューベーター
- (72)発明者 ブーラン, アルノー ピエール ジャン
ベルギー, ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス
インキューベーター
- (72)発明者 デフェール, オリヴィア
ベルギー, ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス

インキュベーター

(72)発明者 レイゼン, デイルク

ベルギー, ベー - 3 5 9 0 ディーペンベーク, アゴララーン アー ビス, ライフ サイエンス

インキュベーター

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA39 DA53 DB19

4C063 AA01 BB09 CC12 CC73 CC78 CC95 DD10 DD12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01

MA04 ZA01 ZA02 ZA29 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA66 ZA68

ZA81 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZC20